

ASAM LEMAK OMEGA 3 DAN 6 SEBAGAI POTENSIAL INHIBITOR REAKSI FUSI VIRUS DENGUE

OMEGA 3 FATTY ACID AND 6 AS POTENTIAL INHIBITORS OF DENGUE VIRUS FUSION

Syarifuddin Idrus

Balai Riset dan Standardisasi Industri Ambon, Jl. Kebun Cengkeh, Ambon

Email : syarif.idrus@gmail.com

ABSTRACT

DENV envelope protein has plays an important role in the interaction with host cell receptors. Inhibit DENV envelope protein fusion process will inhibit the binding process on the host cell for viral propagation DENV. This research was conducted to find new antiviral that can inhibit the process of fusion DENV envelope protein through the binding site of n-octyl- β -D-glucoside (β -OG) using omega 3 and 6 fatty acids. Inhibition process was carried out using molecular docking and toxicity tests were conducted to test the safety of antivirals. The results showed that omega 3 and 6 fatty acids can be used as potential inhibitors of DENV envelope protein to inhibit of fusion process. ΔG -binding of acid eicosapentaenoic (EPA), arachidonic acid (ARA), acid gamma linolenic acid (GLA), acid eikosatrienoat (ETA) and docosahexaenoic acid (DHA) are greater than comparator compounds (n-octyl- β -D-glucoside (β -OG) and A5 Kampmann). Toxicity tests indicate that the fatty acid is safe for use by humans.

Keywords: Omega 3, omega 6, Dengue, antiviral

ABSTRAK

Protein envelope virus DENV berperan penting untuk interaksi dengan reseptor sel inang. Menghambat proses fusi protein envelope DENV akan menghambat proses pengikatan pada sel inang untuk perbanyakan virus DENV. Penelitian ini dilakukan untuk menemukan antiviral baru yang dapat menghambat proses fusi protein envelope DENV melalui sisi pengikatan n-octyl- β -D-glucoside (β -OG) menggunakan asam lemak omega 3 dan 6. Proses inhibisi dilakukan menggunakan molekular docking dan uji toksisitas dilakukan untuk menguji keamanan antiviral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa asam lemak omega3/6 dapat dijadikan potensial inhibitor proses fusi protein envelope DENV. Kuat ikatan (ΔG ikatan) asam eikosapentaenoat (EPA), asam arakidonat (ARA), asam gamma linolenic (GLA), asam eikosatrienoat (ETA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) lebih besar dari senyawa pembanding n-octyl- β -D-glucoside (β -OG) dan A5 Kampmann. Uji toksisitas mengindikasikan bahwa asam lemak tersebut aman digunakan oleh manusia.

Kata kunci: Omega 3, omega 6, dengue, antiviral

PENDAHULUAN

Penyakit demam berdarah (dengue) merupakan ancaman serius bagi permasalahan kesehatan dunia. Distribusi geografis penyakit ini telah mengalami perluasan yang sangat besar selama 30 tahun terakhir. Hal ini terjadi karena meningkatnya kondisi yang potensial bagi perkembangan populasi *Aedes aegypti*, spesies nyamuk yang merupakan pembawa virus dengue penyebab penyakit demam

berdarah (WHO, 2007).

Sekitar 100 negara merupakan wilayah endemik bagi demam berdarah dengue dan 40% dari populasi dunia atau sekitar 2,5 milyar penduduk dunia pada daerah tropis dan sub-tropis memiliki resiko terjangkit penyakit ini. Lebih dari 50 juta infeksi demam ringan dengan 400.000 kasus demam berdarah dengue dilaporkan tiap tahunnya dan penyakit ini telah menyebabkan banyak kasus kematian pada anak-anak di beberapa negara

di benua asia (Guglani dan Kabra., 2005).

