

Penapisan virtual senyawa golongan C-Glikosida dari pangkalan data tanaman herbal ZINC15 sebagai inhibitor Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) = Virtual screening of C-Glycosides from ZINC15 herbal database as Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor

Benedictus, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20504289&lokasi=lokal>

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan penyakit dengan jumlah penderita yang sangat tinggi, yakni mencapai 463 juta pada tahun 2019. Pada beberapa tahun terakhir, banyak riset berfokus pada pengembangan inhibitor *sodium-dependent glucose co-transporter* 2 (SGLT2). Inhibitor SGLT2 dapat mengendalikan homeostasis glukosa dalam darah dengan menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal. Inhibitor SGLT2 juga dapat menurunkan tekanan darah dan obesitas. Saat ini, empat inhibitor SGLT2 telah disetujui penggunaannya. Semua inhibitor tersebut adalah senyawa golongan C-glikosida. Berdasarkan hasil uji klinis, tidak ada satupun inhibitor yang mampu menghambat reabsorpsi glukosa lebih dari 50% pada manusia. Selain itu, masalah ketidakselektifan juga masih ditemukan pada obat canagliflozin. Hal ini menyebabkan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa inhibitor SGLT2 baru tetap diperlukan. Pada penelitian ini, dilakukan pencarian senyawa golongan C-glikosida yang berpotensi sebagai inhibitor SGLT2 dengan metode penapisan virtual (virtual screening). Struktur tiga dimensi reseptor SGLT2 dibuat dengan pemodelan homologi menggunakan SWISS-MODEL. Senyawa golongan C-glikosida diperoleh dari pangkalan data tanaman herbal ZINC15. Penapisan virtual dijalankan pada perangkat lunak AutoDock melalui *platform* PyRx dengan parameter yang sudah dioptimasi dan divalidasi. Berdasarkan hasil penapisan, didapatkan dua puluh struktur senyawa C-glikosida dengan afinitas ikatan terbaik dalam rentang -8,87 hingga -7,43 kkal / mol. Informasi struktur, asal tanaman, dan vendor yang menyediakan senyawa tersebut dilampirkan dalam penelitian ini. Kedua puluh senyawa tidak memenuhi kaidah *Rule of Five* dari Lipinski sehingga diprediksi memiliki bioavailabilitas yang buruk. Penelitian lanjutan untuk memeriksa aktivitas dan profil farmakokinetika dari senyawa yang diajukan sangat direkomendasikan.

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is metabolic syndrome with very high prevalence, affecting 463 million people in 2019. The development of sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors has become a major interest lately. SGLT2 inhibitor controls the homeostatic of blood glucose by inhibiting renal glucose reabsorption. SGLT2 inhibitor also have other metabolic benefits, such as lowering blood pressure and body weight. Currently, four SGLT2 inhibitors are approved by FDA. All of them are C-glycoside compound. None of these SGLT2 inhibitors can exert more than 50% renal glucose reabsorption in humans. Then, there is also lack of selectivity found in canagliflozin. Hence, further research to find a new SGLT2 inhibitor is still needed. The in silico study was carried out to find C-Glycosides that have high potential to be used as SGLT2 inhibitor by virtual screening method. Three dimensional structure of the SGLT2 receptor was built through homology modelling with SWISS-MODEL server. C-Glycosides compounds were retrieved from

ZINC15 natural compound database. Virtual screening was performed using AutoDock in PyRx platform with optimized and validated parameters. Based on the virtual screening result, twenty compounds with best affinity are identified. The obtained binding energies are within -8.47 to -7.43 kcal / mol. The information of structure, origin, and supplier of these compounds is also reported. All selected compounds are violating the Rule of Five by Lipinski, which predict that the compounds have poor bioavailability. Further research to examine the activities and pharmacokinetics profile from the proposed compounds are very recommended.