

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIFITAS DAN  
PENAMBATAN MOLEKUL TURUNAN 4-(3-  
NITROPHENYL)THIAZOL-2-YLHYDRAZONE SEBAGAI  
INHIBITOR ENZIM *MONOAMINE OXIDASE B***

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

**Fahmi Imanullah  
11161023**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA  
Jl. SOEKARNO HATTA NO. 754  
BANDUNG  
2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIFITAS DAN  
PENAMBATAN MOLEKUL TURUNAN 4-(3-  
NITROPHENYL)THIAZOL-2-YLHYDRAZONE SEBAGAI  
INHIBITOR ENZIM MONOAMINE OXIDASE B**

**PROPOSAL TUGAS AKHIR**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan Tugas Akhir 2

**Fahmi Imanullah**

**11161023**

Bandung, 12 juli 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Apt., Purwaniati, M.Si)

Pembimbing Serta,



(Dr. Aiyi Asnawi, M.Si)

## ABSTRAK

# HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIFITAS DAN PENAMBATAN MOLEKUL TURUNAN 4-(3- NITROPHENYL)THIAZOL-2-YLHYDRAZONE SEBAGAI INHIBITOR ENZIM MONOAMINE OXIDASE B

Oleh :

**Fahmi Imanullah**

**11161023**

penyakit parkinson menyerang sekitar 2-3% dari populasi manusia pada usia diatas 65 tahun. Senyawa turunan 4-(3-nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone diketahui berpotensi sebagai inhibitor *monoamine oxidase B* (MAO-B) yang merupakan salah satu target untuk mengobati gejala parkinson. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendesain senyawa baru yang berpotensi sebagai inhibitor MAO B. Pada penelitian ini dilakukan studi HKSA pada 34 senyawa turunan 4-(3-nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone dengan metode Hansch melalui multilinear untuk selanjutnya digunakan sebagai acuan desain senyawa obat baru, Selanjutnya dilakukan studi *molecular docking* untuk melihat interaksi senyawa baru dengan enzim MAO-B. 21 sifat fisikokimia dihitung sebagai deskriptor dengan menggunakan perangkat lunak Gaussian 09w, dan analisis statistika menggunakan SPSS 19.0 yang digunakan untuk mencari deskriptor yang mempengaruhi aktivitas penghambatan MAO-B. Model HKSA terbaik yang telah tervalidasi adalah  $pIC50_{pred} = (2.210120) + (0.208611x \text{ Log}_S) + (-0.024341x MW) + (-0.000002 x E_{\text{Potential}}) + (0.237454x \text{ RMS}) + (-0.012968x E_{\text{termal}})$  dengan kriteria statistik  $R=0.967$ ;  $R^2=0.949$ ;  $F_{hitung}/ F_{tabel} = 25.627$ , dan  $q^2 = 0.869$ . Senyawa baru didesain dengan melakukan substitusi berdasarkan skema topliss dan diperoleh 17 senyawa baru, yang memiliki aktivitas lebih baik dari training set. Dari Studi penambatan molekul terdapat 10 senyawa baru yang memiliki afinitas lebih baik terhadap MAO-B dan dalam studi interaksi menunjukkan terdapat 8 senyawa baru yang di prediksi dapat menghambat enzim MAO-B.

Kata kunci: HKSA, Penambatan molekul, 4-(3-nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone, penyakit parkinson

**ABSTRACT**

**QUANTITATIVE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP  
AND MOLECULAR DOCKING OF 4- (3-NITROPHENYL)  
COMPOUND AS INHIBITOR OF MONOAMINE OXIDASE B  
ENZYMES**

Oleh :  
**Fahmi Imanullah**  
**11161023**

*Parkinson's disease infects about 2-3% of the human population at the age above 65 years. Compounds of 4- (3-nitrophenyl) thiazole-2-ylhydrazone are known to be potential inhibitors of monoamine oxidase B (MAO-B) which is one of the targets for treating Parkinson's symptoms. In this research, QSAR study was performed by using Hansch method through multi linears to be continued as reference to a new design of any new compound and Furthermore, molecular docking studies are conducted to see the interaction of new compounds with the MAO-B enzyme. 21 physicochemical properties were calculated as descriptors using Gaussian 09w software, and statistical analysis using SPSS 19.0 was used to look for descriptors that affect MAO-B inhibitory activity. The best QSAR model that has been validated with internal and external validity is  $pIC50_{pred} = (2.210120) + (0.208611 \times \text{Log}_S) + (-0.024341 \times \text{MW}) + (-0.000002 \times E_{\text{Potential}}) + (0.237454 \times \text{RMS}) + (-0.012968 \times E_{\text{termal}})$  This equation has met the requirement of validation with  $R = 0.967$ ,  $R^2 = 0.949$ ,  $F_{\text{counted}}/F_{\text{table}} = 25.621$ , and  $q^2 = 0.869$ . The new compound was designed can be by using Topliss Scheme and obtained 17 new compounds derived from 4- (3-nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone, which have better activity. From the molecular docking study, there are 10 new compounds that have a better affinity for MAO-B and in the interaction study there are 8 new compounds predicted to inhibit the MAO-B enzyme.*

**Keywords:** QSAR, Penambatan molekul, 4- (3-nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone, Parkinson's disease

