

OPTIMIZATION OF α -AMYLASE INHIBITOR PEPTIDES DERIVED FROM GOAT MILK TO ENHANCE THEIR ACTIVITY

Innayah Namira Anjani
21/475136/PA/20534

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a major global health challenge, with postprandial hyperglycaemia being a key factor in disease progression. Inhibiting carbohydrate-hydrolysing enzymes such as α -amylase is an important therapeutic strategy, but synthetic inhibitors like acarbose often cause gastrointestinal side effects. Natural peptides from food proteins have emerged as safer alternatives, and goat casein is a promising source due to its unique protein profile and digestibility. The objective of this research is to optimize goat casein-derived peptides as potential natural α -amylase inhibitors through in silico design and experimental validation.

This study modified two peptides from goat milk casein, EDVPSEER and TNAIPYVR, which exhibited α -amylase inhibition activity. The optimization of the peptide sequences was conducted through in silico analysis using PepSite2, CABS-dock, and HADDOCK, focusing on enhancing interactions with the catalytic triad of α -amylase. The peptides were then synthesized and tested through in vitro inhibition assays and kinetic analysis.

The results showed that modifications enhanced both binding affinity and inhibitory potency. EDVPAER displayed the strongest inhibition with an $IC_{50} = 10.58 \pm 0.07 \mu\text{M}$, compared to its parent peptide ($18.21 \pm 0.61 \mu\text{M}$). SNAAPYDR also improved ($IC_{50} = 40.62 \pm 1.40 \mu\text{M}$) relative to TNAIPYVR ($72.96 \pm 1.78 \mu\text{M}$). Docking indicated additional hydrogen bonds at the catalytic region, and kinetic studies revealed competitive inhibition for EDVPAER and mixed-type inhibition for SNAAPYDR. These findings highlight EDVPAER as a promising natural α -amylase inhibitor for type 2 diabetes management.

Keywords: Type 2 diabetes, α -amylase inhibition, goat casein peptides, molecular docking, enzyme kinetics.



OPTIMASI PEPTIDA INHIBITOR α -AMILASE YANG DIDERIVASI DARI SUSU KAMBING UNTUK MENINGKATKAN AKTIVITASNYA

Innayah Namira Anjani
21/475136/PA/20534

INTISARI

Diabetes melitus tipe 2 merupakan tantangan kesehatan global utama, dengan hiperglikemia postprandial sebagai faktor kunci dalam perkembangan penyakit. Penghambatan enzim penghidrolisis karbohidrat seperti α -amilase merupakan strategi terapi penting, namun inhibitor sintesis seperti akarbosa sering menimbulkan efek samping gastrointestinal. Peptida alami dari protein pangan muncul sebagai alternatif yang lebih aman, dan kasein susu kambing merupakan sumber yang menjanjikan karena profil protein dan daya cerna yang unik. Tujuan dari penelitian ini adalah mengoptimalkan peptida turunan kasein susu kambing sebagai kandidat inhibitor α -amilase alami melalui pendekatan *in silico* dan validasi eksperimental.

Penelitian ini memodifikasi dua peptida dari kasein susu kambing, yaitu EDVPSER dan TNAIPYVR, yang mempunyai aktivitas inhibisi α -amilase. Optimasi urutan struktur dilakukan dengan analisis *in silico* menggunakan PepSite2, CABS-dock, dan HADDOCK, dengan fokus meningkatkan interaksi terhadap residu katalitik triad α -amilase. Selanjutnya, peptida disintesis dan diuji melalui uji inhibisi *in vitro* serta analisis kinetika enzim.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa modifikasi meningkatkan afinitas pengikatan dan potensi penghambatan. EDVPAER menampilkan inhibisi terkuat dengan $IC_{50} = 10,58 \pm 0,07 \mu\text{M}$, dibandingkan peptida induknya ($18,21 \pm 0,61 \mu\text{M}$). SNAAPYDR juga mengalami peningkatan aktivitas ($IC_{50} = 40,62 \pm 1,40 \mu\text{M}$) dibandingkan TNAIPYVR ($72,96 \pm 1,78 \mu\text{M}$). Hasil docking menunjukkan tambahan ikatan hidrogen pada wilayah katalitik, sedangkan studi kinetika mengungkap inhibisi kompetitif untuk EDVPAER dan inhibisi tipe campuran (mixed-type) untuk SNAAPYDR. Temuan ini menegaskan EDVPAER sebagai kandidat menjanjikan penghambat α -amilase alami untuk penanganan diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, inhibisi α -amilase, peptida kasein susu kambing, molecular docking, kinetika enzim.