

**STUDI DOCKING DAN DINAMIKA MOLEKULAR
SENYAWA KANDIDAT AGONIS *PEROXISOME
PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR- γ* SEBAGAI
AGEN TERAPI DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**Oleh
PUJI ALIFIA INTENSARI
11151116**

ABSTRAK

Diabetes mellitus tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin secara bertahap di berbagai jaringan tubuh (hati, otot dan adiposa), atau kegagalan dalam sel β pankreas, yang menyebabkan perkembangan hiperglikemia kronis. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* gamma (PPAR- γ) adalah pengatur metabolisme yang diekspresikan dalam jaringan adiposa. Selain itu, PPAR- γ meningkatkan sensitivitas insulin dengan mekanisme yang tidak sepenuhnya dipahami yang melibatkan aktivitas PPAR- γ di jaringan adiposa, otot rangka, dan di hati. Tujuan dari penelitian ini adalah mengkaji interaksi dan afinitas struktur senyawa kandidat terhadap protein PPAR- γ yang berpotensi mengaktifkan reseptor tersebut, untuk menghasilkan respons biologis. Metode dari penelitian ini melalui berbagai tahapan antara lain: persiapan makromolekul, persiapan ligan, simulasi *docking*, simulasi dinamika molekul, dan interpretasi data hasil simulasi. Hasil simulasi *docking* senyawa uji terhadap reseptor PPAR- γ menghasilkan 5 senyawa uji terbaik dengan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (K_i) yang rendah, yaitu senyawa uji 2 dengan nilai ΔG dan K_i sebesar 11,38 kkal/mol dan 4,57 nM. Analisis kemudian dilanjutkan dengan melakukan simulasi dinamika molekul selama 50 ns menggunakan program Amber16. Hasil analisis menunjukkan bahwa secara umum, pada kompleks senyawa ligan dan makromolekul ada interaksi yang kuat dan stabil pada residu ILE56, LYS57, ARG67, ILE68, GLY71, CYS72, ILE113, LEU117, LEU120, VAL126, ILE128, SER129, MET135, LEU140, PHE150, LYS154, dan HIE236. Sedangkan nilai ΔG dari hasil perhitungan MM/GBSA yang lebih rendah yaitu pada senyawa uji 2.

Kata Kunci: Diabetes mellitus tipe 2, dinamika molekul, *docking*, PPAR-gamma

**THE STUDY OF DOCKING AND MOLECULAR DYNAMIC OF
AGONIS PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED
RECEPTOR- γ AS COMPOUND OF CANDIDATE FOR
DIABETES MELLITUS TYPE 2 TREATMENT AGENT**

**By
PUJI ALIFIA INTENSARI
11151116**

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is marked by progressive insulin resistance gradually in many tissues (liver, muscle and adipose), or the failure of pancreatic β cell which causes the development of chronic hyperglycemia. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- γ) is a metabolism regulator expressed in adipose tissue. Moreover, it increases insulin sensitivity by incompletely known mechanism involving PPAR- γ in the tissue, muscle and liver. The purpose of this research is to review the interaction and affinity of the candidate compound structure against PPAR- γ which potentially can activate the receptor to generate biological respond. The method used in this research through various stages, including: macromolecules preparation, ligand preparation, docking simulation, molecular dynamic simulation, and interpretation of simulation result data. The result of docking simulation of tested compound against PPAR- γ receptor generate 5 best test compounds with low free bonding energy (ΔG) and inhibition constant (K_i). Tested compound 2 has ΔG value 11,38 kkal/mol and K_i of 4,57 nM. The analysis was continued by simulation of molecular dynamic for 50ns using Amber16 program. The result of the analysis shows, generally in ligand compound complex and macromolecule, there are strong and stable at residual of ILE56, LYS57, ARG67, ILE68, GLY71, CYS72, ILE113, LEU117, LEU120, VAL126, ILE128, SER129, MET135, LEU140, PHE150, LYS154, and HIE236. While lower ΔG from MM/GBSA calculation is at tested compound 2.

KeyWords: Diabetes milletus type 2, molecular dynamics, docking, PPAR-gamma