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat serta hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan penelitian Tugas Akhir II dengan judul “HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIFITAS DAN PENAMBATAN MOLEKUL TURUNAN 4-(3-NITROPHENYL) THIAZOL-2-YLHYDRAZONE SEBAGAI INHIBITOR ENZIM MONOAMINE OXIDASE B” tepat pada waktunya. Shalawat serta salam semoga selalu tercurah dan terlimpah pada junjungan alam Nabi Muhammad SAW. Penulisan Tugas Akhir II ini dilaksanakan sebagai salah satu syarat untuk ketahap selanjutnya agar memperoleh gelar Program Strata Satu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

Selama Penyusunan Laporan Penelitian Tugas Akhir tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasi yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua, saudara, dan keluarga yang selalu senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan lebih baik secara moril, materi, hingga motivasi selama ini agar dapat menjalankan proses ini dengan baik dan lancar.
2. Purwaniati, M.si., Apt. sebagai dosen pembimbing utama Laporan Tugas Akhir II. Terima kasih telah memberikan pengarahan, bimbingan, dan dukungan kepada penulis mulai dari awal penulisan Tugas akhir hingga selesai.
3. Dr. Aiyi Asnawi, M.Si. sebagai dosen pembimbing serta Laporan Tugas Akhir II Terima kasih telah memberikan pengarahan, bimbingan, dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.

4. Seluruh dosen dan staff yang telah memberikan ilmu dan bantuan yang sangat luar biasa, semoga nantinya ilmu ini dapat diamalkan dengan sebaik-baiknya.
5. Teman-teman seperjuangan Fa1 2016 yang selalu memberikan bantuan dalam pembelajaran selama proses perkuliahan dan penelitian, semoga ilmu yang semua kita dapatkan menjadi berkah.
6. teman-teman kimia medisinal yang telah membantu memecahkan masalah dan memberi saran yang sangat berguna selama proses penelitian serta penulisan tugas akhir II hingga selesai.
7. Semua pihak yang turut membantu dan memberikan dukungan selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan tugas akhir.

Besar rasa hormat, harapan, dan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang terkait atas segala dukungan dan doanya semoga Allah SWT dapat membalas atas segala kebaikan yang telah diberikan. Akhir kata, penulis berharap penulisan Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak.

Bandung, juli 2020

penulis

## DAFTAR ISI

<b>BAB I Pendahuluan.....</b>	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	5
I.4 Manfaat Penelitian .....	5
I.5 Waktu Dan Tempat Penelitian .....	6
<b>BAB II Tinjauan Pustaka .....</b>	<b>7</b>
II.1 Penyakit Parkinson .....	7
II.2 Enzim Monoamine Oxidase.....	8
II.3 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas .....	9
II.3.1 Metode HKSA Free-Wilson .....	10
II.3.2 Metode Hansch .....	10
II.3.3 Metode HKSA 3D .....	14
II.4 Analisis statistik HKSA .....	14
II.4.1 Analisis multilinier .....	15
II.4.2 partial least squares (PLS) .....	16
II.4.3 Artificial neural network.....	17
II.4.4 Validasi Internal dan Eksternal Persamaan HKSA .....	18
II.5 Desain Senyawa Baru .....	20
II.6 Penambatan Molekul .....	21
II.7 Interaksi ligan dan target.....	23
<b>BAB III Metodologi Penelitian .....</b>	<b>21</b>
<b>BAB IV Alat Dan Bahan.....</b>	<b>22</b>
IV.1 Alat.....	22
IV.1.1 Perangkat keras .....	22
IV.1.2 Perangkat lunak .....	22

IV.2 Bahan.....	22
<b>BAB V Prosedur Penelitian .....</b>	<b>23</b>
V.1 Studi literatur data set .....	23
V.2 Pemodelan struktur senyawa dua dimensi dan tiga dimensi .	23
V.3 Optimasi Geometri .....	23
V.4 Perhitungan Descriptor .....	23
V.5 Identifikasi Senyawa Pencilan (outlier).....	24
V.6 Membangun Model HKSA.....	24
V.7 Validasi Model HKSA.....	25
V.8 Desain senyawa baru .....	25
V.9 Studi interaksi dengan penambatan molekul .....	26
V.9.1 Preparasi ligan .....	26
V.9.2 Preparasi target .....	26
V.9.3 Validasi penambatan molekul.....	26
V.9.4 Penambatan molekul ligan uji.....	27
<b>BAB VI Hasil dan Pembahasan .....</b>	<b>28</b>
VI.1 Senyawa dataset .....	28
VI.2 Perhitungan deskriptor .....	31
VI.2.1 Parameter hidrofobik .....	32
VI.2.2 Parameter elektronik.....	33
VI.2.3 Parameter termodinamik .....	33
VI.2.4 Parameter Structural .....	34
VI.2.5 Parameter Sterik .....	34
VI.3 Identifikasi Senyawa Pencilan (outlier).....	36
VI.4 Membangun model HKSA .....	37
VI.5 Validasi persamaan HKSA.....	41
VI.5.1 Validasi internal .....	41
VI.5.2 Validasi eksternal .....	42
VI.6 Desain senyawa baru .....	42



