

INTISARI

KAJIAN HKSA-2D, *DOCKING* DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA ANTIMALARIA TURUNAN 1,6-DIHIDRO-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMIN

Oleh
Imam Siswanto
12/336589/SPA/00433

Resistensi obat antimalaria telah mendorong peneliti untuk menemukan senyawa dengan aktivitas antimalaria tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang memiliki aktivitas antimalaria tinggi. Penemuan senyawa baru menggunakan 1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2,4-diamin sebagai kerangka dasar. Aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2,4-diamin telah dikaji melalui 3 (tiga) tahap yaitu hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA), *molecular docking* dan diakhiri dengan simulasi dinamika molekul.

Penyusunan model persamaan HKSA melibatkan 45 senyawa *data set*. Sebanyak 40 senyawa sebagai *training set* dan 5 senyawa sebagai *test set*. Model persamaan HKSA yang diperoleh adalah:

$$pIC_{50} = 81,939 + 92,650*Q8 + 32,494*Q1 + 15,882*Q2 - 12,057*Q7 \\ + 12,036*Q6 + 4,846Q5 + 0,043*SA - 0,024*Vol$$

$$(n = 40; r^2 = 0,936; SE = 0,754; F_{hitung/tabel} = 25,218; PRESS = 3,882)$$

Q1, Q2, Q5, Q6, Q7, Q8 berturut-turut adalah muatan atom N3, C4, N1, C2, N yang terikat pada C2 dan N yang terikat pada C4 cincin triazin, SA adalah luas permukaan dan Vol adalah volume molekul. Model persamaan HKSA yang terbentuk menunjukkan tingkat prediktivitas tinggi.

Aktivitas antimalaria 9 (sembilan) senyawa usulan diprediksi menggunakan persamaan HKSA yang terbentuk. Dari 9 (sembilan) senyawa itu 6 (enam) di antaranya diprediksi memiliki aktivitas lebih tinggi daripada *Methotrexate* (MTX) yang memiliki $IC_{50} = 0.003 \mu M$. Prosedur *docking* dilakukan untuk melihat afinitas dan mendapatkan koordinat 6 senyawa usulan hasil kajian HKSA sebagai ligan pada enzim *Plasmodium dihydrofolate reductase* (pDHFR) sebagai reseptor. Analisis hasil *docking* menunjukkan bahwa 3 senyawa memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap pDFHR. Tiga senyawa ini kemudian dikaji interaksinya dengan reseptor melalui simulasi dinamika molekul.

Simulasi dilakukan selama 20 ns dengan model pelarutan TIP3P. Parameter dihitung menggunakan metode mekanika molekul dengan *force field* ff99. Disimpulkan bahwa senyawa 6,6-dimetil-1-[3-(2-kloro-4,5-dibromophenoksi) propoksi]- 1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2,4-diamin memiliki potensi kuat sebagai kandidat anti malaria baru.

Kata kunci : antimalaria, HKSA, *molecular docking*, pDHFR, simulasi dinamika molekul

ABSTRACT

2D-QSAR, DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION STUDY ON ANTIMALARIAL COMPOUNDS OF 1,6-DIHYDRO-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMINE DERIVATIVES

By
Imam Siswanto
12/336589/SPA/00433

Antimalarial drug resistance encourage researchers to find compounds with high antimalarial activity. This research was aimed to obtain new compounds which have high antimalarial activity. In this research 1,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine was used as a basic framework. Antimalarial activity of 1,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine derivatives were studied through 3 procedures: QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulation.

The QSAR model generation involved 45 data set compounds which were divided into two groups: 40 compounds as training set and 5 compounds as test set. The generated QSAR equation model was:

$$\text{pIC}_{50} = 81.939 + 92.650 \cdot \text{Q8} + 32.494 \cdot \text{Q1} + 15.882 \cdot \text{Q2} - 12.057 \cdot \text{Q7} \\ + 12.036 \cdot \text{Q6} + 4.846 \cdot \text{Q5} + 0.043 \cdot \text{SA} - 0.024 \cdot \text{Vol}$$

$$(n = 40, r^2 = 0.936, SE = 0.754, F_{\text{calc/table}} = 25.218, PRESS = 3.882)$$

where Q1, Q2, Q5, Q6, Q7, Q8 are atomic charge of N3, C4, N1, C2, N attached to C2 and N attached to C4 triazin ring, SA is surface area and Vol is molecular volume respectively. The QSAR equation model revealed that this equation model possessed a high predictability.

Antimalarial activity of 9 new designed compounds were predicted based on the generated QSAR equation. Among of all these 9 compounds 6 compounds were predicted to possess higher antimalarial compared to *Methotrexate* (MTX, $IC_{50} = 0.003 \mu M$). In order to evaluate the affinity and obtain coordinates of new compounds resulted from QSAR procedure as ligand for the *Plasmodium dihydrofolate reductase* (pDHFR) enzyme receptor docking procedure were performed. Result of docking analysis showed that 3 compounds possessed high affinity toward pDHFR. Interaction between each of three compounds with pDHFR enzyme were then evaluated using molecular dynamics simulation.

Simulation were carried out for 20 ns with TIP3P solvent model. Parameters were calculated using molecular mechanics method using ff99 force field. It was concluded that compound 6,6-dimethyl-1-[3-(2-chloro-4,5-dibromophenoxy)propoxy]-1,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine possesses the highest potency to be a new antimalarial candidate among others.

Keywords : antimalarial, molecular docking, molecular dynamics simulation, pDHFR QSAR