Indonesia sendiri merupakan salah satu negara yang keseluruhan daerahnya merupakan daerah epidemi dengue (Raekiansyah et al., 2004). Kementerian Kesehatan berdasarkan data *incident rate* demam berdarah dengue (IR DBD) tahun 2013 menunjukkan lima daerah dengan IR DBD tertinggi meliputi; Bali (168,48 per 100.000 penduduk), DKI Jakarta (96,18 per 100.000 penduduk), Kalimantan Timur (92,73 per 100.000 penduduk), Sulawesi Tenggara (66,83 per 100.000 penduduk), DI Yogyakarta (65,25 per 100.000 penduduk). Sedangkan daerah dengan IR DBD terendah meliputi; Maluku (2,2 per 100.000 penduduk), Papua (8,47 per 100.000 penduduk), Nusa Tenggara Timur/NTT (9,34 per 100.000 penduduk).

Para ilmuwan telah mencoba untuk mengembangkan vaksin untuk mengurangi tingkat kejadian demam berdarah. Namun, vaksin dengue pertama di dunia masih berada pada fase 3 uji klinis dan diharapkan akan dipasarkan pada tahun 2016. Vaksin ini hanya memberikan perlindungan terhadap tiga dari lima serotipe virus dengue (DENV). Lima serotipe DENV merupakan faktor penghambat pengembangan vaksin yang efektif karena infeksi oleh satu serotipe DENV tidak memberikan kekebalan protektif terhadap serotipe lainnya. Bahkan, infeksi berikutnya oleh DENV serotipe yang berbeda telah menyebabkan peningkatan replikasi virus dan eskalasi keparahan penyakit menjadi demam berdarah dengue dan dengue *shock syndrome* melalui proses yang dikenal sebagai peningkatan *antibody-dependent*. Sehingga dibutuhkan vaksin yang dapat mengatasi lima serotipe DENV sekaligus (Tambunan et al 2015).

Berdasarkan hal tersebut diperlukan senyawa antiviral yang dapat mengatasi lima serotipe DENV. Beberapa penelitian terkait inhibisi enzim yang merupakan target potensial pada virus dengue telah dilakukan sebelumnya. Idrus et al (2012) telah melakukan perancangan peptide siklis CTWYC dan CYEFC untuk menghambat

NS5 methyl transferase virus dengue. Tambunan et al (2010) melakukan perancangan peptida siklis KRK sebagai inhibitor potensial enzim NS2B-NS3 protease. Tambunan et al (2011) juga merancang sebanyak 49 peptida siklis berdasar pada asam amino yang dapat dikenali oleh sisi aktif NS2-NS3 protease dan menghasilkan ligan terbaik RKR. Pada tahun 2010, Podvinec et al, menggunakan S-Adenosil-Homosistein (SAH), ribavirin tripofat dan sinefungin sebagai inhibitor analog bagi enzim NS5 metiltransferase, tetapi kemudian diketahui bahwa SAH memiliki permasalahan kestabilan dan menunjukkan sifat toksisitas dan ribavirin memiliki aktivitas yang rendah, sedangkan sinefungin memiliki spesifitas yang rendah dan permasalahan nefrotoksitas.

Penelitian sebelumnya telah mengungkapkan bahwa struktur kristal ectodomain *envelope* DENV-2 memiliki kantung hidrofobik yang berada pada antara domain 1 dan 2. Kantung hidrofobik ini mengikat molekul detergen kecil yang dikenal sebagai n-octyl- β -D-glucoside (β -OG). Sisi pengikatan ini kemudian dikenal sebagai sisi ikatan β -OG dan dijadikan target pembuatan molekul kecil untuk menghambat proses fusi perbanyakan virus DENV (Modis et al 2003).

Pada penelitian ini sejumlah molekul kecil asam lemak omega3/6 yang terdiri dari asam α -linolenat (ALA), asam eikosapentaenoat (EPA), asam arakidonat (ARA), asam gamma linolenic (GLA), asam eikosatrienoat (ETA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) digunakan sebagai molekul inhibitor untuk menghambat sisi pengikatan β -OG dalam proses fusi perbanyakan virus DENV. Penelitian ini bertujuan untuk mencoba kemampuan interaksi asam lemak omega3/6 sebagai antivirus baru terhadap DENV yang analog pada sisi pengikat β -OG protein envelope DENV. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk pengembangan antivirus DENV dan telah tersedia dipasaran sehingga keberadaannya akan membantu untuk mengurangi tingkat

