

Penapisan virtual berbasis farmakofor dan simulasi molecular docking pada senyawa terpenoid sebagai inhibitor protein sonic hedgehog untuk terapi kanker kolorektal = Pharmacophore based virtual screening and molecular docking simulation of terpenoid compounds as the inhibitor of sonic hedgehog protein for colorectal cancer therapy

Mega Maulina Ekawati, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20475296&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Kanker kolorektal tetap menjadi ancaman kesehatan dunia dengan menyumbang sekitar 1-2 juta kasus baru dan 600.000 kasus kematian per tahun. Jalur pensinyalan Hedgehog Hh memiliki peran penting dalam mekanisme dan pembentukan kanker kolorektal. Protein Sonic Hedgehog Shh adalah protein Hh yang paling banyak dipelajari karena diekspresikan oleh beberapa jaringan dan secara umum dapat diaplikasikan pada homolog Hh lainnya. Dalam penelitian ini, sebanyak 56.336 senyawa terpenoid diseleksi melalui berbagai metode komputasi menggunakan metode virtual screening berbasis farmakofor, simulasi molecular docking, dan simulasi molecular dynamic untuk menentukan potensi inhibisi terhadap protein Shh. Dari hasil simulasi molecular docking, sepuluh ligan telah dipilih berdasarkan energi ikat bebas Gibbs $G_{binding}$ dan interaksi molekuler yang terbentuk selama pembentukan kompleks terpenoid-Shh. Tiga senyawa terpenoid, yaitu arganine J, asiaticoside A, dan clinoposide A, menunjukkan afinitas pengikatan yang sangat tinggi terhadap protein Shh karena senyawa tersebut memiliki $G_{binding}$ yang lebih rendah dari ligan standar robotnikinin. Selain itu, hasil ADME-Tox, bioaktivitas, bioavailabilitas, dan hasil uji farmakologi yang diperoleh pada senyawa ini memiliki aktivitas biologis dan farmakologi yang lebih baik daripada senyawa terpenoid lainnya. Kemudian, setelah dilakukan simulasi molecular dynamic, diketahui bahwa senyawa terbaik Clinoposide A bersifat stabil terhadap perubahan pelarut, temperatur, dan interaksi protein-ligan.

<hr>

ABSTRACT

Colorectal cancer remains as the global health burden, which accounts for roughly 1 2 million new cases and 600,000 deaths per year. Hedgehog Hh signaling pathway has an imperative role in the mechanism and formation of colorectal cancer. Sonic hedgehog Shh protein is the most studied Hh protein because it is expressed by several tissues and experiments with Shh protein are generally applicable to other Hh homologs. In the present study, about 56,336 terpenoid compounds were screened through various computational methods using pharmacophore based virtual screening and molecular docking simulation to determine their inhibitory potency against Shh protein. From molecular docking simulation results, about ten ligands have been selected according to their Gibbs free binding energies $G_{binding}$ and the molecular interactions that formed during the formation of the terpenoid compound Shh complex. Three terpenoid compounds, namely arganine J, asiaticoside A, and clinoposide A, shown a very high binding affinity toward Shh protein due to their lower $G_{binding}$ than robotnikinin, the standard ligand. Moreover, ADME Tox, bioactivity, bioavailability, and pharmacology test results revealed that these compounds have better biological and pharmacological activity than the other terpenoid compounds. After a molecular dynamic

simulation, it is known that the best compound Clinoposide A is stable against changes in solvent, temperature, and protein ligand interaction.