

Pemanfaatan Senyawa Bahan Alam Sebagai Inhibitor Protein Nukleokapsid pada SARS-CoV-2 Berbasis Fragment-Based Drug Design dan Molecular Docking = Utilization of Natural Product as Nucleoside Protein Inhibitor in SARS-CoV-2 using Fragment-Based Drug Design and Molecular Docking

Ig Satrio Wicaksono, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20514692&lokasi=lokal>

Abstrak

Pada akhir tahun 2019, telah muncul suatu tipe virus korona baru yaitu SARS-CoV-2 yang menyebabkan pandemik global dengan tingkat kematian yang relatif sangat tinggi. Dikarenakan oleh belum adanya obat maupun vaksin yang efektif untuk mengobati virus ini maka diperlukan suatu senyawa yang bisa menghambat protein yang berperan dalam infeksi virus SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 terdiri dari beberapa protein penyusun. Salah satu protein yang berperan penting adalah protein nukleokapsid (NP). Protein ini berperan dalam proses transkripsi maupun replikasi dari RNA virus SARS-CoV-2. Oleh karena itu, protein ini memiliki potensi untuk dijadikan target protein yang akan diinhibisi. Pada penelitian ini akan dilakukan pemanfaatan senyawa bahan alam yang dapat menghambat protein target tersebut sehingga dapat mengurangi dampak dari pandemik global ini. Struktur tiga dimensi (3D) dari NP dimodel melalui sekuen yang diunduh melalui basis data GenBank. Struktur protein kemudian dioptimisasi dan dikarakterisasi untuk mengetahui keakurasian struktur hasil homologi model. Kemudian, penapisan dilakukan terhadap basis data senyawa bahan alam yang berasal dari NPASS dengan menggunakan Astex's Rule of Three (RO3) dan sifat toksisitas untuk mendapatkan senyawa fragmen. Kemudian dilakukan simulasi penambatan molekul senyawa-senyawa fragmen ini terhadap sisi ikat dari NP menggunakan perangkat lunak MOE 2014.09. Kemudian setelah didapatkan delapan ligan terbaik, ligan-ligan tersebut ditumbuhkan dengan menggunakan proses penumbuhan fragmen yang menghasilkan 14.332 senyawa yang nantinya akan dievaluasi melalui simulasi penambatan molekul sekali lagi. Simulasi ini menghasilkan 40 ligan terbaik dengan nilai energi bebas Gibbs terendah terhadap struktur protein. Ligan terpilih diprediksi sifat farmakologinya secara komputasi, dan menghasilkan 2 ligan (CFG-17 dan NFG-11) yang memiliki sifat farmakologis yang baik. Kedua ligan ini divalidasi interaksinya dengan menggunakan simulasi dinamika molekul dan menunjukkan stabilitas interaksi yang baik sebagai kandidat obat untuk terapi SARS-CoV-2.

.....The outbreak of COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus caused a global pandemic that affects the worldwide. Because of the lacking effective prescribed drugs or vaccines as a therapeutic strategy, there is a need to identify a novel inhibitor to inhibit a protein that plays a vital role in the infection of SARS-CoV-2. The Nucleocapsid protein (NP) of the SARS-CoV-2 is a protein that is necessary for viral RNA replication and transcription. Thus, in this study, a three-dimensional (3D) NP structure was modeled using the protein sequences of NP obtained from the GenBank database. After that, the modeled protein structure was characterized and optimized. The natural compound databases obtained from the NPASS database were screened based on Astex's Rule of Three and toxicity filter to gain lead-like fragments. The filtered fragments were docked into the binding site of the NP utilizing MOE 2014.09 software. Then potential eight potential lead-like fragments were grown to generate 14,332 new ligands by utilizing DataWarrior software. Then molecular docking simulation was performed once again with the same protocol as the first molecular

docking simulation. The simulation resulted in 40 best ligands with the lowest value of Gibbs free energy binding to NP. The selected ligands were subjected to the computational pharmacological properties prediction using several tools and resulted in two compounds candidate with favorable interaction and ADME-Tox properties. Then these two compounds were further analyzed with the molecular dynamic simulation.