VI.7 Studi interaksi dengan penambatan molekul .....	45
VI.7.1 Validasi docking.....	45
VI.7.2 Docking ligan uji.....	49
VI.7.3 Interaksi ikatan senyawa uji .....	51
<b>BAB VII Kesimpulan .....</b>	<b>52</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>53</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel II.1 data substituen menurut skema topliss .....	20
Tabel VI.1 dataset 4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone .....	28
Tabel VI.2 deskriptor yang digunakan dalam studi HKSA .....	35
Tabel VI.3 data nilai aktivitas dataset dan SDR .....	36
Tabel VI.4 Model regresi multilinier dari SPSS .....	38
Tabel VI.5 hasil validasi internal.....	41
Tabel VI.6 data perhitungan aktivitas senyawa baru .....	43
Tabel VI.7 Interaksi ligand hasil redocking .....	47
Tabel VI.8 nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi ligand uji .....	50

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 validasi internal dengan menggunakan metode LOO ..	59
Lampiran 2 substituen senyawa baru .....	60
Lampiran 3 perhitungan nilai aktivitas senyawa baru .....	63
Lampiran 4 interaksi senyawa baru dengan enzim MAO-B.....	65

## **BAB I Pendahuluan**

### **I.1 Latar Belakang**

Saat ini, pencarian pengobatan yang efektif untuk penyakit neurodegenerative adalah salah satu kebutuhan klinis dan sosial yang mendesak. Jumlah orang yang terkena patologi tersebut, termasuk penyakit Alzheimer dan Parkinson, meningkat setiap tahun, terutama di negara maju, yang secara langsung terkait dengan harapan hidup yang lebih lama (Poewe *dkk.*, 2017). Penyakit Parkinson atau Parkinson's disease (PD) adalah gangguan neurodegenerative manusia kedua yang paling umum pada orang di atas 60 tahun, mempengaruhi 1 dari 100 orang dan meningkat hingga yang mempengaruhi 2-3% dari populasi usia 65 tahun. Hal ini terkait dengan badan Lewy, agregat abnormal protein A-synuclein, dan hilangnya neuron dopaminergik dalam substantia nigra. Meskipun diagnosis klinis didasarkan pada adanya bradikinesia dan karakteristik motorik kardinal lainnya, penyakit Parkinson dikaitkan dengan banyak gejala non-motorik yang menambah kecacatan secara keseluruhan (Finberg and Rabey, 2016).

Studi epidemiologi dan genetik yang dilakukan pada beberapa keluarga di Asia, Amerika Serikat, dan Eropa menemukan bahwa enzim *Monoamine oxidase* merupakan salah satu etiologi yang menyebabkan penyakit Parkinson, oleh karena itu enzim ini dapat menjadi target pengobatan farmakologis pada penyakit Parkinson. Dalam hal ini, upaya sedang dilakukan baik dari akademisi dan industri farmasi dengan tujuan mengembangkan obat dengan target *Monoamine oxidase* yang selektif dan permeable pada otak untuk

strategi pengobatan PD, *monoamine oxidase* (MAO) adalah enzim yang mengandung flavin yang mengkatalisasi deaminasi oksidatif dari neurotransmitter dan arylalkylamines eksogen. Pada mamalia, ada dua jenis MAO di sebagian besar jaringan, yaitu, MAO-A dan MAO-B. MAO-A secara istimewa mendeaminasikan monoamina aromatik seperti neurotransmitter serotonin, noradrenalin, dan adrenalin, sedangkan MAO-B terutama mengoksidasi aphenylethylamines dan benzylamine. Kedua isoform bekerja pada dopamine dan tryptamine (Chimenti *dkk.*, 2010).

Gejala Parkinson dapat diringankan menggunakan inhibitor MAO B yang akan mencegah oksidasi dopamine menjadi asam 3,4-dihydroxypheny lacetic dan hydrogen peroksida. penelitian yang baru menunjukkan bahwa turunan dari 4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone terbukti secara invitro dapat menginhibisi enzim MAO B oleh karena itu obat dari golongan ini dapat berpotensi sebagai obat untuk PD (DiPiro *dkk.*, 2006).

Perancangan obat perlu dilakukan untuk menemukan suatu zat obat yang mempunyai efek dan selektivitas yang lebih baik. Rancangan obat digambarkan sebagai proses eksplorasi sistematis untuk mengembangkan lebih lanjut obat yang sudah ada, dengan tujuan mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan mengurangi atau menghilangkan efek samping dari senyawa tersebut melalui manipulasi molekul (Hardjono, 2017). Pengembangan bahan obat diawali dengan sintesis atau isolasi dari berbagai sumber yaitu dari tanaman, jaringan hewan, kultur mikroba, dan dengan teknik bioteknologi (Separham *dkk.*, 2011). Setelah diperoleh bahan calon obat, maka selanjutnya calon obat tersebut akan melalui uji coba yang

membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang tidak sedikit sebelum diresmikan sebagai obat oleh badan pemberi izin. Biaya yang diperlukan dari mulai isolasi atau sintesis bahan kimia sampai dengan Uji yang harus ditanggulangi oleh calon obat yaitu uji pra klinik dan uji klinik menghabiskan US\$ 2.6 miliar lebih per obat (Mullard, 2014). Salah satu uji yang harus di lewati untuk perilisan obat adalah uji pra-klinis, pada uji ini mempunyai beberapa keterbatasan yaitu pengujian yang memakan waktu dan biaya yang tidak sedikit (Van Gunsteren and Berendsen, 1990).