terjadinya demam berdarah.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan peralatan *bioinformatics*. Beberapa software digunakan baik yang online maupun secara offline. Software offline yang digunakan pada penelitian ini meliputi Molecular Operating Environment (MOE) 2008.10, ACD/Labs' ChemSketch 12.01, Ligand Explorer 4.1.0, VEGA ZZ 3.0.5, dan Toxtree 2.5.0. Bahan yang digunakan meliputi asam lemak omega3/6 (asam α -linolenat (ALA), asam eikosapentaenoat (EPA), asam arakidonat (ARA), asam gamma linolenic (GLA), asam eikosatrienoat (ETA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA)) dan protein envelope DENV yang tersedia di *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), EMBL-EBI (<http://www.ebi.ac.uk/>) dan protein data bank (PDB) yang tersedia di website *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Pencarian Struktur 3D Protein Envelope DENV

Pencarian struktur protein *envelope* DENV yang digunakan dalam desain obat merupakan salah satu hal yang paling penting untuk memastikan bahwa struktur yang dipilih mewakili protein envelope pada serotipe lainnya. 3D struktur protein envelope DENV dapat diperoleh di PDB RCSB. Struktur ini kemudian digunakan dalam docking molecular untuk melihat interaksi senyawa inhibitor pada sisi pengikat β -OG virus DENV.

Sekuen Similaritas Protein Envelope DENV

Similaritas sekuen dilakukan untuk memastikan bahwa sekuen yang dipilih dapat mewakili secara representatif dari sekuen pada serotipe DENV lainnya. Sekuen similaritas

ini untuk melihat conserve residu pada lima serotipe virus DENV. Software yang digunakan berupa Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) yang tersedia di NCBI.

Preparasi Protein Envelope DENV dan Asam Lemak Omega 3 dan 6

Sebelum proses docking dimulai perlu dilakukan preparasi terhadap protein envelope DENV menggunakan Software MOE 2008.10. Preparasi protein envelope meliputi protonasi, partial charges dan minimisasi. Preparasi asam lemak omega3/6 meliputi wash, partial charges dan minimisasi. Protonasi protein envelope dilakukan untuk menetapkan energi bebas proton yang optimal pada daerah geometri dan daerah ionisasi dari sistem makromolekuler untuk meningkatkan hasil simulasi, docking dan analisis sisi aktif. Hal yang sama dilakukan pada asam lemak omega3/6 dengan melakukan wash. Protonasi dilakukan dengan menggunakan Protonate3D pada software Moe (Molecular Operating Environment) 2008.10, yang memprediksi secara otomatis koordinat atom hidrogen pada koordinat 3D struktur makromolekul. Protonate3D mempertimbangkan "flip" ikatan rantai samping, rotamer, tautomer, dan daerah-daerah ionisasi keseluruhan senyawa kimia, ligan, dan pelarut, dan asal template yang sesuai. Kesemuanya tersedia dalam parameter file. Model energi yang digunakan meliputi energi van der Waals, Coulomb, solvasi, rotamer, tautomer, dan efek titrasi. Hasil validasi percobaan komputasi menunjukkan bahwa Protonate3D bisa memprediksi secara tepat lokasi atom hidrogen dalam struktur makromolekuler (Labute, 2009).

Minimisasi dilakukan untuk menghindari kontak van der Waals yang tidak sesuai dan untuk meminimalkan efek-efek sterik yang berenergi tinggi. Protein envelope dan asam lemak omega3/6 diminimisasi menggunakan *software* Moe 2008.10 dengan memilih opsi *energy minimize* dengan parameter yang sesuai. Untuk protein, forcefield yang digunakan adalah Amber99

dan untuk asam lemak omega3/6 forcefield yang digunakan adalah MMFF94x. Amber99 merupakan forcefield yang sesuai digunakan untuk molekul besar seperti protein, enzim, polimer maupun asam nukleat dan MMFF94x digunakan untuk senyawa kecil (Manavalan, et.al., 2010).

