

Studi in silico senyawa modifikasi largazol sebagai inhibitor potensial histone deacetylase HDAC kelas I homo sapiens pada kanker serviks =
In silico study of modified largazole as potent inhibitor of histone deacetylase HSAC class i homo sapiens on cervical cancer

Niken Widiyanti, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20403663&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker serviks merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada wanita diseluruh dunia. Kanker serviks umumnya disebabkan oleh human pappilomavirus (HPV) onkogenik. Inhibisi aktivitas enzim histone deacetylase (HDAC) merupakan salah satu strategi potensial untuk terapi kanker. Largazol dilaporkan memiliki aktivitas inhibisi lebih besar dibandingkan romidepsin, senyawa peptida siklik dalam obat komersil, Istodax. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi largazol pada bagian penghubung, zinc binding group dan hydrophobic cap bertujuan untuk meningkatkan selektivitas dan kemampuan inhibisi.

Penambatan molekul terhadap 3429 ligan modifikasi dan standar dilakukan sebagai penapisan virtual dengan hasil 10 ligan terbaik dengan nilai Gbinding terendah untuk semua tipe HDAC kelas I Homo sapiens dibandingkan standar. Simulasi dinamika dilakukan pada ligan terbaik dengan nilai Gbinding terendah dan drug scan terhadap prediksi sifat farmakologi dan toksisitas terbaik, yaitu ligan Be2L1. Simulasi dinamika dilakukan dalam kondisi dipengaruhi oleh pelarut. Penambatan molekul dan simulasi dinamika dilakukan dengan menggunakan MOE 2008.10. Studi simulasi dinamika menunjukkan bahwa kompleks enzim-ligan ini stabil pada suhu 310 K dengan urutan kestabilan dari yang terbaik berturut-turut adalah HDAC 1, 2, 8 dan 3.

.....

Cervical cancer is the second largest cause of death in women worldwide. Cervical cancer is generally caused by oncogenic human pappilomavirus (HPV). Inhibition of histone deacetylase (HDAC) activity is one of a potential strategy for cervical cancer therapy. Largazole reported to have greater inhibition activity than rhomidepsin, cyclic peptide compounds in commercial drugs named Istodax. In this research, the modifications of largazole on the linker, zinc binding group and hydrophobic cap aim to improve the selectivity and inhibition activity. The docking of 3429 modification ligands and standards performed as virtual screening and the results are 10 best ligands with the lowest Gbinding values for all types of HDAC class I Homo sapiens than standards. Molecular dynamics simulation was performed on the ligand with the lowest Gbinding value and the best drug scan results of pharmacological properties and toxicity prediction is Be2L1 ligand. Dynamics simulation conducted in hydrated conditions. Molecular docking and dynamics simulation were performed using MOE 2008.10. Dynamics simulation study showed that enzyme-ligand co.