

ABSTRAK

STUDI DOCKING, DINAMIKA MOLEKUL DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA HASIL PENAPISAN VIRTUAL TERHADAP *ZINC NATURAL PRODUCTS DATABASE* SEBAGAI ANTAGONIS RESEPTOR A_{2A} PADA PENYAKIT PARKINSON

Oleh :

Tedi Kadarusman

12161038

Penyakit Parkinson terjadi karena perubahan ekspresi reseptor adenosin A_{2A} di ganglia basal, yang menunjukkan peran patologis pada reseptor ini. Antagonis reseptor adenosin A_{2A} berpotensi efektif pada pengobatan penyakit Parkinson. Tujuan penelitian ini ialah untuk memperoleh kandidat senyawa yang potensial sebagai antagonis reseptor A_{2A} melalui studi *docking*, dinamika molekul dan prediksi toksisitas. Senyawa uji merupakan hasil studi penapisan virtual terhadap basis data *ZINC Natural Products*. Dari 25 senyawa uji, diperoleh 11 senyawa yang memiliki afinitas lebih baik dari ligan alami. Hasil *docking* terbaik yaitu senyawa ZINC12560456 menunjukkan nilai ΔG -10,50 kkal/mol dan nilai Ki 20,18 nM. Dilakukan simulasi dinamika molekul terhadap 11 senyawa uji dengan afinitas terbaik dengan reseptor target selama 50 ns. Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan senyawa ZINC12560456 memiliki kestabilan interaksi terhadap reseptor adenosin A_{2A}, dibuktikan oleh grafik RMSD yang konstan dan stabil dengan nilai energi bebas ikatan terkecil melalui analisis MM/PBSA dan MM/GBSA yaitu -58,593 kkal/mol. Parameter toksisitas yang diuji meliputi tes Ames, tes karsinogenik dan prediksi kardiotoksitas. Senyawa ZINC12560456 diprediksikan bersifat non-mutagen, tidak bersifat karsinogenik dan memiliki risiko medium pada kardiotoksitas. Disimpulkan bahwa senyawa ZINC12560456 dapat dijadikan sebagai kandidat senyawa yang berpotensi pada terapi Parkinson.

Kata Kunci : Antagonis adenosin A_{2A}, Dinamika molekul, *Docking*, Parkinson, Prediksi toksisitas

ABSTRACT

MOLECULAR DOCKING, MOLECULAR DYNAMICS AND TOXICITIES PREDICTION OF VIRTUAL SCREENING RESULT COMPOUNDS OF ZINC NATURAL PRODUCTS DATABASE AS A_{2A} ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS IN PARKINSON'S DISEASE

By :

Tedi Kadarusman
12161038

Parkinson's disease occurs due to changes in A_{2A} adenosine receptor expression in the basal ganglia, which shows a pathological role in this receptor. A_{2A} adenosine receptor antagonists are potentially effective in the treatment of Parkinson's disease. The purpose of this study is to obtain potential candidate compounds as A_{2A} receptor antagonists through docking studies, molecular dynamics, and toxicities prediction. The test compound is the result of a virtual screening study of the ZINC Natural Products database. From 25 test compounds, obtained 11 compounds that have a better affinity than native ligands. The best docking result is ZINC12560456 which shows the value of ΔG -10,50 kcal/mol and the value of K_i 20,18 nM. Molecular dynamics simulations were carried out on 11 test compounds with the best affinity and target receptors for 50 ns. Molecular dynamics simulation results show that ZINC12560456 has a stable interaction with the A_{2A} adenosine receptor, as evidenced by a constant and stable RMSD graph with the smallest free binding energy values from MM/PBSA and MM/GBSA analysis which is -58,593 kcal/mol. The toxicity parameters tested included the Ames test, carcinogenic test, and cardiotoxicity prediction. ZINC12560456 is predicted to be non-mutagenic, non-carcinogenic, and has a medium risk of cardiotoxicity. It was concluded that ZINC12560456 could be used as a potential candidate compound for Parkinson's therapy.

Keywords : A_{2A} adenosine antagonists, Docking, Molecular dynamics, Parkinson, Toxicities prediction