

Virtual screening peptida siklis sebagai inhibitor protein GPX4 dalam terapi kanker melalui molecular docking = Virtual screening of cycle peptide as inhibitor of protein GPX4 in cancer therapy through molecular docking

Della Nurmalasari, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20508659&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker adalah penyebab jumlah kematian tertinggi nomor dua di dunia. Kanker disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pembelahan sel abnormal yang tumbuh secara invasif daripada proses kematian sel. Oleh karena itu, pada penelitian ini memanfaatkan proses kematian sel secara "terprogram" atau Programmed Cell Death (PCD) untuk menghambat bahkan menghentikan pertumbuhan sel kanker. Sejak tahun 2012, ferroptosis diresmikan sebagai salah satu jenis terbaru PCD yang bergantung oleh jumlah akumulasi zat besi dengan menghilangkan aktivitas phospholipid hydroperoxidase glutathione peroxidase 4 (GPX4). Keberhasilan peptida siklis sebagai obat memiliki afinitas dan selektivitas yang tinggi terhadap target protein sasaran serta memiliki toksisitas yang rendah sangat diminati selama 10 tahun terakhir ini. Maka dari itu, tujuan utama daripada penelitian ini adalah untuk menemukan inovasi terbaru senyawa peptida siklis sebagai potensi inhibitor GPX4 dalam siklus ferroptosis sebagai kandidat obat terapi antikanker. Beberapa metode komputasi yang digunakan adalah molecular docking simulation dan uji farmakologi serta toksisitas secara *in silico*. Tiga dari senyawa terbaik yang dihasilkan dari simulasi molecular docking, yaitu Appratoxin G, Lugdunin, dan Crocagin A yang terpilih berdasarkan interaksi yang paling baik, nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ lebih kecil dari standar ML-162, dan RMSD lebih kecil dari 2,0 Å. Selanjutnya, ketiga ligan potensial inhibitor GPX4 tersebut kemudian diuji kelayakan sebagai obat berdasarkan uji farmakologi, prediksi toksisitas, dan mutagenetik agar diperoleh kandidat obat terapi kanker yang paling baik.

<hr>

Cancer is the second leading cause of death in the world. Cancer is caused by an imbalance between abnormal cell division that grows invasively rather than the process of cell death. Therefore, in this study utilizing the "programmed" process of cell death or Programmed Cell Death (PCD) to inhibit or even stop the growth of cancer cells. Since 2012, ferroptosis has been inaugurated as one of the newest types of PCD that depends on the amount of iron accumulation by eliminating the activity of phospholipid hydroperoxides glutathione peroxidase 4 (GPX4). The success of cyclic peptides as a drug has a high affinity and selectivity towards the target protein target and has low toxicity has been very popular over the past 10 years. Therefore, the main objective of this research is to find the latest innovation of cyclic peptide compounds as a potential GPX4 inhibitor in the ferroptosis cycle as a candidate for anticancer therapy drugs. Some computational methods used are molecular docking simulation and pharmacological tests and toxicity *in silico*. Three of the best compounds produced from molecular docking simulations, namely Appratoxin G, Lugdunin, and Crocagin A were selected based on the best interactions, $\Delta G_{\text{binding}}$ values were smaller than the ML-162 standard, and RMSD was smaller than 2.0 Å. Furthermore, the three potential ligand inhibitors of GPX4 were then tested for eligibility as drugs based on pharmacological tests, predictions of toxicity, and mutagenesis to obtain the best candidate for cancer therapy drugs.