Selama dekade terakhir total biaya studi farmakologi dan toksikologi pra-klinis diperkirakan setidaknya 41 juta USD per obat yang berhasil dan 2-5 tahun untuk mengumpulkan dan menganalisis data. Pada pengujian dengan hewan mempunyai Batasan dan kode etik tersendiri, Para ilmuwan sangat mengetahui situasi ini, dan mengembangkan metode untuk mengurangi jumlah hewan yang dibutuhkan sambil tetap mendapatkan data yang valid. Metode *in vitro* seperti kultur sel dan jaringan semakin banyak digunakan, tetapi kemampuan memprediksi mereka masih sangat terbatas (Separham *dkk.*, 2011). Untuk memangkas proses tersebut maka munculah pendekatan baru yaitu *Computer Experiment*, eksperimen ini dapat pengkaji hubungan struktur kimia dengan sifat fisiologi dari senyawa, Dengan mempelajari hubungan struktur obat dan aktivitasnya dengan adanya proses ini maka pencarian obat baru lebih terarah. Eksperimen komputer di bidang kimia atau sering di sebut juga Kimia komputasi ilmu ini mendeskripsikan beragam sistem kimia dengan kompleksitas yang sangat luas, sehingga membantu dalam proses perancangan struktur obat baru atau proses modifikasi obat yang sudah ada untuk

mendapat aktivitas yang lebih baik dan menghilangkan efek merugikan yang oleh obat tersebut (Macalino *dkk.*, 2015). Dengan demikian di harapkan Kimia komputasi dapat menurunkan biaya dan waktu pengembangan suatu senyawa obat.

Pengembangan model matematika yang dapat memprediksi aktivitas suatu obat merupakan bagian penting dari penilaian bahan kimia obat. Kajian ini dapat membantu dalam memprediksi aktivitas senyawa yang belum diuji dan membantu memahami beberapa faktor yang menyebabkan sifat aktivitas tersebut (Prachayasittikul *dkk.*, 2014). Salah satu aplikasi kimia komputasi yang dapat digunakan dalam memprediksi besarnya toksisitas senyawa obat antara lain adalah kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-aktivitas (HKSA). Kajian HKSA bertujuan untuk mencari hubungan yang konsisten secara empiris antara aktivitas bahan kimia dengan atribut strukturnya sekaligus mengurangi jumlah percobaan yang melibatkan hewan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan model untuk memprediksi aktivitas obat berdasarkan data pengujian serta melakukan pembuatan senyawa turunan baru dan molekular docking secara *in-silico* sebagai pengembangan untuk membuat struktur senyawa yang di prediksi memiliki aktivitas dan afinitas yang besar untuk menjadi calon obat Parkinson.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Permasalahan dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana hubungan kuantitatif struktur aktivitas biologis dari senyawa turunan *4-(3Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* untuk pengobatan Parkinson.

2. Apakah senyawa turunan *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* yang di modifikasi memiliki aktivitas yang lebih baik
3. Bagaimana interaksi senyawa obat baru turunan *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* terhadap enzim *Monoamine Oxidase B*

### **I.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mendapat model persamaan hubungan kuantitatif struktur aktivitas senyawa turunan *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* sebagai obat Parkinson
2. Untuk mendapatkan senyawa baru turunan *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* yang di disain berdasarkan persamaan HKSA di prediksi memiliki aktivias yang lebih baik.
3. Untuk mengetahui interaksi antara senyawa obat baru turunan *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* terhadap enzim *Monoamine Oxidase B*

### **I.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Menjadi pengetahuan tambahan dan pengembangan mengenai senyawa turunan baru *4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazone* yang di duga aktif untuk menghambat kinerja enzim *Monoamine Oxidase B* sebagai kandidat untuk pengobatan penyakit Parkinson.



2. Mendapatkan turunan senyawa baru yang di prediksi memiliki aktivitas yang lebih baik untuk mengobati gejala penyakit Parkinson.

### **I.5 Waktu Dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Kimia Komputasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana dimulai pada bulan Januari 2019 sampai dengan selesai.

## BAB II Tinjauan Pustaka

### II.1 Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson adalah kondisi neurodegenerative progresif yang dihasilkan dari kematian sel dopaminergik dari substantia nigra di otak (Joint Formulary Committee, 2018). Penyakit Parkinson terjadi karena penurunan kadar dopamine yang massif akibat kematian neuron di substansia nigra pars kompakta. Kerusakan progresif lebih dari 60% pada neuron dopaminergik substansia nigra merupakan faktor dasar munculnya penyakit Parkinson (Gunawan dll., 2017).

Penyakit Parkinson terjadi secara sporadis dan etiologi yang sebenarnya tidak diketahui. Pada tingkat sel, degenerasi neuron dopaminergik (akson dan soma) yang diproyeksikan dari substantia nigra pars compacta (SNc) ke striatum (nukleus kaudat dan putamen) adalah ciri khas PD. Dalam *substantia nigra pars compacta* (SNc), ada dua ciri histopatologis yang khas dari penyakit Parkinson ialah depigmentasi neuron penghasil dopamine (yaitu, hilangnya neuron SNc) dan keberadaan badan Lewy (agregat filamen sitoplasma neuron yang terdiri dari protein presinaptik  $\alpha$ -synuclein) dalam neuron SNc yang tersisa. Kehilangan neuron dopamine nigrostriatal presinaptik dapat menghambat aktivitas thalamik dan mengurangi aktivasi korteks motorik (DiPiro, 2005).

Pada PD, estimasi kekurangan neuron SNc dan striatal dopamin masing-masing adalah 30% dan 50%. Kehilangan dopamin striatal melebihi hilangnya tubuh sel SNc karena degenerasi sel dimulai pada terminal akson presinaptik distal dan berlanjut dari waktu ke waktu menuju tubuh sel (DiPiro *dkk.*, 2006).

