

Penambatan Molekuler Sitokrom P450 Isoform 2C9 dengan Fenitoin dan Simetidin

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20181279&lokasi=lokal>

Abstrak

Sitokrom P450 isoform 2C9 (CYP2C9) merupakan enzim utama pemetabolisme fenitoin. Inhibisi enzim ini dapat menyebabkan peningkatan kadar plasma fenitoin. Simetidin diketahui meningkatkan kadar plasma fenitoin dalam tubuh. Saat ini, interaksi antara fenitoin dan simetidin secara molekuler belumlah jelas. Suatu metodologi komputasional, penambatan molekuler, berorientasi pada afinitas ikatan struktur kompleks yang terbentuk antara ligan dengan makromolekul target secara tiga dimensi (3D). Berdasar alasan tersebut, peneliti dapat menggunakannya untuk menganalisis interaksi yang terdapat pada struktur kompleks yang terbentuk. Program penambatan molekuler yang paling banyak digunakan, AutoDock, memperlihatkan efisiensi kegunaan menilai ligan yang terikat pada situs aktifnya, sehingga dapat digunakan untuk memahami interaksi antara fenitoin dan simetidin pada CYP2C9.

Struktur 3D CYP2C9 yang digunakan adalah struktur kompleks dengan flurbiprofen (PDB ID 1R9O) yang memiliki konformasi terbuka dan struktur kompleks dengan S-warfarin (PDB ID 1OG5) yang memiliki konformasi tertutup. Hasil penambatan molekuler menggunakan struktur kristal 1R9O lebih efektif dibandingkan 1OG5. Substrat fenitoin distabilkan pengikatannya pada CYP2C9 dengan adanya ikatan hidrogen, interaksi dengan Arg108 sebagai residu kationik, interaksi hidrofobik khususnya dengan residu Phe114. Sedangkan inhibitor simetidin distabilkan pengikatannya pada CYP2C9 dengan adanya ikatan hidrogen dengan beberapa residu asam amino termasuk Glu300 yang juga berperan sebagai residu anionik, serta adanya interaksi hidrofobik. Simetidin menjadi inhibitor kompetitif CYP2C9 pada situs pengenalan substrat fenitoin.