

Penapisan In Silico Dan Konfirmasi In Vitro Senyawa Bahan Alam Sebagai Modulator Reseptor Progesteron Dalam Perbaikan Reseptivitas Endometrium = In Silico Screening and In Vitro Confirmation of Natural Compounds as Progesterone Receptor Modulators in Improving Endometrial Receptivity

Ika Widiawati, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920540796&lokasi=lokal>

Abstrak

Kondisi infertilitas yang dialami oleh Wanita memiliki prevalensi yang tinggi. Kegagalan implantasi salah satu penyebab rendahnya keberhasilan IVF sebagai teknologi reproduksi berbantuan. Defek pada reseptivitas endometrium menyebabkan perkembangan kurang adekuat untuk proses implantasi. Progesteron berperan dalam peningkatan reseptivitas endometrium sehingga perlu dilakukan eksplorasi potensi senyawa bahan alam sebagai dasar pengembangan alternatif terapi alternatif infertilitas. Tujuan dari penelitian ini yaitu melakukan penapisan dan evaluasi senyawa bahan alam yang berpotensi sebagai kandidat modulator reseptor progesteron. Metode yang digunakan adalah penapisan virtual berbasis literatur secara sistematis, simulasi penambatan molekuler; analisis prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADMET), simulasi dinamika molekuler dan uji ikatan kompetitif reseptor progesteron secara in vitro. Berdasarkan hasil skrining literatur informasi terkait 12 senyawa yang memiliki kemampuan modulasi reseptor progesteron. Hasil simulasi penambatan molekuler, analisis ADMET dan simulasi dinamika molekuler diperoleh kandidat 6 senyawa potensial dalam hal pengikatan dengan reseptor progesteron pada situs aktif dan stabil dengan reseptor progesteron serta memiliki profil farmakokinetika yang baik. Senyawa tersebut yaitu apigenin, kaempferol, naringenin, baicalein, paeoniflorin dan e-Guggulsterone. Uji konfirmasi ikatan dengan reseptor progesteron manusia secara in vitro menunjukkan senyawa yang memiliki nilai IC₅₀ paling mendekati dengan kontrol progesteron yaitu apigenin (1,10 M) dan e-guggulsterone (1,35 M). Selanjutnya yaitu senyawa Baicalein (13,85 M), Kaempferol (16 M) dan Naringenin (47,97 M). Paeoniflorin (0,98 M) memiliki nilai IC₅₀ paling rendah dibandingkan dengan senyawa lainnya akan tetapi grafik menunjukkan tidak adanya perubahan nilai polarisasi terhadap perubahan konsentrasi senyawa sehingga data dianggap tidak valid (R= 0,18). Dapat ditarik kesimpulan kandidat senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai fitoprogesterin untuk alternatif terapi pada infertilitas melalui reseptor progesteron yaitu apigenin dan e-guggulsterone.

.....The prevalence of infertility conditions is high in women. Implantation failure is one of the causes of the low success of IVF as an assisted reproductive technology. Defects in endometrial receptivity result in inadequate development for the implantation process. Progesterone plays a role in increasing endometrial receptivity, therefore it is necessary to explore the potential of natural compounds as a basis for developing alternative infertility therapies. The aim of this study is to screen and evaluate natural compounds that potentially to be candidates for progesterone receptor modulators. The methods used are systematic literature screening, molecular docking, absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) prediction analysis, molecular dynamics simulation, and competitive binding assay of progesterone receptors. Based on the results of the literature screening, information related to 12 compounds that have the ability to modulate progesterone receptors. The results of molecular docking simulations,

ADMET analysis, and molecular dynamics simulations obtained six potential candidate compounds in terms of binding to the progesterone receptor in the active site, being stable with the progesterone receptor, and having a good pharmacokinetic profile. These compounds are apigenin, kaempferol, naringenin, baicalein, paeoniflorin and e-guggulsterone. The result of assay in confirming the binding to the human progesterone receptor showed that the compound with an IC₅₀ value closest to the control progesterone was apigenin (1.10 M) and e-guggulsterone (1.35 M). The next compounds are Baicalein (13.85 M), Kaempferol (16 M) and Naringenin (47.97 M). Paeoniflorin (0.98 M) has the lowest IC₅₀ value compared to other compounds, but the graph shows no change in polarization value to changes in compound concentration so that the data is considered invalid ($R = 0.18$). In conclusion, the candidate compounds which have the potential to be developed as a phytoprogestin for alternative therapy for infertility via the progesterone receptor are apigenin and e-guggulsterone.