

Penapisan virtual senyawa dari pangkalan data herbalDB sebagai kandidat dual binders inhibitor tankyrase 1 dan 2 pada kanker kolorektal = Virtual screening of compounds from herbalDB database as candidates of dual binders tankyrase inhibitors 1 and 2 in colorectal cancer

Sita Ayu Lestari, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20522556&lokasi=lokal>

Abstrak

Tankyrase 1 dan 2 (TNKS 1/2) merupakan protein pada dasar kript kolon yang berperan dalam meningkatkan kadar b-katenin di nukleus dengan mendegradasi komponen utama destruction complex, yaitu axis inhibitory protein (AXIN). Peningkatan kadar abnormal b-katenin di nukleus yang distabilkan oleh TNKS1/2 menjadi salah satu tahap awal perkembangan kanker kolorektal. Inhibitor TNKS1/2 telah teruji secara in vitro pada sel kanker kolorektal dengan komponen destruction complex yang termutasi dapat mengatasi resistensi pengobatan 5-fluorourasil (5-FU). Inhibitor TNKS1/2 pada kedua situs (dual binders) memiliki aktivitas penghambatan yang lebih tinggi dibandingkan inhibitor yang hanya mengikat pada satu situs aktif. Sampai saat ini belum ada senyawa yang disetujui oleh FDA terhadap inhibitor dual binders TNKS 1/2 sehingga penemuan inhibitor dual binders TNKS1/2 masih dibutuhkan sebagai target pengobatan kanker kolorektal. Pada penelitian ini dilakukan penapisan virtual senyawa bahan alam Indonesia dari pangkalan data HerbalDB untuk penemuan senyawa kandidat inhibitor dual binders TNKS1/2. Makromolekul yang digunakan pada penelitian ini adalah TNKS1 (PDB ID: 4I9I) dan TNKS2 (PDB ID: 7CE4) dengan menggunakan program AutoDock Vina dalam PyRx dengan ukuran grid box 18,75 Å x 18,75 x 18,75, exhaustiveness: 16, dan num modes: 9 yang berdasarkan hasil validasi metode penapisan virtual terbaik. Dari hasil penapisan virtual didapatkan 10 peringkat senyawa dengan energi bebas ikatan terendah, yaitu Epigalokatekin 3,5-di-o-galat; Epigalokatekin 3,4'-di-o-galat; Jasmolakton D; Epigalokatekin 3-o-p-kumarat; Epigalokatekin 3,3'-di-o-galat; Mirisetin 3-(6"-galoilgalaktosida); Galokatekin 3-o-galat; Asam isoklorogenat B; Orientanol E; dan Verbaskosida.

Tankyrase 1 and 2 (TNKS 1/2) are proteins at the crypt base of colon that play a role in increasing the levels of b-catenin in the nucleus by degrading the main component of the destruction complex, axis inhibitory protein (AXIN). Abnormal increase level of b-catenin in the nucleus which is stabilized by TNKS1/2 is one of the early stages of colorectal cancer development. The TNKS1/2 inhibitor has been tested in vitro on colorectal cancer cells with a mutated destruction complex component that can overcome resistance to 5-fluorouracil (5-FU) treatment. TNKS1/2 inhibitors at both active sites (dual binders) have higher inhibitory activity than inhibitors that only bind to one active site. Until now, there is no compound has been approved by the FDA for TNKS 1/2 dual binders inhibitors, so the discovery of TNKS1/2 dual binders inhibitors are still needed as a target for colorectal cancer treatment. In this study, a virtual screening of Indonesian natural ingredients compounds from the HerbalDB database was carried out for the discovery of candidate compounds for TNKS1/2 dual binders inhibitors. The macromolecules used in this study were TNKS1 (PDB ID: 4I9I) and TNKS2 (PDB ID: 7CE4) using the AutoDock Vina program in PyRx with size of grid box 18,75 Å x 18,75 Å x 18,75 Å, exhaustiveness: 16, and num modes: 9 based on the best results of the virtual screening validation. From the results of virtual screening, 10 compounds with the lowest bond free energy were

obtained, Epigallocatechin 3,5-di-o-galate; Epigallocatechin 3,4'-di-o-gallate; Jasmolactone D;
Epigallocatechin 3-o-p-coumarate; Epigallocatechin 3,3'-di-o-gallate; Myricetin3-(6"-galloylgalactoside);
Galocatechin 3-o-gallate; isochlorogenic acid B; Orientanol E; and Verbascoside.