

STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN MOLEKULER DAN DINAMIKA MOLEKULER BEBERAPA TURUNAN 5-BENZILIDENA-2,4- TIAZOLIDINDION SEBAGAI INHIBITOR ENZIM PTP1B UNTUK KANDIDAT ANTIDIABETIK

Khairy Al Ghifari
22/505081/PA/21742

INTISARI

Penelitian Studi *In Silico* Penambatan Molekuler dan Dinamika Molekuler Turunan 5-Benzilidena-2,4-Tiazolidindion sebagai Inhibitor Enzim PTP1B untuk Kandidat Antidiabetik telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis penambatan molekuler dan dinamika molekuler (MD) terhadap beberapa turunan 5-benzilidena-2,4-tiazolidindion dengan enzim PTP1B. Penambatan molekuler akan menunjukkan afinitas ikatan yang dapat dianalisis untuk menentukan potensi senyawa sebagai antidiabetik. Dinamika molekuler akan mengevaluasi kestabilan kompleks ligan–PTP1B dalam kondisi dinamis. Senyawa turunan dengan hasil yang terbaik dipilih untuk menjadi kandidat obat antidiabetik baru.

Struktur kristal PTP1B resolusi tinggi dipersiapkan dan prosedur penambatan divalidasi melalui penambatan ulang ligan asli. Ligan hasil optimasi dilakukan penambatan ke situs aktif PTP1B menggunakan AutoDock Vina. Pose terbaik dianalisis berdasarkan energi ikat dan interaksi kunci dengan residu katalitik. Kompleks protein–ligan tersebut disimulasikan menggunakan metode dinamika molekuler dengan perangkat lunak GROMACS untuk mengevaluasi kestabilan interaksi dalam kondisi dinamis. Parameter RMSD, RMSF, *radius of gyration*, dan jumlah ikatan hidrogen dianalisis untuk memastikan konsistensi pengikatan ligan terhadap PTP1B serta memvalidasi hasil prediksi penambatan. Integrasi hasil penambatan molekuler dan MD menghasilkan kandidat turunan TZD potensial sebagai inhibitor PTP1B untuk pengembangan agen antidiabetik.

Hasil dari penelitian ini terbagi menjadi hasil analisis penambatan molekuler dan MD. Hasil analisis penambatan yang didapat adalah nilai afinitas senyawa pembanding rosiglitazone sebesar -7,647 kkal/mol. Afinitas senyawa ligan uji yang sangat negatif yaitu senyawa Cp3 dan Cp8 dengan nilai masing-masing sebesar -8,843 dan -8,747 kkal/mol. Senyawa pembanding rosiglitazone serta senyawa ligan uji Cp3 dan Cp8 berhasil berinteraksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino penting yaitu Arg221. Hasil MD yang didapat berupa grafik dengan beberapa parameter. Hasil analisis yang didapatkan adalah senyawa Cp3 dan Cp8 memiliki kestabilan yang cukup baik terhadap enzim PTP1B. Kesimpulan dari penelitian ini adalah senyawa Cp3 dan Cp8 dinilai memiliki potensi yang baik untuk menjadi obat antidiabetik baru dibandingkan senyawa rosiglitazone.

Kata kunci: dinamika molekuler, penambatan molekuler, PTP1B, dan tiazolidindion

IN SILICO MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS STUDY OF SEVERAL 5-BENZYLIDENE-2,4-THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES AS PTP1B ENZYME INHIBITOR FOR ANTIDIABETIC CANDIDATES

Khairy Al Ghifari
22/505081/PA/21742

ABSTRACT

In Silico Molecular Docking and Molecular Dynamics Study of 5-benzylidene-2,4-Thiazolidinedione Derivatives as PTP1B Enzyme Inhibitors for Antidiabetic Candidates has been conducted. This study aims to conduct molecular docking and molecular dynamics analysis of several 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives with the PTP1B enzyme. Molecular docking will show binding affinity that can be analyzed to determine the potential of the compound as an antidiabetic. Molecular dynamics will evaluate the stability of the ligand-PTP1B complex under dynamic conditions. The derivative with the best results was selected to be a candidate for a new antidiabetic drug.

A high-resolution crystal structure of PTP1B was prepared, and the docking protocol was validated through redocking with reference ligands. The optimized ligand was then docked to the PTP1B active site using AutoDock Vina. The best pose was analyzed based on binding energy and key interactions with catalytic residues. The protein-ligand complex was simulated using molecular dynamics with GROMACS software to evaluate the stability of the interaction under dynamic conditions. The RMSD, RMSF, radius of gyration, and number of hydrogen bonds were analyzed to ensure the consistency of ligand binding to PTP1B and validate the docking prediction results. The integration of molecular docking and MD results resulted in potential TZD derivative candidates as PTP1B inhibitors for the development of antidiabetic agents.

The results of this study were divided into docking and molecular dynamics (MD) analysis results. The docking analysis results obtained were the affinity value of the reference compound rosiglitazone of -7.647 kcal/mol. The affinity of the test ligand compounds that were very negative were compounds Cp3 and Cp8 with values of -8.843 and -8.747 kcal/mol, respectively. The reference compound rosiglitazone and the test ligand compounds Cp3 and Cp8 successfully interacted with hydrogen bonds with the important amino acid residue, namely Arg221. The MD results obtained were in the form of graphs with several parameters. The analysis results obtained were compounds Cp3 and Cp8 have quite good stability against the PTP1B enzyme. The conclusion of this study was that the Cp3 and Cp8 compound was considered to have better potential to become a new antidiabetic drug compared to the rosiglitazone compound because.

Keywords: docking molecular, molecular dynamics, PTP1B, and thiazolidinedione