

Analisis penambatan molekul dan optimasi penapisan virtual berbasis farmakofor senyawa turunan pirolidin amida sebagai inhibitor DPP-4 = Molecular docking analysis and optimization of pharmacophore-based virtual screening pyrrolidine amide derivative compounds as DPP-4 inhibitors

Ronaldo Heris, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20494109&lokasi=lokal>

Abstrak

Diabetes melitus telah menjadi masalah yang terjadi pada masyarakat perkotaan saat ini. Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi global diabetes mellitus pada tahun 2017 pada rentang usia 18-99 tahun adalah 451 juta orang dan akan terus meningkat sehingga terapi diabetes mellitus saat ini membutuhkan obat-obatan yang dapat memberikan efek farmakologis yang baik, namun tidak menimbulkan efek samping yang berlebihan. Salah satu jenis golongan obat yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus adalah inhibitor DPP-4. Terdapat penelitian yang mengembangkan obat golongan inhibitor DPP-4 menggunakan senyawa turunan pirolidin amida dengan nilai IC50, namun tidak terdapat interaksi antara turunan pirolidin amida dengan fitur DPP-4 dan farmakofor untuk skrining virtual dalam pemilihan kandidat obat. Pada penelitian ini dilakukan analisis penambatan molekul senyawa turunan pirolidin amida yang merupakan kandidat inhibitor diabetes melitus tipe DPP-4 dengan aplikasi AutoDock, kemudian senyawa hasil tethering tersebut digunakan sebagai training set untuk optimasi berbasis farmakofor. penyaringan virtual menggunakan database dari situs Database of Useful Decoys: Enhanced (DUD-E) pada aplikasi Ligand Scout. Hasil tethering turunan pirolidin amida pada makromolekul 5T4B menggunakan 248 senyawa diperoleh 86 senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor DPP-4. Senyawa ini memiliki energi ikatan lebih rendah dari -8.00 kkal/mol dan berinteraksi dengan situs triad katalitik yang terdiri dari S1 (Ser630, Asn710 dan His740), S2 (Glu205 dan Glu206) dan beberapa senyawa yang berinteraksi dengan S3 (Val207, Ser209), Phe357 dan Arg358). Hasil optimasi virtual screening menghasilkan nilai AUC kurva ROC sebesar 51% dan EF sebesar 5,7. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa turunan pirolidin amida berpotensi sebagai inhibitor DPP-4, namun belum ditemukan fitur farmakofor yang dapat digunakan untuk mencari kandidat senyawa inhibitor DPP-4.

.....Diabetes mellitus has become a problem that occurs in urban communities today. According to the International Diabetes Federation (IDF), the global prevalence of diabetes mellitus in 2017 in the age range of 18-99 years was 451 million people and will continue to increase so that current diabetes mellitus therapy requires drugs that can provide good pharmacological effects, but does not cause excessive side effects. One type of drug class used in the treatment of diabetes mellitus is a DPP-4 inhibitor. There are studies that develop DPP-4 inhibitor class drugs using pyrrolidine amide derivative compounds with IC50 values, but there is no interaction between pyrrolidine amide derivatives with DPP-4 features and pharmacophores for virtual screening in the selection of drug candidates. In this study, an analysis of the molecular tethering of pyrrolidine amide derivative compounds which is a candidate for DPP-4 type diabetes mellitus inhibitor candidate was carried out with the AutoDock application, then the tethered compound was used as a training set for pharmacophore-based optimization. virtual screening using a database from the Database of Useful Decoys: Enhanced (DUD-E) website on the Ligand Scout application. The results of tethering of pyrrolidine

amide derivatives on 5T4B macromolecules using 248 compounds obtained 86 compounds that have the potential as DPP-4 inhibitors. This compound has a bond energy lower than -8.00 kcal/mol and interacts with a catalytic triad site consisting of S1 (Ser630, Asn710 and His740), S2 (Glu205 and Glu206) and several compounds that interact with S3 (Val207, Ser209), Phe357 and Arg358). The results of the virtual screening optimization resulted in the AUC value of the ROC curve of 51% and the EF of 5.7. The results of this study indicate that pyrrolidin amide derivatives have the potential as DPP-4 inhibitors, but pharmacophore features have not been found that can be used to search for candidates for DPP-4 inhibitor compounds.