Proses dan Analisis Hasil Molekular Docking

Setelah dipreparasi, dilanjutkan dengan proses simulasi *docking* menggunakan *software* Moe 2008.10. Parameter *docking* diatur dengan mengatur definisi dari receptor, site, dan ligan yang ada pada *toolbox*. *Docking* akan dikalkulasi dengan basis energi *forcefield* yang tersedia pada opsi *scoring*. Fungsi *scoring* akan memberikan gambaran interaksi ikatan yang paling memungkinkan dan akan ditampilkan sebagai hasil keluaran pada database MOE.

Analisis hasil *docking* meliputi penentuan konfirmasi *pose* kompleks protein dan asam lemak, besarnya energi ikatan atau afinitas yang terjadi dan adanya ikatan hidrogen yang terjadi. Konformasi protein dan asam lemak dapat dilihat dari ada atau tidak adanya interaksi dengan reseptor yang membuat asam lemak masuk ke sisi pengikat protein envelope. Evaluasi energi forcefield sering digunakan untuk memilih secara energetika konformasi yang sesuai. Fleksibilitas reseptor dalam metode docking masih memerlukan kajian yang lebih mendalam. Kesulitan utama dalam hal ini adalah banyaknya derajat kebebasan yang harus dipertimbangkan dalam mengkalkulasi fleksibilitas reseptor. Mengabaikan parameter yang ada akan mengakibatkan hasil docking yang tak sesuai dalam memprediksi pose ikatan (Cerqueira, 2009).

Ikatan hidrogen yang terjadi dapat dilihat dengan memilih opsi *ligX* pada windows MOE 2008.10 kemudian pilih *interaction*. Visualisasi MOE akan memberikan data interaksi ikatan hidrogen berdasarkan aseptor dan donor hidrogen, jarak ikatan dan persentasi kuat ikatan yang terjadi.

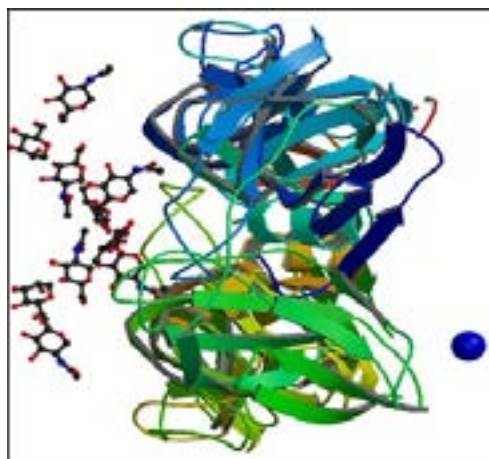
Uji Toksisitas Asam Lemak Omega 3 dan 6

ADMET Test (uji toksisitas) dilakukan untuk melihat kemampuan asam lemak omega3/6 sebagai kandidat inhibitor dalam range absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicology. Uji ini dilakukan menggunakan online software di <http://ilab.acdlabs.com> dan offline software Toxtree-v2.5.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur 3D Protein Envelope DENV

Hasil pencarian Protein envelope DENV didapat protein envelope DENV-2 dengan kode PDB 1OAN (Gambar 1). Struktur kristal 1OAN pertama kali ditentukan oleh Modis et al (2003). Struktur kristal terdiri dari dua rantai yaitu chain A dan B dengan panjang rantai 394 asam amino untuk masing-masing rantai. Pada struktur kristal 1OAN juga dijumpai beberapa senyawa kecil meliputi beta-d-mannose (BMA), alpha-L-fucose (FUC), ion sodium (NA) dan N-acetyl-d-glucosamine (NAG) yang letaknya tidak terlalu dekat pada sisi ikatan β -OG. Berdasarkan hasil kristalisasi ditemukan sisi pengikatan β -OG pada DENV-2 meliputi Thr 48; Glu 49; Gln 52; Lys 128; Val 130; Pro 132; Leu 135; Pro 187; Leu 191; Phe 193; Gln 200; Asp 203; Leu 207; Ile 270; Gln 271; Ser 274; Leu 277; Phe 279; Thr 280; dan Gly 281.

