

Studi Dinamika Molekuler Senyawa Penghambat SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) = Molecular Dynamics Study of SGLT2 Inhibitors (Sodium-Glucose Linked Transporter 2)

Rifqi Ryzanafi Almahdi, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20507303&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Diabetes merupakan penyakit yang dikarakterisasi dengan meningkatnya kadar gula darah yang yang diakibatkan defisiensi insulin, resistensi insulin atau keduanya. Pengobatan diabetes berfokus pada insulin, dimana efikasinya dapat berkurang seiring penyakit berprogresi. Golongan penghambat Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) merupakan golongan obat diabetes baru dengan mekanisme pengaturan kadar glukosa darah independent dari insulin, ditambah khasiat menurunkan resiko kardiovaskular dan berat badan. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia berkontribusi dalam pengembangan golongan obat ini dengan metode in silico melalui penapisan virtual berbasis ligan berdasarkan gugus farmakofor dari pangkalan data tanaman herbal Indonesia, dan penapisan virtual berbasis struktur dengan model homologi hSGLT2 dari pangkalan data ZINC15. Hasil penapisan virtual tersebut dilakukan identifikasi lebih lanjut dengan simulasi dinamika molekuler selama 20 nanodetik untuk memperoleh perkiraan yang paling mendekati kondisi eksperimental. Sebelum simulasi, dilakukan pemerolehan model interaksi pada hasil penapisan virtual berbasis ligan dilakukan dengan penambatan molekuler dengan AutoDock terhadap makromolekul hasil pemodelan homologi dari SWISSMODEL. Interaksi ligan-reseptor dilihat dari interaksi hidrogen dan energi bebas ikatan ligan dibandingkan kontrol positif dengan MM/PB(GB)SA. Hasil studi dinamika molekuler menunjukkan empat senyawa dengan G MM/PB(GB)SA lebih kecil dibanding kontrol positif, diantaranya zinc000146809581, cucumerin A, zinc000038175116, dan zinc000095913941 dengan jumlah ikatan hidrogen yang lebih banyak atau dapat bersaing dengan kontrol positif.

<hr>

<i>ABSTRACT</i>

Diabetes is a non-communicable disease that is characterized by the rising of blood glucose due to deficiency of insulin, insulin resistance, or both. Pharmacological treatment of diabetes mainly focuses on insulin, which decreases in efficacy once the disease progresses. SGLT2 inhibitors are diabetic treatments available in recent years with blood glucose control mechanism independent from insulin. Two in silico research were done in Faculty of Pharmacy from Universitas Indonesia to find more compounds of potential SGLT2 inhibition action by virtual screening of ligand based on Indonesian Herbal Database, dan of structure-based on the ZINC herbal database. In this study, the docked interaction models of the compounds acquired from those two virtual screening methods are analyzed for their ligand-receptor interactions by 20 nanoseconds of molecular dynamic simulations, with the ligand-based virtual screening results were first docked with macromolecule from homology modelling. The ligand-receptor interactions are observed by its calculated binding free energy and their hydrogen interactions with the protein, compared with known drugs of SGLT2 inhibitors as positive controls. The result of this study has shown four compounds with lower G MM/PB(GB)SA than the positive controls, cucumerin A, zinc000146809581, zinc000038175116, and zinc000095913941 with more or comparable hydrogen interactions with positive controls.</i>

