

Rancangan senyawa inhibitor P2Y₁₂ dengan metode In Silico Fragment-based Drug Design = Discovery of P2Y₁₂ inhibitors using in Silico Fragment-based Drug Design

Thalia Ghina Cahyandita, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20506522&lokasi=lokal>

Abstrak

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit tidak menular penyebab kematian paling banyak setiap tahunnya. Salah satu gangguan kardiovaskular adalah sindrom koroner akut. Pasien dengan kondisi ini umumnya diberikan terapi antiplatelet. Bagian penting dalam proses aktivasi platelet adalah interaksi ADP dengan reseptor P2Y₁₂. Inhibitor P2Y₁₂ yang tersedia mempunyai efek samping yang tidak diharapkan, sehingga pengembangan obat dengan tujuan mendapatkan antiplatelet baru yang lebih optimal masih perlu dilakukan. Penemuan obat baru secara *in silico* berbasis fragmen memiliki banyak keuntungan dan cerita sukses. Pada penelitian ini, metode tersebut diterapkan dengan tujuan memperoleh struktur senyawa rancangan yang berpotensi sebagai inhibitor P2Y₁₂; memprediksi profil farmakokinetika, kemudahan sintesis, dan toksisitasnya; dan mengetahui interaksi yang terjadi antara senyawa rancangan dengan P2Y₁₂. Fragmen diperoleh dari basis data ZINC, ditapiskan terhadap parameter *Rule of Three* dan *heavy atoms*, dan ditambahkan terhadap P2Y₁₂. Penggabungan fragmen (metode *linking*) kemudian dilakukan setelah menganalisis interaksi fragmen dengan residu asam amino pada makromolekul. Senyawa rancangan hasil penggabungan fragmen diprediksi *drug-likeness*, aksesibilitas sintesis, ADME, dan toksisitasnya, serta dianalisis interaksinya dengan makromolekul. Penelitian ini menghasilkan 7 senyawa yang diprediksi memiliki nilai aksesibilitas sintesis berkisar antara 4,77 – 5,61, memiliki kriteria *drug-likeness* dan ADME yang baik, dan tidak bersifat toksik. Senyawa rancangan menunjukkan adanya interaksi dengan residu penting pada P2Y₁₂ yaitu residu Tyr105, Asn191, dan Lys280. Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa metode *in silico* berbasis fragmen berhasil dilakukan untuk memperoleh kandidat inhibitor P2Y₁₂ baru.

.....Cardiovascular disease is a non-infectious disease causing the highest deaths every year. One of the cardiovascular disorders is acute coronary syndrome. Patients with this condition are generally given antiplatelet therapy. An important part of the platelet activation process is the interaction of ADP with P2Y₁₂ receptors. The commercially available P2Y₁₂ inhibitors have unexpected side effects, so the development of drug with the aim of getting more optimal antiplatelet agents remains to be done. The discovery of new drugs using an *in silico* fragment-based drug design has many advantages and success stories. In this study the method was applied with the aims of obtaining the new design of compound's structure which has the potential as a P2Y₁₂ inhibitor; predicting their pharmacokinetic profile, synthetic accessibility, toxicity; and knowing the interactions between the compounds and P2Y₁₂. Fragments were obtained from the ZINC database, screened on the Rule of Three and heavy atoms parameters, and docked against P2Y₁₂. Fragment linking was then performed after analyzing the interaction of fragments with amino acid residues of the macromolecule. The newly design compounds were then analyzed for their *drug-likeness*, accessibility of synthesis, ADME, and toxicity, and their interactions with the macromolecule. This study produced seven newly designed

compounds that are predicted to have synthetic accessibility scores ranging from 4.77 to 5.61, have good drug-likeness and ADME criteria, and not toxic. Each compound showed interactions with important residues in P2Y₁₂ which are the Tyr105, Asn191 and Lys280 residues. It can be concluded that the fragment-based drug design was successfully carried out to obtain new P2Y₁₂ inhibitor candidates.