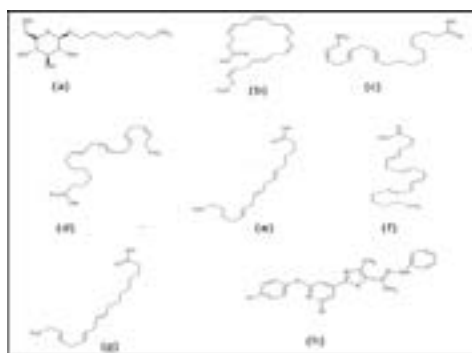


Gambar 1. Struktur 3D Protein Envelope DENV-2 dengan kode PDB 1OAN

Similaritas 1OAN menggunakan BLAST NCBI menunjukkan bahwa sekuen protein 1OAN memiliki kesamaan terhadap sekuen protein envelope DENV-2 yang ada pada database dengan tingkat kesamaan mencapai 97%. Bila dibandingkan dengan sekuen protein envelope DENV-4 dan serotipe lainnya maka tingkat kesamaan mencapai 69%. Tingkat kesamaan yang tinggi ini menunjukkan bahwa 1OAN dapat secara representative mewakili serotipe lainnya. Bila tingkat kesamaan >50% maka tingkat perwakilan struktur untuk tujuan pembuatan obat menjadi tidak valid (Hillis et al 2004).

Asam Lemak Omega3/6 sebagai Inhibitor

Struktur β -OG (Gambar 2) telah banyak dijadikan analog untuk menemukan kandidat obat baru berdasarkan kesamaan strukturnya. Struktur β -OG memiliki satu cincin jenuh dengan beberapa rantai hidroksida dan rantai karbon jenuh. Struktur β -OG bila dibandingkan dengan asam lemak omega3/6 yang banyak terdapat ikatan rangkap pada rantai karbon dan gugus hidroksida dan memiliki kesamaan pada gugus hidroksida. Adanya kesamaan ini diharapkan asam lemak omega3/6 dapat terikat kuat pada sisi pengikat β -OG virus DENV karena hidroksida pada gugus karboksil lebih eksplosif dibandingkan dengan hidroksida pada cincin jenuh β -OG. Melalui docking molecular, asam lemak omega3/6 sebagai inhibitor akan dibandingkan kuat ikatannya pada sisi pengikat β -OG dengan senyawa β -OG dan A5 Kampmann (Kampmann et al 2009).



Gambar 2. Substrat yang digunakan sebagai inhibitor

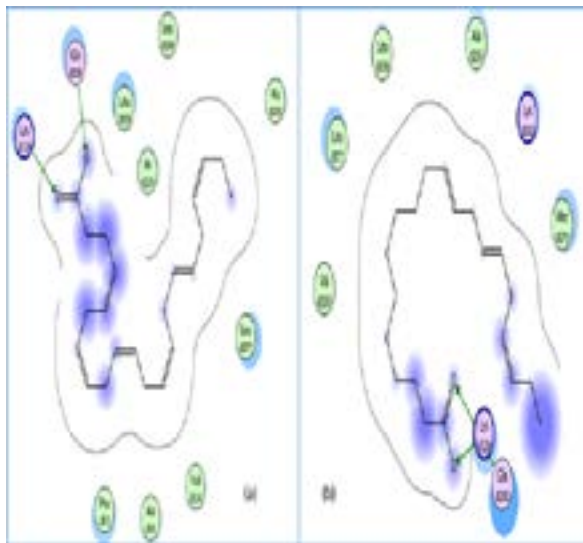
Gambar 2. Substrat yang digunakan sebagai inhibitor (b, c, d, e, f, dan g) dan pembanding (a dan h), meliputi: (a) n-octyl- β -D-glucoside (β -OG); (b) asam dokosaheksaenoat (DHA); (c) asam eikosatrienoat (ETA); (d) asam eikosapentaenoat (EPA); (e) asam gamma linolenic (GLA); (f) asam arakidonat (ARA); (g) asam α -linolenat (ALA); (h) A5 Kampmann.

