

DESAIN, INTERAKSI, DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA TURUNAN QUINAZOLIN SEBAGAI INHIBITOR EGFR

HERLINA RASYID
16/407959/SPA/00590

INTISARI

Telah dilakukan desain senyawa turunan quinazolin menggunakan hasil analisis dari dua metode desain yaitu analisis *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR) dan penambatan molekul untuk memperoleh senyawa inhibitor EGFR baru turunan quinazolin. Pada penelitian ini, analisis penambatan molekul juga digunakan untuk memprediksi interaksi senyawa dalam protein EGFR. Stabilitas interaksi senyawa baru turunan quinazolin dievaluasi menggunakan simulasi dinamika molekul dalam pelarut air.

Analisis QSAR dilakukan menggunakan dua metode yaitu analisis QSAR menggunakan data deskriptor elektronik serta analisis QSAR dengan menggabungkan data deskriptor elektronik dan deskriptor molekul. Seluruh perhitungan deskriptor dilakukan dengan menggunakan metode DFT B3LYP/6-31G. Pada kajian QSAR menggunakan data deskriptor elektronik, diperoleh persamaan terbaik dengan nilai R^2 sebesar 0,8732 sedangkan pada kajian QSAR dengan menggunakan data deskriptor elektronik dan deskriptor molekul diperoleh persamaan terbaik dengan nilai R^2 sebesar 0,9510. Senyawa terbaik hasil desain menggunakan deskriptor elektronik memiliki nilai Log IC_{50} prediksi sebesar -10,8824 dan senyawa terbaik hasil desain menggunakan deskriptor elektronik dan deskriptor molekul memiliki nilai Log IC_{50} prediksi sebesar 0,1997. Interaksi kedua senyawa rancangan pada protein EGFR menunjukkan adanya ikatan hidrogen pada daerah katalitik utama yaitu residu Met769 dan terdapat ikatan hidrogen tambahan dengan Lys721 serta beberapa interaksi hidrofobik.

Penambatan molekul sebagai metode dalam mendesain senyawa baru menghasilkan tiga kelompok senyawa turunan baru dengan menggunakan model farmakofor yang dihasilkan melalui penambatan molekul erlotinib, afatinib, dan WZ4002 sebagai senyawa penuntun. Ketiga kelompok senyawa menunjukkan interaksi pada residu Met769, interaksi hidrofobik, dan interaksi π -kation. Kajian stabilitas terhadap seluruh kompleks EGFR dan senyawa hasil desain dalam pelarut air menunjukkan bahwa setiap metode desain senyawa mampu memberikan kompleks senyawa rancangan yang memiliki stabilitas lebih baik dibandingkan erlotinib sebagai kontrol positif.

Kata kunci: quinazolin, inhibitor EGFR, QSAR, penambatan molekul, simulasi dinamika molekul

DESIGN, INTERACTION, AND MOLECULAR DYNAMIC SIMULATION OF QUINAZOLINE DERIVATIVE COMPOUNDS AS EGFR INHIBITOR

HERLINA RASYID
16/407959/SPA/00590

ABSTRACT

Design of quinazoline derivatives had been performed by using QSAR analysis and molecular docking methods to obtain new potential EGFR inhibitor compounds. In this study, molecular docking analysis was also used to predict the interaction of compounds in EGFR protein. Stability interaction of new quinazoline derivative compounds was evaluated by using molecular dynamics simulations in water solvent.

The QSAR analysis was conducted by using two methods that is QSAR analysis using elektronik and molecular descriptors data and QSAR analysis using electronic descriptor data. All of descriptor data was calculated through DFT B3LYP/6-31G method. In the QSAR study using elektronik descriptor data, the best equation was obtained with R^2 of 0.9510 while the best QSAR equation using elektronik descriptor and molecular descriptor data was obtained with R^2 of 0.8732. The best design compound using electronic descriptor data had a predictive activity value of -10.8824 and the best design compound using electronic descriptor and molecular descriptor data had a predictive activity value of 0.1997. Interaction studies of these two design compounds showed a presence of hydrogen bond in the main catalytic region that is Met769 residue and there were additional hydrogen bond with Lys721 and some hydrophobic interactions.

Docking molecule as a method in designing new compounds resulted in three groups of new quinazoline derivative compounds due to pharmacophores map, which is produced by docking molecule of some lead compounds of erlotinib, afatinib, and WZ4002. All of new compounds showed interaction on Met769 residue, some of hydrophobic interaction, and π -cation stacking. Stability evaluation of all EGFR complexes against design compound in water solvent showed that each design methods was able to produce a new compound that has a better stability than erlotinib as a positive control.

Keywords: quinazoline, EGFR inhibitor, QSAR, docking molecule, molecular dynamic simulation