

ABSTRAK

Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif dan progresif akibat berkurangnya jumlah asetilkolin di otak. Penyakit ini diperburuk dengan degradasi asetilkolin oleh asetilkolinesterase (AChE). Inhibitor AChE menjadi terapi yang umum digunakan dan terbukti efektif meningkatkan kualitas hidup penderita. Salah satu senyawa bahan alam yang teridentifikasi berpotensi sebagai inhibitor AChE pada penelitian terdahulu adalah senyawa ZINC000038661945. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi molekuler yang terbentuk pada kompleks senyawa ZINC000038661945-AChE dan mengevaluasi stabilitasnya. Metode yang digunakan adalah simulasi penambatan molekul 100 kali dan dinamika molekul selama 15 ns menggunakan YASARA-Structure. Parameter yang digunakan adalah *root mean square deviation* (RMSD) penambatan ulang dan penambatan molekul, RMSD *Backbone* (RMSDBb), dan RMSD *ligand movement* (RMSDLigMove). Analisis hasil simulasi dinamika molekul dilakukan dengan menghitung Δ RMSDBb dan Δ RMSDLigMove selama 5 ns terakhir. Hasil penambatan ulang HUX menunjukkan prosedur penambatan telah valid dan hasil penambatan molekul senyawa ZINC000038661945 terhadap AChE menunjukkan terdapat satu pose dominan dari senyawa uji pada situs aktif AChE. Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan kompleks yang terbentuk dari hasil penambatan molekul mengalami perubahan konformasi yang signifikan ditunjukkan oleh nilai RMSDLigMove yang $>2,000 \text{ \AA}$ setelah 0,2 ns. Meskipun demikian, nilai Δ RMSDBb dan Δ RMSDLigMove pada 5 ns terakhir yang $<2,000 \text{ \AA}$ menunjukkan jika ZINC000038661945 stabil berinteraksi pada situs aktif AChE. Gugus penting yang membentuk interaksi hidrofobik dominan adalah cincin indol dengan residu asam amino Tyr334.

Kata Kunci: Alzheimer, Asetilkolinesterase, ZINC000038661945, RMSD

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative and progressive disease due to lack of acetylcholine accumulated in the brain. AD is worsening with the degradation of acetylcholine by the acetylcholinesterase (AChE). AChE inhibitor is the most common therapy and has been effectively proven to improve the patient's quality of life. One of the natural compounds identified as a potential AChE inhibitor in the previous research is ZINC000038661945 compound. This study aimed to determine the molecular interaction formed in the ZINC000038661945-AChE complex and to evaluate its stability. The methods used were 100 molecular docking and molecular dynamics simulations for 15 ns using YASARA-Structure. The parameters used were root mean square deviation (RMSD) of redocking and docking, RMSD Backbone (RMSDBb), and RMSD ligand movement (RMSDLigMove). The molecular dynamics results were analyzed by calculating the Δ RMSDBb and Δ RMSDLigMove in the last 5 ns. The redocking results of HUX showed that the docking procedure was valid and the results of molecular docking of the compound ZINC000038661945 against AChE indicated there was one dominant pose of ZINC000038661945 in the AChE active site. The results of molecular dynamics simulations showed that the complex formed in molecular docking underwent significant conformational changes indicated by the RMSDLigMove value of $>2.000 \text{ \AA}$ after 0.2 ns. However, the value of Δ RMSDBb and Δ RMSDLigMove in the last 5 ns was $<2.000 \text{ \AA}$, indicating that ZINC000038661945 stably interacted at the AChE active site. The key moiety forming the dominant hydrophobic interaction was the indole ring interacting with the amino acid residue Tyr334.

Keywords: Alzheimer's Disease, Acetylcholinesterase, ZINC000038661945, RMSD