Molekular Docking

Molekular docking dilakukan terhadap protein envelope DENV-2 pada sisi pengikatan β -OG dan sebagai inhibitor digunakan asam lemak omega3/6 dengan pembanding senyawa β -OG dan A5 Kampmann. Pada sisi pengikatan β -OG terdapat asam amino yang berperan pada proses fusi protein envelope DENV-2, asam-asam amino tersebut meliputi Thr 48; Glu 49; Gln 52; Lys 128; Val 130; Pro 132; Leu 135; Pro 187; Leu 191; Phe 193; Gln 200; Asp 203; Leu 207; Ile 270; Gln 271; Ser 274; Leu 277; Phe 279; Thr 280; dan Gly 281. Asam-asam amino yang berperan pada sisi aktif β -OG diperoleh berdasarkan hasil analisis Ligand Explorer pada PDB RSCB. Berdasarkan asam-asam amino pada sisi pengikatan tersebut proses docking molecular dilakukan dengan memasukkan asam lemak omega3/6 pada sisi tersebut dan dianalisis kuat ikatannya berdasarkan prediksi ΔG_{ikatan} yang tersedia pada MOE 2008.10.

Hasil molekular docking menunjukkan bahwa DHA memiliki nilai kuat ikat tertinggi dibandingkan dengan asam lemak yang lain dan senyawa pembanding (β -OG dan A5 Kampmann). Kuat ikatan (ΔG_{ikatan}) DHA sebesar -19,7719 Kcal/mol, kemudian ETA sebesar -19,3187 Kcal/mol, EPA sebesar -19,2070 Kcal/mol, GLA sebesar -17,6309 Kcal/mol, ARA sebesar -17,4619 Kcal/mol, A5 Kampmann sebesar -17,0634 Kcal/mol, ALA sebesar -16,7982 Kcal/mol dan β -OG sebesar -15,0812 Kcal/mol. Semakin besar nilai negatif ΔG_{ikatan} akan semakin kuat ikatan yang terbentuk dan semakin memungkinkan peluang ikatan itu terjadi (reaksi eksoterm), sehingga sangat memungkinkan

digunakan sebagai inhibitor reaksi fusi virus DENV-2.

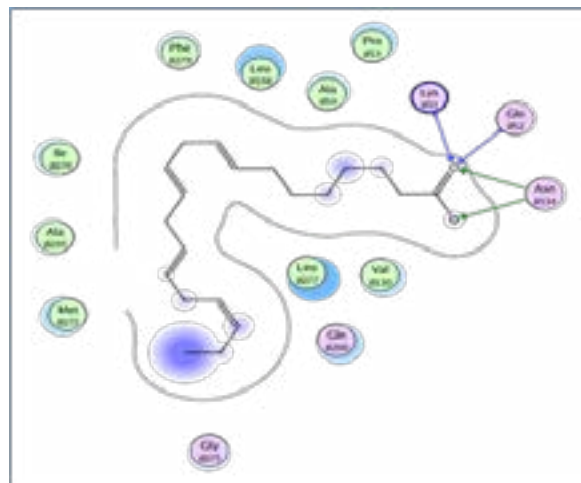


Gambar 3. Interaksi DHA (a) dan ETA (b) pada sisi pengikatan β -OG Virus DENV-2

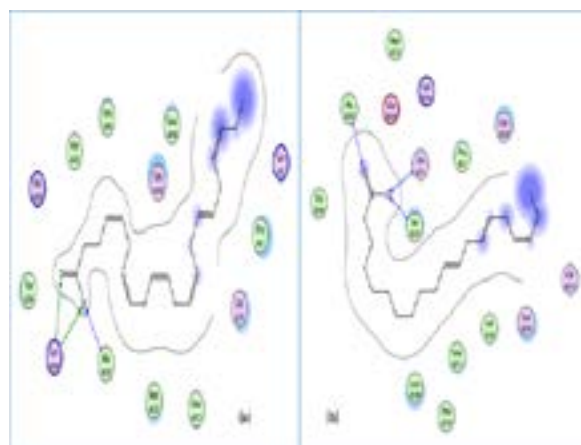
Asam dokosaheksaenoat (DHA) dan asam eikosatrienoat (ETA) terikat pada sisi ikatan β -OG melalui ikatan pada rantai samping asam amino lys128 dan gln200 (Gambar 3). Lysin (Lys) merupakan asam amino basa polar dan glutamin (Gln) merupakan asam amino polar yang keduanya memiliki gugus amina (NH_3) pada rantai samping. Lys128 dan Gln200 merupakan asam amino yang berpengaruh pada proses fusi virus DENV-2. Hidrogen pada gugus amina pada rantai samping lysin dan glutamin akan terikat dengan oksigen pada gugus karboksil DHA dan ETA membentuk ikatan hydrogen. Ikatan yang terjadi akan membuat terganggunya reaksi fusi proses perbanyakan virus DENV sehingga menghambat perkembangan virus secara keseluruhan. DHA dan ETA sama-sama memiliki gugus karboksil yang terikat dengan asam amino yang sama pada sisi pengikat β -OG virus DENV-2 tetapi energy ikatan yang terbentuk DHA lebih negatif dari ETA, hal ini disebabkan karena polaritas disekitar gugus karboksil DHA jauh lebih besar dibandingkan pada ETA sehingga akan membantu menarik atom hydrogen lebih besar dari ETA.

