

Penapisan Virtual Kandidat Inhibitor Penicillin-binding Protein 2a (PBP2a) dari Pangkalan Data HerbalDB Menggunakan Pemodelan Farmakofor = Virtual Screening of Penicillin-binding Protein 2a (PBP2a) Inhibitor Candidate from HerbalDB Database with Pharmacophore Modeling

Gizha Adhira Salsabilla, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920550143&lokasi=lokal>

Abstrak

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) telah menyebar luas dan menjadi penyebab utama infeksi, baik di masyarakat maupun rumah sakit. MRSA tidak hanya berdampak bagi kesehatan, tetapi juga menimbulkan implikasi ekonomi serius dengan perkiraan kontribusi yang signifikan terhadap kematian dalam dekade mendatang. Penicillin-binding Protein 2a (PBP2a) merupakan protein tambahan pada membran bakteri *Staphylococcus aureus* yang bertanggung jawab atas resistensinya terhadap antibiotik -laktam, termasuk metisilin. Dalam penelitian ini, senyawa yang diketahui memiliki aktivitas sebagai inhibitor PBP2a digunakan sebagai training set dan active set. Training set digunakan untuk membuat model farmakofor menggunakan metode shared dan merged pada perangkat lunak LigandScout. Model dari metode shared menghasilkan skor tertinggi sebesar 0,8525 dengan fitur dua daerah hidrofobik (H) dan satu akseptor ikatan hidrogen (HBA). Sementara itu, Model dari metode merged menghasilkan skor tertinggi sebesar 0,8053 dengan fitur empat akseptor ikatan hidrogen (HBA). Setelah dilakukan optimasi dan validasi menggunakan active set dan decoy set, model farmakofor terbaik berasal dari model yang dibangun menggunakan metode shared dengan penurunan weight sebesar 0,1 pada fitur farmakofor H1. Parameter analisis yang diperoleh adalah AUC100%; EF1%; EF5%; sensitivitas; dan spesifisitas yang berturut-turut senilai 0,67; 3,9; 3,1; 0,65; dan 0,60. Model farmakofor terbaik digunakan untuk melakukan penapisan virtual pada pangkalan data HerbalDB. Peningkatan senyawa kandidat dilakukan berdasarkan pharmacophore-fit score tertinggi. Senyawa kandidat yang termasuk dalam peringkat sepuluh tertinggi adalah Trigonelloside C, (S)-6-Gingerol, Epicatechin-(46)-epicatechin-(48)-catechin, Mesuol, Scutellarein 7-glucosyl-(14)-rhamnoside, trans-p-Ferulyl alcohol 4-O-[6-(2-methyl-3-hydroxypropionyl)] glucopyranoside, 3'-Deoxymaysin, 15-HETE, Proanthocyanidin A1, dan Anhydrosafflor yellow B.

.....Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has spread widely and become a major cause of infections in both the community and hospitals. MRSA not only impacts health but also has serious economic implications, with a significant contribution to mortality expected in the coming decade. Penicillin-binding Protein 2a (PBP2a) is an additional protein on the membrane of the *Staphylococcus aureus* responsible for its resistance to -lactam antibiotics, including methicillin. In this study, compounds known to have activity as PBP2a inhibitors were used as the training set and active set. The training set was used to create pharmacophore models using the shared and merged methods in the LigandScout software. The model from the shared method achieved the highest score of 0.8525 with features of two hydrophobic regions (H) and one hydrogen bond acceptor (HBA). Meanwhile, the model from the merged method achieved the highest score of 0.8053 with features of four hydrogen bond acceptors (HBA). After validation and optimization using the active set and decoy set, the best pharmacophore model was obtained from the shared method with a weight reduction of 0.1 on the H1 pharmacophore feature. The analysis parameters

obtained were AUC100%; EF1%; EF5%; sensitivity; and specificity which score were 0,67; 3,9; 3,1; 0,65; dan 0,60 respectively. The best pharmacophore model was used for virtual screening on the HerbalDB database. Candidate compounds were ranked based on the highest pharmacophore-fit score, with the top ten candidate compounds being Trigonelloside C, (S)-6-Gingerol, Epicatechin-(46)-epicatechin-(48)-catechin, Mesuol, Scutellarein 7-glucosyl-(14)-rhamnoside, trans-p-Ferulyl alcohol 4-O-[6-(2-methyl-3-hydroxypropionyl)] glucopyranoside, 3'-Deoxymaysin, 15-HETE, Proanthocyanidin A1, dan Anhydrosafflor yellow B.