

Penemuan inhibitor α -amilase terbarukan dengan metode desain obat berbasis fragmen sebagai obat terapeutik untuk diabetes mellitus tipe dua = The discovery of renewable α -amylase inhibitors with fragment-based drug design methods as a therapeutic drug for type two diabetes mellitus

Muhammad Fauzi Hidayat, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20494983&lokasi=lokal>

Abstrak

Diabetes mellitus adalah penyakit tidak menular tetapi merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia karena dapat menyebabkan kerusakan organ dan memicu berbagai jenis penyakit. Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF) pada tahun 2017, jumlah orang dengan diabetes di dunia telah meningkat menjadi 425 juta, dan diperkirakan jumlahnya akan terus meningkat menjadi 629 juta orang pada tahun 2045. Dengan diabetes mellitus tipe 2 mencapai 90-95% dari total populasi penderita diabetes yang umumnya orang dengan T2DM di atas 45 tahun, tetapi saat ini ada juga orang dengan T2DM di antara remaja dan anak-anak dan populasi meningkat. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, senyawa yang merupakan kandidat potensial untuk DMT2 akan dicari. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dengan mencegah hidrolisis pati, melalui penghambatan enzim α -amilase dapat digunakan sebagai strategi untuk mengendalikan hiperglikemia. Jadi, dalam mendesain obat untuk terapi penyakit T2DM adalah mencari senyawa yang mampu menghambat enzim α -amilase, yang kemudian dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa darah postprandial secara signifikan. Penelitian ini dilakukan secara silico oleh farmakofor, skrining virtual, docking molekul dan pertumbuhan fragmen dengan target protein α -amilase. Penentuan fitur farmakofor dan penambatan molekul didasarkan pada struktur 3D α -amilase yang diperoleh dari Data Bank Protein dengan kode (ID GDP: 1HNY) dengan ligan standar acarbose dan miglitol yang diperoleh dari basis data ChemSpider. Fragmen yang digunakan adalah senyawa mirip timbal yang berasal dari basis data MOE dengan total 653.214 senyawa dan dipilih 5 fragmen potensial yang kemudian menghasilkan sebanyak 64.000 senyawa baru menggunakan metode penanaman Fragmen (pertumbuhan fragmen). Selain itu, semua senyawa baru adalah simulasi tambatan molekul dengan kondisi enzim α -amilase yang kaku dan fleksibel. Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekul, enam senyawa baru diperoleh dengan interaksi molekuler yang berpotensi menghambat protein target. Kemudian dilanjutkan dengan tes farmakologis (ADME dan toksisitas) melalui beberapa perangkat lunak seperti Osiris DataWarrior, SwissADME, admetSAR, pkCSM, dan Toxtree. Berdasarkan interaksi molekuler dan uji farmakologis tiga senyawa baru ditemukan menjadi kandidat inhibitor terbaik, yaitu senyawa Kojai-1 Kojai-5 dan Fhama-3.

<hr>

Diabetes mellitus is a non-communicable disease but it is one of the highest causes of death in the world because it can cause organ damage and trigger various types of diseases. According to the International Diabetes Federation (IDF) in 2017, the number of people with diabetes in the world has increased to 425 million, and it is estimated that the number will continue to increase to 629 million by 2045. With type 2 diabetes mellitus reaching 90-95% of the total population Diabetics are generally people with T2DM over 45 years, but currently there are also people with T2DM among teenagers and children and the population is

increasing. Therefore, in this study, compounds which are potential candidates for T2DM will be sought. Recent research shows that by preventing the hydrolysis of starch, through inhibition of the α -amylase enzyme can be used as a strategy to control hyperglycemia. So, in designing drugs for the treatment of T2DM disease is to look for compounds that are able to inhibit the α -amylase enzyme, which can then significantly reduce postprandial blood glucose levels. The research was carried out silicoally by pharmacophores, virtual screening, molecular docking and fragment growth with the target protein α -amylase. Determination of pharmacophoric features and molecular tethering is based on 3D α -amylase structure obtained from the Protein Bank Data coded (ID GDP: 1HNY) with standard ligand acarbose and miglitol obtained from the ChemSpider database. The fragments used were lead-like compounds derived from the MOE database with a total of 653,214 compounds and 5 potential fragments were selected which then produced as many as 64,000 new compounds using the Fragment planting method (fragment growth). In addition, all new compounds are molecular moorings simulations with rigid and flexible α -amylase enzymes. Based on the results of molecular docking simulations, six new compounds were obtained by molecular interactions that could potentially inhibit the target protein. Then proceed with pharmacological tests (ADME and toxicity) through several software such as Osiris DataWarrior, SwissADME, admetSAR, pkCSM, and Toxtree. Based on molecular interactions and pharmacological tests, three new compounds were found to be the best inhibitor candidates, namely Kojai-1 Kojai-5 and Fhama-3 compounds.