Penuaan, kondisi genetik, dan faktor lingkungan kemungkinan meningkatkan risiko individu untuk PD. Penelitian epidemiologi mengaitkan faktor-faktor lingkungan (misalnya, paparan pestisida kronis), dengan risiko lanjutan. Polimorfisme genetik dan epigenetik juga memodifikasi risiko seseorang untuk PD (Riederer, Danielczyk and Grünblatt, 2004).

## **II.2 Enzim Monoamine Oxidase**

*Monoamine oxidase* (MAO) adalah enzim yang mengandung flavin yang mengkatalisasi deaminasi oksidatif dari neurotransmitter dan arylalkylamines eksogen. Pada mamalia, dua jenis MAO hadir di sebagian besar jaringan, yaitu: MAO-A dan MAO-B. MAO-A secara istimewa mendeaminasikan monoamine aromatik seperti neurotransmitter serotonin (5-HT), noradrenalin (NA), dan adrenalin (A), sedangkan MAO-B terutama mengoksidasi feniletilamin dan benzilamin. Kedua isoform bekerja pada dopamin dan tryptamine, Enzim terikat erat pada membran luar mitokondria, berbagi sekitar 70% identitas asam amino. Mereka juga berbeda sehubungan dengan spesifisitas substrat, sensitivitas terhadap inhibitor, dan distribusi jaringan (Riederer, Danielczyk and Grünblatt, 2004).

Meskipun MAO tersebar luas di berbagai organ, sebagian besar studi mengenai sifat fungsional dan keterlibatannya dalam proses patologis terutama difokuskan pada sistem saraf pusat, MAO mengkatalisasi deaminasi oksidatif dari neurotransmitter monoamine dan neuromodulator seperti dopamin, noradrenalin, serotonin (5-hidroksietramin) dan b phenylethylamine (PEA), serta beberapa monoamina bioaktif eksogen. Dua jenis MAO ada dalam jaringan

mamalia, MAO-A dan MAO-B, dikodekan oleh dua lokus gen yang berbeda, dengan pola distribusi jaringan yang berbeda dan dengan spesifisitas substrat dan inhibitor yang berbeda (Johnston, 1968). MAO-A mendeaminasi serotonin dan sensitif terhadap inhibitor selektif, seperti clorgyline. MAO-B mendeaminasi PEA dan sensitif terhadap inhibitor MAO-B, seperti selegilin. Inhibitor MAO-A telah terbukti sebagai antidepresan yang efektif, sedangkan MAO-B telah ditekankan dalam pengobatan penyakit Parkinson. MAO-B merupakan sekitar 80% dari total aktivitas MAO di otak manusia dan merupakan bentuk utama dari enzim di striatum (Riederer, Danielczyk and Grünblatt, 2004).



Gambar II.1. Struktur kristal enzim Monoamine Oxidase B (PDB ID : 6FVZ ) (RCSB, 2019)

### **II.3 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas**

Hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) merupakan hasil akhir dari suatu proses yang dimulai dengan mendeskripsikan suatu struktur molekul dan diakhiri dengan kesimpulan, hipotesis, dan prediksi dari sifat fisikokimia dan biologis molekul tersebut (Alexander, Tropsha and Winkler, 2015). Hubungan kuantitatif struktur toksisitas (HKSA) didasarkan pada asumsi bahwa struktur

suatu molekul (secara geometri, elektronik, sterik) bertanggung jawab terhadap sifat fisika, kimia, dan respons biologisnya yang digambarkan dalam beberapa descriptor (Testa, 1995; Taha dkk., 2007). Dengan menggunakan model HKSA toksisitas suatu bahan kimia yang memiliki kemiripan dan merupakan senyawa baru yang akan dirancang dan belum diuji dapat diketahui aktivitasnya (Suwito dkk., 2015).

Berdasarkan parameter yang digunakan, kajian HKSA digolongkan dalam tiga metode yaitu:

### II.3.1 Metode HKSA Free-Wilson

Free-Wilson mengembangkan suatu konsep hubungan struktur dan aktivitas biologis obat. Mereka mengemukakan bahwa respon biologis merupakan sumbangan aktivitas dari gugus-gugus substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk. Dimana hal tersebut dinyatakan dalam persamaan berikut (Wahyuning, 2013):

$$\text{Log } 1/C = \Sigma S + \mu$$

Keterangan:

Log 1/C : Logaritma aktivitas biologis

$\Sigma S$  : Total sumbangan substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk

$\mu$  : Aktivitas biologis senyawa induk

### II.3.2 Metode Hansch

Studi QSAR pertama dikembangkan oleh Corwin Hansch pada tahun 1964. Metode Hansch menjelaskan suatu konsep bahwa hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis ( $\log 1/C$ ) suatu turunan senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat fisika kimia dari senyawa berupa parameter hidrofobik

( $\pi$ ), elektronik ( $\sigma$ ), dan setrik (Es) yang terdapat pada molekul. Model pendekatan ini disebut pula model hubungan energi bebas linear (linear free energy relationship = LFER) atau pendekatan ekstra termodinamik, yaitu suatu model matematis yang dikembangkan dari hubungan reaktivitas kimia dengan parameter substituen yang dikemukakan oleh Hammett pada tahun 1938 (Testa, 1995). Pendekatan hubungan struktur aktivitas melalui parameter sifat kimia fisika oleh Hansch dinyatakan melalui persamaan regresi linear dibawah ini :

$$\text{Log} \frac{1}{c} = a (\log p)^2 + b \log p + c \delta + \dots + k$$

Atau persamaan parabolik :

$$\text{Log I/C} = -a \sum \pi^2 + b \sum \pi + c \sum \delta + d \sum \text{ES} + e$$

Keterangan :

C = Kadar untuk respons biologis baku

$\sum \pi, \sum \delta, \sum \text{ES}$  = Sumbangan sifat-sifat hidrofobik, elektronik dan sterik dari gugus-gugus terhadap sifat-sifat senyawa induk yang berhubungan dengan aktivitas biologis

a, b, c, d, e = Bilangan (tetapan) yang didapat dari perhitungan analisis regresi linear.

