

# Virtual Screening, Prediksi Farmakokinetik, Penambatan Molekul dan Pendekatan Dinamika dalam Pencarian Inhibitor Molekul Alam yang Selektif dan Poten terhadap MAO-B untuk Pengobatan Penyakit Neurodegeneratif

Oleh: Suwardi, Agus Salim, Joanda Ario Yudha Mahendra, Daniel Bima Aji Wijayanto, Nurul Azqiyah Rochiman, Sigit Khoirul Anam, dan Nur Hikmah

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mencari senyawa produk alam yang berpotensi sebagai inhibitor MAO-B yang berguna dalam pengobatan penyakit neurodegenerative, melalui tahap: a) *Virtual Screening*, b) Molecule Docking (Penambatan Molekul), c) Prediksi Farmakokinetik dan toksisitas, dan d) Pendekatan simulasi Dinamika molekul.

Langkah penelitian mencakup tahapan : a) mencari molekul dalam data bases ZINC15 yang memiliki kemiripan dengan molekul ligan alami (safinamide) yang diperoleh dari protein data bank (kode PDB: 2v5z) dan ligan kontrol L-DOPA. Sebanyak 481 buah molekul diunduh dari data bases tersebut dan selanjutnya dilakukan penambatan molekul (molecule docking) dengan program autodock pada target MAO-B dalam reseptor 2v5z. Setelah dilakukan analisis docking dipilih sebanyak 48 buah molekul ligan yang memiliki affinity binding (DG/kkal/mol) yang lebih kecil daripada DG ligan alami dan ligan kontrol dan diambil sembilan (9) molekul ligan untuk diuji: (i) interaksi ligan-MAO-B dengan discovery studio, (ii) sifat **Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi** dengan SwissADME dan (iii) toksisitas menggunakan PROTOX-II. Simulasi dinamika molekul dilakukan untuk mengetahui stabilitas ligan dalam protein. Kompleks ligan [O=C(O[C@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)C(=O)O)c1cc(-c2ccc(O)c(O)c2)c2cc(O)c(O)cc2c1]-2v5z dipilih untuk disimulasikan selama 100 ps.

Hasil kajian penambatan molekul menunjukkan ada 9 molekul yang memiliki harga affinity binding lebih kecil daripada affinity binding ligan alami dan ligan kontrol. Interaksi ligan dan residu didominasi ikatan hidrogen, interaksi donor-donor dan pi-pi stacked. Berdasarkan SwissADME, Blood Brain Barrier (BBB) *permeant* pada senyawa ligan nomor 1, 2, 3, 5, 6, dan 9 menunjukkan aktif secara oral tidak dapat melewati BBB dan tidak akan menimbulkan efek samping apa pun sedangkan ligan nomor 4, 7, 8, 10, dan 11 dapat melewati BBB dan dapat menimbulkan efek samping. Berdasarkan hasil prediksi toksisitas (PROTOX-II), diketahui bahwa terdapat empat (4) ligan masuk kelas V, lima (5) ligan masuk kelas IV dan sisanya masuk kelas II. Hepatotoxicity, carcinogenicity, dan Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53 pada sebelas ligan diprediksi tidak aktif dan probabilitas yang kecil. Kompleks [O=C(O[C@H](Cc1ccc(O)c(O)c1)C(=O)O)c1cc(-c2ccc(O)c(O)c2)c2cc(O)c(O)cc2c1]-2v5z yang disimulasikan ternyata masih menunjukkan fluktuasi ligan-protein sehingga konformasinya masih belum stabil.

Kata Kunci: *screening virtual, molecular docking, molecular dynamics simulations*