

Penggunaan Kembali Obat Menargetkan PCSK9 Menggunakan Pemodelan Farmakofor = Drug Repurposing Targeting PCSK9 Using Pharmacophore Modeling

Farhan Eviansyah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20519880&lokasi=lokal>

Abstrak

PCSK9 atau Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 merupakan protein manusia yang memiliki peran dalam regulasi lipid dengan meningkatkan konsentrasi LDL dalam tubuh. Terjadinya kenaikan lipid dalam tubuh melebihi kadar normal dapat menyebabkan penyakit dalam tubuh. Saat ini telah terdapat beberapa obat untuk mengobati penyakit karena kelebihan kadar lipid tetapi masih sangat terbatas obat yang bekerja untuk menghambat aktivitas dari PCSK9 sebagai salah satu cara pengobatan. Pencarian obat untuk menghambat PCSK9 dapat dilakukan melalui penggunaan kembali obat dengan menggunakan pemodelan farmakofor. Pada penelitian ini digunakan senyawa training set dan test set PCSK9 dari beberapa dokumen paten dan senyawa decoy set dari DUDE. Senyawa test set dan decoy set digunakan untuk memvalidasi model yang terbentuk. Senyawa training set digunakan untuk membentuk model farmakofor dengan menggunakan perangkat lunak LigandScout. Hasil dari pembentukan, validasi dan optimasi diperoleh model farmakofor terbaik hasil modifikasi feature weight +0.1, memiliki 1 fitur gugus aromatis, 1 fitur hidrofobik, 1 fitur gugus akseptor ikatan hidrogen, dan 1 fitur gugus donor ikatan hidrogen, dengan nilai AUC100% sebesar 0,93; nilai EF1% dan EF5% sebesar 34,0 dan 6,00; nilai sensitivitas sebesar 1; dan nilai spesifisitas sebesar 0,857. Model farmakofor terpilih dijadikan sebagai kueri penapisan virtual database obat FDA-approved dari BindingDB dengan hasil penapisan didapatkan 12 senyawa hasil pemeringkatan terbaik berdasarkan nilai pharmacophore fit score tertinggi yaitu gefitinib, clozapine, carbamazepine, phenylephrine hydrochloride, phenelzine sulfate, bupropion hydrobromide, guanfacine hydrochloride, zaleplon, dapagliflozine, methamphetamine hydrochloride, amoxicillin, lorcaserine hydrochloride. 12 senyawa hasil pemeringkatan dari penelitian adalah senyawa kandidat obat inhibitor PCSK9.

.....PCSK9 or Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 is a human protein that has a role in lipid regulation by increasing the concentration of LDL in the body. The occurrence of an increase in lipids in the body beyond normal levels can cause disease. Currently, there are several drugs to treat disease due to excess lipid levels, but there are still limited drugs that work to inhibit the activity of PCSK9 as a treatment method. The search for drugs to inhibit PCSK9 can be done through drug repurposing using pharmacophore modeling. In this research, the training and PCSK9 test set from several patent documents and the decoy set compound from DUDE used. A test and decoy set compound were used to validate the generated pharmacophore model. The training set compound was use to generated a pharmacophore model using the LigandScout. The results of generation, validation, and optimization of the pharmacophore model obtained the best pharmacophore model modified by feature weight +0.1, which has four feature (1AR, 1H, 1HBA, 1HBD). The value of AUC 100% 0,93; EF1% and EF5% value are 34,0 and 6,00; sensitivity and specificity values are 1 and 0,857. The selected pharmacophore model was used as a virtual screening query for the FDA-approved drug database from BindingDB. The result of the screening obtained 12 compounds with the best ranking based on the highest Pharmacophore fit score, that is gefitinib, clozapine, carbamazepine, phenylephrine hydrochloride, phenelzine sulfate, bupropion hydrobromide, guanfacine hydrochloride,

zaleplon, dapagliflozin, methamphetamine hydrochloride, amoxicillin, lorcaserine hydrochloride.