Parameter sifat kimia fisika yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik.

#### 1. Parameter hidrofobik

Parameter hidrofobik (lipofilik) suatu obat dapat dinilai secara eksperimental dapat menguji sebaran distribusi obat dalam oktanol/air. Parameter ini menunjukkan kelarutan obat dalam lipid agar

mampu menembus reseptor. Distribusi relatif diketahui yaitu sebagai koefisien partisi ( $P$ ). Koefisien partisi ( $P$ ) adalah tetapan kesetimbangan suatu senyawa dalam pelarut non polar/polar. Senyawa yang bersifat hidrofobik memiliki nilai  $P$  tinggi, sedangkan senyawa hidrofilik memiliki nilai  $P$  yang rendah. Nilai  $\log P$  menunjukkan efektivitas distribusi senyawa kandidat obat dalam tubuh manusia. Semakin tinggi nilai  $\log P$  sampai batas tertentu maka obat tersebut akan lebih mudah terdistribusi dalam fasa non polar (lipid) daripada fasa polar (air), sehingga semakin mudah untuk menembus membran biologis yang terusun atas lipid. Sifat ini akan memudahkan senyawa obat untuk dapat berikatan dengan reseptor, sehingga makin baik untuk dikonsumsi manusia.

Kelarutan berperan penting dalam proses absorpsi obat dalam mencapai sirkulasi darah untuk selanjutnya diedarkan ke seluruh tubuh. Sifat ini dipengaruhi oleh polaritas senyawa obat dalam menembus membran sel yang tersusun atas lipid. Senyawa dengan kepolaran tinggi akan menurunkan daya absorpsi senyawa obat karena sifatnya hidrofilik. Sebaliknya, rendahnya polaritas senyawa akan meningkatkan absorpsi karena sifatnya yang lipofilik. Pada kajian kimia komputasi, sifat ini diwakili oleh  $\log S$  (Todeschini and Consonni, 2000).

Momen dipol didefinisikan sebagai perbedaan elektronegativitas atom-atom yang menyusun suatu senyawa. Makin besar selisih keelektronegatifan antara dua atom, makin besar pula kepolarannya tetapi molekul tersebut tidak memiliki titik pusat simetri, atau distribusi muatannya tidak simetris.

## 2. Parameter elektronik

Parameter elektronik memiliki efek suatu obat dapat melewati membran sel dan seberapa kuat efek tersebut dapat berinteraksi dengan lokasi ikat. Terdapat 3 macam sifat elektronik, yaitu :

- a. Pengaruh berbagai substituen terhadap reaktivitas berbagai molekul yang tidak mengalami perubahan. Penetapannya menggunakan perhitungan orbit molekul. Sifat elektronik yang berkaitan dengan tetapan ionisasi ( $pK_a$ ) dan berhubungan dengan bentuk terionkan dan tak terionkan dari suatu senyawa pada pH yang tertentu. Penetapannya menggunakan persamaan Handerson-Hasselbach.
- b. Sifat oksidasi-reduksi atau reaktivitas senyawa. Penetapannya menggunakan perhitungan mekanika kuantum energi orbital.

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) merupakan orbital tertinggi pada pita valensi yang ditempati elektron. Energi HOMO berikatan langsung dengan potensial ionisasi dan karakteristik kerentanan molekul terhadap serangan elektrofil, LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) merupakan orbital terendah pada pita konduksi yang tidak ditempati elektron. Energi LUMO berhubungan langsung dengan afinitas elektron dan ciri kerentanan molekul terhadap serangan nukleofil. Energi HOMO dan energi LUMO sangat penting dalam reaksi radikal. Selisih antara energi HOMO dan LUMO (GAP) penting dalam penentuan ukuran kestabilan molekul. Apabila selisihnya besar maka molekul tersebut memiliki stabilitas yang tinggi, sehingga reaktivitasnya rendah dalam reaksi kimia (Todeschini and Consonni, 2000, 2010)

### 3. Descriptor sterik



Sterik menggambarkan ukuran, bentuk dan kompleksitas molekul suatu senyawa. Besar kecilnya suatu senyawa dapat berpengaruh terhadap kecepatan absorpsi dan interaksi obat dengan suatu reseptor atau enzim sehingga dapat meningkatkan aktivitasnya (Fatimah, 2008). Tetapan sterik substituen dapat diukur berdasarkan sifat meruah gugus-gugus dan efek gugus pada kontak obat dengan sisi reseptor yang berdekatan. parameter sterik yang sering digunakan dalam HKSA antara lain adalah tetapan Es Taft, Tetapan Esc Hancock, tetapan dimensi van der Waal's, tetapan U Charton, tetapan sterimol Verloop, berat molekul, refraksi molar dan parakor (Siswandono, 1995)

