

Analisis selektivitas inhibitor heksokinase-ii terhadap isoform heksokinase secara *in silico* = Selectivity analysis of hexokinase-ii inhibitors against hexokinase isoforms in *in silico*.

Badzliah Khairunizzahrah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20504332&lokasi=lokal>

Abstrak

Kanker merupakan suatu penyakit pada tingkat sel yang ditandai dengan kelainan mekanisme kontrol seluler. Metabolisme sel-sel kanker sangat bergantung pada jalur glikolitik dalam memproduksi adenosin trifosfat (ATP), bahkan saat adanya oksigen yang berlimpah (efek Warburg). Heksokinase (HK) merupakan enzim utama yang berperan pada peningkatan glikolisis, terutama pada kondisi kanker yang umumnya ditandai oleh tingginya penyerapan dan metabolisme glukosa. Oleh karena itu, inhibitor HK menarik untuk diteliti sebagai salah satu strategi pengobatan kanker, khususnya inhibitor HK 2. Heksokinase memiliki tiga macam isoform lain (HK 1, 3, dan 4) yang mempunyai kemiripan pada sekuens asam aminonya. Pada penelitian ini, dilakukan penyejajaran sekuens dan pemodelan homologi. Penambatan molekuler makromolekul HK 2 manusia dan model HK 1, 3, dan 4 dilakukan terhadap masing-masing situs aktif HK manusia menggunakan AutoDock Vina melalui program PyRx. Persentase kemiripan keseluruhan sekuens antara HK 2 dan model HK 1, 3, dan 4 berturut-turut adalah 73,75%, 56,59%, dan 56,82%. Parameter optimasi yang digunakan untuk penambatan molekuler yaitu grid box ukuran 22,5 x 22,5 x 22,5 Å dan exhaustiveness sebesar 8. Berdasarkan hasil analisis selektivitas, didapatkan nilai indeks selektivitas senyawa inhibitor heksokinase dalam rentang 0,31-0,84 pada HK 1, 0,51-1,25 pada HK 3, dan 0,22-1,66 pada HK4, yang menunjukkan bahwa semua ligan tersebut relatif tidak selektif terhadap makromolekul HK 2 manusia maupun model isoform HK 1-3.

<hr>

Cancer is a cellular level disease characterized by abnormalities in cellular control mechanisms. The metabolism of cancer cells is highly dependent on the glycolytic pathway in producing adenosine triphosphate (ATP), even in the presence of abundant oxygen (Warburg effect). Hexokinase (HK) is the main enzyme that plays a role in increasing glycolysis, especially in cancer that is generally characterized by high absorption and metabolism of glucose. Thus, HK inhibitors are interesting to study as one of the cancer treatment strategies, especially HK 2 inhibitors. Hexokinase has three other types of isoforms (HK 1, 3, and 4) which have similarities in their amino acid sequences. In this research, sequence alignment and homology modelling are carried out. Molecular docking of human HK 2 macromolecules (template) and HK 1, 3, and 4 models was performed on each of the human HK active sites using AutoDock Vina in PyRx program. The percentage similarity of overall sequence between HK 2 and HK 1, 3, and 4 models are 73.75%, 56.59%, and 56.82%, respectively. Optimization parameters used for the molecular docking are grid box with a size of 22.5 x 22.5 x 22.5 Å and exhaustiveness of 8. Based on the results of the selectivity analysis, the selectivity index value of hexokinase inhibitor compounds is in the range of 0.31-0.84 to HK1, 0.51-1.25 to HK3, and 0.22-1.66 to HK4, which shows that all ligands are relatively not selective to both human HK 2 macromolecule or HK 1-3 isoform models.