Asam eikosapentaenoat (EPA) pada sisi

pengikatan β -OG akan terikat dengan Lys51 dan Gln52 pada rantai backbone serta dengan Asn134 pada rantai samping (Gambar 4). Lysin, glutamin dan asparagin merupakan asam amino polar. Pada Lys51 dan Gln52, oksigen pada gugus karboksil EPA akan terikat melalui atom hidrogen pada gugus amina backbone membentuk ikatan hidrogen, sedangkan pada Asn134, atom hidrogen pada gugus amina rantai samping akan ditarik oleh kedua atom oksigen gugus karboksil EPA melalui ikatan hidrogen. Gln52 merupakan asam amino yang berpengaruh pada proses reaksi fusi perbanyakan virus DENV-2, sehingga menginhibisi asam amino yang berpengaruh pada sisi pengikatan β -OG akan menghambat proses berkembangnya virus DENV.



Gambar 4. Interaksi EPA pada sisi pengikatan β -OG virus DENV-2



Gambar 5. Interaksi GLA (a) dan ARA (b) pada sisi pengikatan β -OG Virus DENV-2

Asam gamma linolenic (GLA) pada sisi pengikatan β -OG virus DENV-2 akan terikat pada Lys204 dan Ala205 (Gambar 5). Lys204 dan Ala205 bukan termasuk asam amino yang berpengaruh pada proses fusi virus DENV-2 sehingga penghambatan pada asam amino tersebut dimungkinkan tidak akan menghambat terjadinya reaksi fusi perbanyakan virus DENV-2. Asam arakidonat (ARA) pada sisi β -OG akan terikat dengan Ala205, Ile270 dan Gln271 (Gambar 5). Ala205 tidak termasuk pada asam amino yang berpengaruh pada proses fusi perbanyakan virus tetapi Ile270 dan Gln271 merupakan asam amino yang berpengaruh pada proses fusi sehingga penghambatan kedua asam amino tersebut akan menghambat Virus DENV-2. Isoleusine pada posisi 270 (Ile270) merupakan asam amino yang bersifat non polar dan interaksi yang terjadi melalui ikatan hidrogen antara backbone dengan atom oksigen pada gugus karboksil ARA. Atom hidrogen pada gugus amina Ile270 dan Gln271 ditarik oleh atom oksigen gugus hidroksil ARA yang bersifat lebih polar dari atom nitrogen pada gugus amina backbone sehingga ikatan hidrogen dapat terbentuk.

Toksisitas Asam Lemak Omega3/6

Asam lemak omega3/6 merupakan asam lemak yang esensial dibutuhkan manusia, keberadaannya dalam tubuh sangat diperlukan. Hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa asam lemak omega3/6 tidak berpengaruh pada fungsi hati maupun pemicu kanker. Beberapa studi menunjukkan manfaat dari asam lemak omega3/6 DHA dan EPA sangat dibutuhkan untuk perkembangan kecerdasan otak, anti inflamasi dan dibutuhkan pada proses pertumbuhan. ETA merupakan asam lemak omega-3 yang dapat digunakan sebagai agen potensial untuk mencegah dan mengobati peradangan yang disebabkan oleh imbas sinar UV maupun photoaging (Jin et al., 2010). ARA merupakan asam lemak tak jenuh omega-6 yang sangat diperlukan pada proses anabolisme perbaikan dan pertumbuhan otot

