

Modifikasi jay amin hydroxamic acid (JAHA) sebagai inhibitor histon deasetilase (HDAC) kelas II homo sapiens melalui docking dan simulasi dinamika molekular = Modification of jay amin hydroxamic acid (JAHA) jas histone deacetylases inhibitor class II homo sapiens using molecular docking and molecular dynamic approach

Milda Paramita, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20389685&lokasi=lokal>

Abstrak

Senyawa jay amin hydroxamic acid (JAHA) merupakan senyawa modifikasi dari suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA) yang merupakan senyawa berbasis ferrocene. Hal ini dikarenakan SAHA memiliki banyak efek samping yang merugikan apabila dikonsumsi. Senyawa berbasis ferrocene telah banyak diteliti sebagai agen terapi maupun sebagai obat kanker. Penelitian ini bertujuan untuk memodifikasi senyawa JAHA pada bagian tutup hidrofobik dan kemudian dilakukan penapisan berdasarkan beberapa parameter yakni nilai Gbinding dan drugscan. Penelitian ini dilakukan secara in silico dengan menggunakan metode molecular docking dan simulasi dinamika molekular. Berdasarkan penapisan nilai Gbinding hampir semua ligan memiliki nilai Gbinding lebih rendah dibandingkan SAHA untuk setiap HDAC, tetapi hanya beberapa ligan yang nilai Gbinding lebih rendah dibandingkan JAHA. 10-15 ligan terpilih berdasarkan hasil screening nilai Gbinding untuk setiap HDAC kelas II. Ligan tersebut kemudian menjalani drugscan yang meliputi : uji bioavailabilitas oral, druglikeness, drugscore, mutagenisitas, karsinogenisitas dan ADMET/tox. Berdasarkan drugscan tersebut terpilihlah 1 ligan terbaik untuk setiap HDAC yakni ligan M0069j untuk HDAC 4, Homo JAHA 2 y untuk HDAC 5 dan 10, Homo JAHA 3 a untuk HDAC 6 dan 7, dan M0286p untuk HDAC 9. Semua ligan terbaik menjalani simulasi dinamika molekular untuk mengamati kestabilan kompleks enzim-ligan tersebut. Hasil simulasi dinamika molekular menunjukkan semua kompleks enzim ligan stabil pada kurva RMSD sehingga membuktikan bahwa interaksi kompleks enzim-ligan terbaik merupakan salah satu kandidat alternatif sebagai inhibitor potensial histon deasetilase kelas II Homo sapiens.

<hr>

JAHA as a ferrocene-based compound is the modified compound of suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA). It's because SAHA has many adverse effect when consumed. Ferrocene-based compounds have been widely examined as a therapeutic agent or as a cancer drug. This study aims to modify JAHA at the hydrophobic cap and then conduct the screening based on several parameters such as Gbinding value and drugscan. This study was conducted in silico by using molecular docking and molecular dynamics simulations. Based on screening Gbinding value almost all the ligands have Gbinding value lower than SAHA for each HDAC, but only few ligands have Gbinding value lower than JAHA. Ten until fifteen ligands were selected based on screening result of Gbinding value for each enzymes. Then the ligand underwent drugscan screening, and the included parameters are oral bioavailability, druglikeness, drugscore, mutagenicity, carcinogenicity and ADMET/tox. Based on drugscan, one ligand for each HDAC have been selected, which are ligand M0069j for HDAC 4, Homo JAHA 2 y for HDAC 5 and 10, Homo JAHA 3 a for HDAC 6 and 7, also M0286p for HDAC 9. All the best ligands underwent molecular dynamics simulations to observe the stability of the enzyme-ligand complex. The results of molecular dynamics simulations

indicated that all the enzyme-ligand complexes are stable showed that at RMSD curve. So, it proved that the interactions of enzyme-ligand complexes is one of the best alternative candidate as a potent inhibitor of histone deacetylase class II Homo sapiens.