

Rancangan Senyawa Inhibitor Sirtuin 1 (SIRT1) dengan metode in silico berbasis fragmen = Discovery of Sirtuin 1 (SIRT1) inhibitors using a fragment-based approach

Winona Susanti, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20504627&lokasi=lokal>

Abstrak

Sirtuin (SIRT) 1 merupakan senyawa yang berperan dalam tumorigenesis dan penghambatan terhadap SIRT1 terbukti menghambat pertumbuhan kanker. Berbagai senyawa inhibitor SIRT1 saat ini telah memasuki fase klinis dengan nilai IC50 dalam rentang M. Pada penelitian ini, dilakukan perancangan struktur penghambat Sirtuin 1 dan modifikasi senyawa turunan Thieno [3,2-d] pyrimidine-6-carboxamide, yang merupakan inhibitor Sirtuin dengan konstanta inhibisi 3,4 nM. Penelitian dilakukan menggunakan metode in silico berbasis fragmen dengan tujuan memperoleh kandidat senyawa penghambat Sirtuin 1 yang lebih poten dengan toksisitas rendah. Pemilihan fragmen dilakukan berdasarkan kaidah Rule of three dan pemilihan senyawa rancangan dilakukan berdasarkan kaidah Rule of five. Senyawa rancangan kemudian diuji terhadap parameter aksesibilitas sintesis, farmakokinetik, dan toksisitas. Pada akhir penelitian, diperoleh 14 senyawa rancangan penghambat SIRT1 dengan konstanta inhibisi dalam rentang 118,45 pM – 1,83 nM dan satu hasil modifikasi senyawa turunan Thieno [3,2-d] pyrimidine-6-carboxamide dengan konstanta inhibisi 382,09 pM. Seluruh senyawa tersebut memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan senyawa inhibitor SIRT1 yang telah ada dan diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang baik, serta bersifat tidak toksik terhadap seluruh target uji.

.....Sirtuin (SIRT) 1 shows a significant role in tumorigenesis and inhibition of SIRT1 was proved to inhibit cancer growth. Various SIRT1 inhibitors have entered clinical phase with IC50 values ranging in M. This study aims to design new SIRT1 inhibitor candidates and modify Thieno [3,2-d] pyrimidine-6-carboxamide derivatives, which are Sirtuin 1 inhibitors with inhibition constant value of 3.4 nM. Research was carried out using fragment based drug design in order to obtain new drug candidates with higher potency and lower toxicity. Fragments were chosen based on the rule of three while drug candidates were chosen based on the Lipinski's rule of five. Drug candidates were tested for its synthetic accessibility, pharmacokinetic properties, and toxicity traits. This study produced 14 new SIRT1 inhibitor candidates with inhibition constant value ranging from 118,45 pM – 1,83 nM and one modified Thieno [3,2-d] pyrimidine-6-carboxamide derivatives with inhibition constant value of 382,09 pM. All of the mentioned new structures have better potency when compared to current SIRT1 inhibitors and were predicted to have good oral bioavailability and harmless to all toxicity test targets.