(Trappe et al., 2001).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Asam lemak omega3/6 dapat dijadikan potensial inhibitor proses fusi protein envelope DENV. Kuat ikatan (ΔG ikatan) asam eikosapentaenoat (EPA), asam arakidonat (ARA), asam gamma linolenic (GLA), asam eikosatrienoat (ETA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA) lebih besar dari senyawa pembanding n-octyl- β -D-glucoside (β -OG) dan A5 Kampmann. Uji toksisitas mengindikasikan bahwa asam lemak tersebut aman digunakan oleh manusia.

Saran

Perlu dilakukan uji secara invitro untuk menghambat proses fusi protein envelope DENV.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada Prof. Dr. Usman Sumo Friend Tambunan, M.Sc, atas fasilitas yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

- Cerqueira N.M., Bras N.F., Fernandes P.A., Ramos M.J., (2009). "MADAMM: a multistaged docking with an automated molecular modeling protocol". *Proteins* 74 (1): 192–206.
- Guglani, L., Kabra, S. K. (2005). *Sel T Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection*. *Dengue Bull.* 29: 58-69.
- Hillisch A, Pineda LF, Hilgenfeld R. (2004). *Utility of homology models in the drug discovery process*. *Drug Discov Today*. 9(15):659–669.
- Idrus S., Tambunan U.S.F., Zubaidi A.A (2012). *Designing cyclopentapeptide*

- inhibitor as potential antiviral drug for dengue virus ns5 methyltransferase. *J. Bioinformation* 8(8): 348-352.
- Jin, X.J., Kim, E.J., Oh, I.K., Kim, Y.K., Park, C.H., and Chung, J.H. (2010). *Prevention of UV-induced skin damages by 11,14,17-eicosatrienoic acid in hairless mice in vivo*. *J Korean Med Sci.* 25(6): 930-7.
- Kampmann T, Yennamalli R, Campbell P, et al. (2009). *In silico screening of small molecule libraries using the dengue virus envelope E protein has identified compounds with antiviral activity against multiple flaviviruses*. *Antiviral Res.* 84(3):234–241.
- Manavalan, B., Murugapiran S.K., Gwang Lee, Sangdun Choi. (2010). *Molecular modeling of the reductase domain to elucidate the reaction mechanism of reduction of peptidyl thioester into its corresponding alcohol in non-ribosomal peptide synthetases*. *BMC Structural Biology.* 10:1472-6807.
- Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC. (2003). *A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(12): 6986–6991.
- Podvinec, et al. (2010). *Novel Inhibitors of Dengue Methyltransferase: Discovery by in Vitro-Driven Virtual Screening on a Computer Desktop Grid*. *J Med Chem.* 53: 4.
- Raekiansyah, Muhareva., Sudiro, T Mirawati. (2004). *Genetic Variation Among Dengue Virus that Possibly Correlate with Pathogenesis*. *Med. J. Ind.,* 13:190.
- Tambunan U.S.F., Hilyatuz Z., Arli A. Parikesit, Syarifuddin Idrus and Djati Kerami, (2015). *Screening Analogs of β -OG Pocket Binder as Fusion Inhibitor of Dengue Virus 2*. *Drug Target Insights.* 9: 33-49.
- Tambunan U.S.F., Apriyanti N., Parikesit A.A., et al. (2011), *Computational design of disulfide cyclic peptide as potential inhibitor of complex NS2B-NS3 dengue virus protease*, *African Journal of Biotechnology*, 10 (57), 12281-12290.
- Tambunan U.S.F., Limanto A., Parikesit A.A. (2010), *In silico analysis of hemagglutinin, neuraminidase, and matrix2 of H5N1 virus Indonesian strain related to its high pathogenicity*, *The IIOAB Journal*, 1(3), 17-24.
- Trappe, TA; Fluckey, JD; White, F; Lambert, CP; Evans, WJ (2001). *“Skeletal muscle PGF(2)(alpha) and PGE(2) in response to eccentric resistance exercise: influence of ibuprofen acetaminophen.”*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 86 (10): 5067–70.