

Studi Aktivator Sirtuin-1 yang Berpotensi Sebagai Antidiabetes secara In Silico dari Basis Data Herbal Indonesia dan Uji aktivitasnya secara In Vitro = In Silico Study of Sirtuin-1 Activator Potentially as Antidiabetic from Indonesian Herbal Data Base and In Vitro Activity Assay

Azminah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20496594&lokasi=lokal>

Abstrak

Sirtuin 1 (SIRT1) adalah famili kelas III dari protein histon deasetilasi (HDAC) dan reaksinya bergantung dengan NAD⁺. Aktivator SIRT1 menyerupai pembatasan kalori merupakan pendekatan terapi untuk diabetes mellitus tipe 2. Pencarian obat dapat dilakukan dengan metode *in silico* untuk mempercepat dan memfasilitasi identifikasi kandidat senyawa terbaik dan karakteristik fisikokimia dan pemilihan *hit-to-lead*. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan mengidentifikasi senyawa tanaman obat yang menyerupai CR

calorie restriction mimetic dari Basis Data Herbal Indonesia (HerbalDB) <http://herbaldb.farmasi.ui.ac.id> yang berpotensi sebagai kandidat untuk aktivator SIRT1 melalui kombinasi metode *in silico* dan *in vitro*. Pemodelan farmakofor diperoleh dengan dua cara yaitu menggunakan ko-kristal yang terikat pada daerah allosterik SIRT1 dan senyawa-senyawa yang digunakan sebagai aktivator SIRT1. Kemudian, model ini digunakan untuk penapisan virtual dengan HerbalDB. Senyawa yang diperoleh diidentifikasi menggunakan penambatan molekul dengan program AutoDock4Zn dan simulasi dinamika molekul 50-ns menggunakan program Amber. Simulasi dinamika molekuler dianalisis menggunakan metode MM-GB(PB) SA. Senyawa yang terpilih diuji secara *in vitro* menggunakan uji luminesensi SIRT-

GloTM. Analisis interaksi ikatan antara ligan dan reseptor SIRT1 (PDB ID 4zzj dan 5btr) menunjukkan selektivitas ligan adanya interaksi hidrofobik pada Leu206, Ile223, Ile227. Interaksi ikatan hidrogen antara [Glu230 dengan Arg446] dan Arg234 (daerah allosterik) dengan Arg446, Val459, His473, Asp475 (daerah katalitik), karena adanya interaksi ini menjadi dekat ke arah daerah substrat. Hasil penapisan virtual menggunakan model farmakofor berbasis struktur adalah mulberrin dan model farmakofor berbasis ligan adalah gartanin, kuinidin dan kuinina sebagai prediksi terbaik aktivator SIRT1. Analisis *In silico*, perhitungan MM-GB(PB)SA mengkonfirmasi bahwa mulberrin, gartanin, kuinidin, kuinina menunjukkan interaksi ikatan pada daerah allosterik dan uji *in vitro* nilai EC₅₀ masing-masing adalah 2,10; 1,79; 1,71; 1,14¹/₄M. Jadi, dari studi *in silico* dan *in vitro* senyawa mulberrin, gartanin, kuinidin, dan kuinina, menjadi kandidat potensial untuk aktivator SIRT1.

Sirtuin 1 (SIRT1) is a class III family of protein histone deacetylases involved in NAD⁺-dependent deacetylation reactions. It has been suggested that SIRT1 activators, in a therapeutic approach for type 2 diabetes mellitus. Drug design can be performed *in silico* using molecular dynamic approaches to accelerate and facilitate identification of the best compound candidates and their physicochemical characteristics and hit-to-lead selection. This study aimed to explore and identify medicinal plant compounds *calorie restriction mimetic* from Indonesian Herbal Database (HerbalDB) that might potentially become a candidate for SIRT1 activators through a combination of *in silico* and *in vitro* methods. Two pharmacophore

models were developed using co-crystalized ligands that allosterically bind with SIRT1 similar to the putative ligands used by SIRT1 activators. Then, these were used for the virtual screening of HerbalDB. The identified compounds were subjected to molecular docking with the AutoDock4Zn program and 50-ns molecular dynamics simulation using the Amber program. Molecular dynamics simulation was analyzed using MM-GB(PB)SA methods. The compounds identified by these methods were tested in an *in vitro* study using a SIRT-GloTM luminescence assay. Interaction analysis between activator ligand and the SIRT1 receptor (PDB IDs 4zzj and 5btr) revealed the ligand's selectivity for hydrophobic interaction at Leu206, Ile223, Ile227. Hydrogen bond interactions between [Glu230 with Arg446] and Arg234 (allosteric region) with Val459, His473, and Asp475 (catalytic region) brought them close to the bounding substrate area. Virtual screening using structure-based pharmacophores predicted that mulberrin as the best candidate SIRT1 activator. Virtual screening using ligand-based pharmacophores predicted that gartanin, quinidine and quinine to be the best candidates as SIRT1 activators. The molecular docking studies showed the important residues involved were Ile223 and Ile227 at the allosteric region. The MM-GB(PB)SA calculations confirmed that mulberrin, gartanin, quinidine, quinine showed activity at allosteric region and their EC₅₀ *in vitro* values are 2.10; 1.79; 1.71; 1.14 μM, respectively. Thus, mulberrin, gartanin, quinidine, and quinine, to be a potential candidate for SIRT1 activators.