

MODIFIKASI SENYAWA BAHAN ALAM (+)-KATEKIN DAN VAVAIN SEBAGAI ANTIDIABETES MELALUI PENDEKATAN PENAMBATAN MOLEKUL DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER

Fajri Khatami
22/495520/PPA/06308

INTISARI

Modifikasi senyawa bahan alam (+)-katekin dan vavain sebagai antidiabetes telah dilakukan berdasarkan pendekatan penambatan molekul dan diuji kestabilannya melalui simulasi dinamika molekuler (MD) serta analisis ADMET. Penelitian ini bertujuan untuk mendesain senyawa antidiabetes melalui modifikasi senyawa bahan alam menggunakan pendekatan penambatan molekul dan simulasi dinamika molekuler. Pada penelitian ini protein yang digunakan adalah enzim oligo-1,6-glukosidase (PDB ID: 3A4A). Validasi metode penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA *structure* dengan penambatan ulang ligan alami sebanyak 100 kali dan setiap penambatan ulang menghasilkan 25 konformasi senyawa. Hasil validasi metode menunjukkan nilai RMSD ≤ 2 Å dan jenis interaksi yang serupa dengan kristalografi protein. Selanjutnya dilakukan studi penambatan molekul dan modifikasi senyawa untuk meningkatkan aktivitas senyawa bahan alam. Senyawa modifikasi terbaik dijadikan sebagai senyawa usulan dan diuji kestabilannya menggunakan simulasi MD, serta analisis ADMET untuk melihat sifat farmakokinetiknya.

Studi penambatan molekul pada modifikasi senyawa bahan alam menunjukkan senyawa (+)-katekin (2) dan vavain (2) sebagai modifikasi terbaik. Senyawa ini mampu membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino katalitik utama Glu277, Asp115, dan Asp352 dengan energi ikatan masing-masing sebesar -7,851 dan -8,648 kkal/mol. Hasil simulasi MD kedua senyawa usulan menunjukkan kestabilan yang baik saat membentuk kompleks dengan protein 3A4A berdasarkan nilai RMSDbb, jenis interaksi, RMSF, Rg, SASA dan energi ikatan MM/PBSA. Analisis ADMET kedua senyawa menunjukkan sifat farmakokinetik yang baik. Berdasarkan analisis tersebut, maka senyawa usulan ini dapat dijadikan sebagai kandidat antidiabetes.

Kata kunci: ADMET, antidiabetes, penambatan molekul, simulasi MD

***MODIFICATION OF NATURAL PRODUCTS (+)-CATECHIN AND VAVAIN
AS ANTI-DIABETIC THROUGH MOLECULAR DOCKING AND
MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS***

Fajri Khatami
22/495520/PPA/06308

ABSTRACT

Modification of natural compounds (+)-catechin and vavain as potential antidiabetic agents has been conducted through molecular docking approach and assessed for stability via molecular dynamics (MD) simulations along with ADMET analysis. This study aims to design antidiabetic compounds through modification of natural compounds based on molecular docking and MD simulations. Oligo-1,6-glucosidase enzyme (PDB ID: 3A4A) was utilized as target proteins. The validation of the molecular docking method was performed using YASARA structure software with 100 re-docking attempts for each native ligand resulting in 25 compound conformations. The validation results indicated RMSD values ≤ 2 Å and similar interaction types with protein crystallography. Subsequently, molecular docking studies and modifications were carried out to enhance the activity of natural compounds. The best modified compounds were selected as proposed compounds and their stability was assessed using MD simulations, along with ADMET analysis to evaluate their pharmacokinetic properties.

Molecular docking studies on structural modifications of natural compounds revealed (+)-catechin (2) and vavain (2) as the most promising modifications, capable of forming conventional hydrogen bond interactions with main catalytic residues Glu277, Asp115, and Asp352 and yielded binding energies of -7.851 and -8.648 kcal/mol. MD simulation results for both proposed compounds on proteins 3A4A indicated good stability when forming complexes based on RMSD, interaction types, RMSF, Rg, SASA, and MM/PBSA binding energies. ADMET analysis of both compounds showed favorable pharmacokinetic properties. Based on the analysis, these proposed compounds can be considered as potential candidates for antidiabetic agents.

Keywords: ADMET, antidiabetic, MD simulation, molecular docking