### II.3.3 Metode HKSA 3D

Pada tahun 1987, Cramer mengembangkan pendahulu dari pendekatan 3D yang disebut *Dynamic Lattice-Oriented Molecular Modeling System* (DYLOMMS) yang melibatkan penggunaan PCA untuk mengekstraksi vektor dari bidang interaksi molekuler (Testa, 1995). Dalam CoMFA, kelompok senyawa pertama dipilih. Senyawa ini harus terkait secara kimia dan harus bertindak melalui mekanisme aksi yang sama; Namun, berbeda dengan metode QSAR klasik, mereka harus memiliki farmakofor bersama, dan kerangka molekul tidak harus sama. Karena farmakofor merujuk pada struktur 3D, pertama-tama struktur 2D atau 2.5D (termasuk informasi konfigurasi) dari semua molekul dikonversi menjadi struktur 3D (Testa, 1995).

## II.4 Analisis statistik HKSA

Pada kajian HKSA, banyak metode statistik multivariant yang dapat digunakan dan memberikan hasil analisis yang memuaskan. Metode

dasar yang paling populer adalah analisis regresi, yaitu metode yang mengorelasikan beberapa variabel bebas X dengan variabel tidak bebas. Meskipun hubungan linier sudah cukup akurat, beberapa penulis melaporkan juga adanya hubungan nonlinear pada beberapa kasus kajian HKSA. Hubungan nonlinear ini dapat berupa hubungan logaritmik, model parabolik, atau model bilinear

#### II.4.1 Analisis multilinier

Analisis regresi multilinier dalam HKSA menghubungkan variable bebas x (berupa parameter kimia fisika pada metode Hansch atau nilai variabel indikator pada metode Free-Wilson) dengan suatu variable tidak bebas y (parameter aktivitas biologis) (Roy, Kar and Das, 2015). Menurut Daniel dan Wood hubungan tersebut untuk m variable bebas dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$y = K_0 + K_1x_1 + K_2x_2 + K_3x_3 + \dots + K_nx_n + \varepsilon \quad (1)$$

dengan notasi k menyatakan parameter regresi dan m adalah jumlah variable

Keabsahan persamaan yang diperoleh dan arti perbedaan parameter yang digunakan dalam hubungan struktur-aktivitas model Hansch, dapat dilihat dengan beberapa kriteria statistik, seperti r, r<sup>2</sup>, F, t, dan s. Arti kriteria statistik:

- a. Nilai r (koefisien korelasi) menunjukkan tingkat hubungan antara data aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi. Koefisien korelasi adalah angka yang bervariasi mulai dari 0 sampai 1. Semakin tinggi nilainya semakin baik

hubungannya. Untuk mendapatkan nilai koefisien korelasi yang dapat diterima tergantung jumlah data penelitian. Semakin banyak jumlah data penelitian semakin rendah koefisien korelasi atau nilai  $r$  yang dapat diterima. Dalam penelitian hubungan struktur-aktivitas dicoba dicapai suatu nilai  $r$  yang lebih besar dari 0,9

- b. Nilai  $r^2$  menunjukkan berapa % aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter sifat kimia fisika yang digunakan. Contoh: suatu hubungan yang mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,990 berarti dapat menjelaskan  $(0,990)^2 \times 100\% = 98\%$  dari variasi antar data.
- c. Nilai  $F$  menunjukkan kemaknaan hubungan bila dibandingkan dengan tabel  $F$ . Makin besar nilai  $F$  makin besar derajat kemaknaan hubungan. Nilai  $F$  adalah indikator bilangan untuk menunjukkan bahwa hubungan, yang dinyatakan oleh persamaan yang didapat, adalah benar atau merupakan kejadian kebetulan. Semakin tinggi nilai  $F$  semakin kecil kemungkinan hubungan tersebut adalah karena kebetulan.
- d. Nilai  $t$  menunjukkan perbedaan koefisien regresi  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , dan  $d$  dari persamaan regresi bila dibandingkan dengan table  $t$ .

#### II.4.2 partial least squares (PLS)

PLS adalah teknik statistika multivariat yang melakukan perbandingan antara variabel dependen berganda dan variabel independen berganda. PLS adalah salah satu metode statistika SEM berbasis varian yang didesain untuk menyelesaikan regresi berganda ketika terjadi permasalahan spesifik pada data seperti ukuran sampel penelitian kecil, adanya data yang hilang dan multikolonieritas.

Pemilihan metode PLS didasarkan pada pertimbangan bahwa dalam penelitian ini terdapat tiga variabel laten yang dibentuk dengan indikator formative dan membentuk efek moderating. Model formative mengasumsikan bahwa konstruk atau variabel laten mempengaruhi indikator, dimana arah hubungan kausalitas dari konstruk ke indikator atau manifes Lebih lanjut Ghozali (2006) menyatakan bahwa model formatif mengasumsikan bahwa indikator-indikator mempengaruhi konstruk, dimana arah hubungan kaus alias dari indikator ke konstruk.

Pendekatan PLS didasarkan pada pergeseran analisis dari pengukuran estimasi parameter model menjadi pengukuran prediksi yang relevan Sehingga fokus analisis bergeser dari hanya estimasi dan penafsiran signifikan parameter menjadi validitas dan akurasi prediksi.

