

DESAIN TURUNAN KALKON SEBAGAI SENYAWA ANTIMALARIA BERDASARKAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS DAN PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP *Plasmodium falciparum* DIHIDROOROTAT DEHIDROGENASE

Stephanus Satria Wira Waskitha
16/398605/PA/17566

INTISARI

Desain senyawa turunan kalkon telah dilakukan berdasarkan pendekatan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) dan penambatan molekuler terhadap *Plasmodium falciparum* dihidrorotat dehidrogenase (*pf*DHODH). Penelitian ini bertujuan untuk mendesain senyawa baru turunan kalkon sebagai senyawa antimalaria berdasarkan persamaan HKSA dan penambatan molekuler. Himpunan basis metode DFT/B3LYP dipilih untuk melakukan validasi metode dalam menghitung deskriptor elektronik dan molekuler dari 27 senyawa turunan kalkon. Persamaan HKSA diperoleh melalui regresi multilinier dan digunakan untuk mendesain senyawa usulan turunan kalkon. Senyawa desain dengan aktivitas antimalaria tertinggi ditambatkan terhadap *pf*DHODH melalui penambatan molekuler.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa persamaan HKSA terbaik yaitu $pIC_{50} = 0,0122 \times (MW) - 0,0709 \times (MR) + 0,0082 \times (LA) + 22,3351 \times (E_HOMO) + 50,3891 \times (qC_{10}) + 1,4152 \times (qC_{12}) - 2,8597$ dengan parameter statistika $n = 22$, $r^2 = 0,873$, $SEE = 0,152$, $F_{hitung}/F_{tabel} = 6,075$, dan $PRESS = 0,349$. Persamaan ini digunakan untuk mendesain senyawa turunan kalkon dengan aktivitas antimalaria yang lebih tinggi yaitu 3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-ena-1-on dengan IC_{50} prediksi sebesar 1,918 μ M. Senyawa ini berinteraksi pada sisi aktif *pf*DHODH serta memiliki afinitas ikatan yang lebih tinggi dibandingkan ligan alami dari *pf*DHODH.

Kata kunci: kalkon, HKSA, *pf*DHODH, antimalaria, penambatan molekuler

DESIGN OF CHALCONE DERIVATIVES AS ANTIMALARIAL COMPOUND BASED ON QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP AND MOLECULAR DOCKING AGAINST *Plasmodium falciparum* DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE

Stephanus Satria Wira Waskitha
16/398605/PA/17566

ABSTRACT

Design of chalcone derivative compounds had been conducted based on quantitative structure-activity relationship (QSAR) approach and molecular docking against *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase (*pf*DHODH). This research aimed to design new chalcone derivatives as antimalarial compound based on QSAR equation and molecular docking. The DFT/B3LYP basis set was selected to validate the method in calculating the electronic and molecular descriptors of 27 chalcone derivatives. The QSAR equation was obtained by using multilinear regression and was used to design the proposed chalcone derivatives. The designed compound which had highest antimalarial activity was docked against *pf*DHODH through molecular docking.

The results showed that the best QSAR equation was $pIC_{50} = 0.0122 \times (MW) - 0.0709 \times (MR) + 0.0082 \times (LA) + 22.3351 \times (E_HOMO) + 50.3891 \times (qC_{10}) + 1.4152 \times (qC_{12}) - 2.8597$ with statistical parameters $n = 22$, $r^2 = 0.873$, $SEE = 0.152$, $F_{\text{calculation}}/F_{\text{table}} = 6.075$, and $PRESS = 0.349$. This equation was used to design chalcone derivative compound that has higher antimalarial activity, i.e., 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on with a predicted antimalarial activity of 1.918 μM . This compound interacts on the active site of *pf*DHODH and has a higher binding affinity than native ligand of *pf*DHODH.

Keywords: chalcone, QSAR, *pf*DHODH, antimalaria, molecular docking