#### II.4.3 Artificial neural network

Artificial neural Network merupakan suatu metode Artificial Intelligence yang konsepnya meniru sistem jaringan syaraf yang ada pada tubuh manusia, dimana dibangun node-node yang saling berhubungan satu dengan yang lainnya. Node-node tersebut terhubung melalui suatu link yang biasa disebut dengan istilah *weight* Ide dasarnya adalah mengadopsi cara kerja otak manusia yang memiliki ciri-ciri paralel *processing*, *processing element* dalam jumlah besar dan *fault tolerance*.

Neural Network sendiri pun dibagi-bagi kembali menjadi beberapa bagian yang lebih kecil, dimana masing-masing metode mempunyai karakteristiknya sendiri-sendiri, serta memiliki keunggulan dan kelemahan dalam mengenali suatu pola. Metode-metode tersebut

diantaranya adalah: Back Propagation, Bidirectional Associate Memory atau lebih dikenal dengan istilah BAM, Hopfield Network, Counter Propagation Network dan masih banyak metode-metode lainnya yang sudah atau sedang dikembangkan oleh para ahli.

Pada umumnya neural network dibagi berdasarkan layer – layer yaitu input layer, hidden layer dan output layer. Setiap node pada masing – masing layer memiliki suatu error rate, yang akan digunakan untuk proses training. Neural network dengan layer – layer memiliki konsep kerja sebagai berikut : input layer menunggu user memasukan input ke masing – masing node nya, setelah masing – masing node di input layer memperoleh data yang dibutuhkan maka akan dikalikan dengan weight-nya menghasilkan sum (jumlah) atau yang lebih dikenal dengan akumulator dengan rumus  $NET = O_1 W_1 + O_2 W_2 + \dots + O_n W_n$ ,  $W_n = \sum O_i W_i$  lalu akumulator tersebut akan dimasukan kedalam Fungsi Aktivasi yang digunakan, rumusnya adalah  $OUT = F ( NET )$ , untuk Back Propagation umumnya menggunakan fungsi sigmoid biner dan fungsi sigmoid bipolar.

#### II.4.4 Validasi Internal dan Eksternal Persamaan HKSA

Untuk menguji validitas dari prediksi yang dihasilkan oleh model regresi, diperlukan sejumlah data uji diluar data yang digunakan dalam fitting regresi, ada 2 macam validasi HKSA yaitu validasi internal dan validasi eksternal.

##### A. Validasi internal

Validasi internal di lakukan dengan metode yang disebut metode validasi silang (cross validation), ada 2 metode validasi silang yang bisa dikembangkan yaitu metode Leave-one-out Cross Validation

(LOO-CV) atau validasi silang kurang satu dan Leave-two-out Cross Validation (LTO-CV) atau validasi silang kurang dua. Metode LOO-CV akan menyisakan satu molekul sebanyak (n-1) buah untuk fitting dan kemudian persamaan yang diperoleh diuji dengan data uji tersebut. Proses berulang sampai tiap molekul telah diprediksi satu kali. Dari parameter jumlah simpangan kuadrat (PRESS) maka akan dapat diketahui keakuratan tiap-tiap model untuk penentuan model yang terbaik.

Pada metode validasi silang kita menggunakan parameter PRESS dan SDPRESS yang didefinisikan menurut Dean (1995) sebagai berikut:

$$PRESS = \sum_i^n (Y_{pred} - Y_{obs})^2 \quad (2)$$

$$SD = \sqrt{\frac{PRESS}{(n-2)}} \quad (3)$$

$$r^2_{cv} = \frac{(SD - PRESS)}{SD} \quad (4)$$

#### B. Validasi eksternal

Penilaian dalam prediktabilitas model dikembangkan dari validasi internal yang sama sekali baru dari senyawa, seperti validasi internal yang mengangap kimia milik set yang sama dalam senyawa yang digunakan untuk pengembangan model. Jadi untuk validasi eksternal, tersedia kumpulan data biasanya dibagi menjadi training sets dan test sets kemudian model dikembangkan dengan training sets dan model yang dibangun dvalidasi dengan eksternal menggunakan set molekul tes yang tidak dimanfaatkan dalam proses pengembangan model. Validasi eksternal menjamin prediktabilitas dan penerapan model QSAR yang dikembangkan untuk prediksi molekul belum teruji.

Biasanya menggunakan  $R^2_{pred}$  sebagai ukuran kekuatan validasi eksternal.

$$R^2_{Pred} = \frac{Y_{ext(test)} - Y_{pred(test)}}{Y_{ext(test)} - \bar{Y}_{(training)}}$$

$R^2_{pred}$  : Koefisien Korelasi test sets

$Y_{eks(Test)}$  : Aktivitas eksperimen test sets senyawa i

$Y_{pred(test)}$  : Aktivitas prediksi test sets senyawa i

$Y_{(training)}$  : Aktivitas eksperimen rata-rata training sets senyawa i

Kriteria untuk data test sets adalah  $R^2_{pred} = 0,6$  (Testa, 1995; Verma, Khedkar and Coutinho, 2010)

## II.5 Desain Senyawa Baru

Desain Senyawa baru dilakukan dengan menambahkan fungsi substituen pada senyawa induk yang dipilih dengan  $IC_{50}$  Paling rendah dilakukan dengan pendekatan skema topliss. Setelah itu Dihitung  $IC_{50}$  senyawa baru dengan menggunakan persamaan HKSA terpilih yang sudah didapat dan dipilih senyawa baru yang memiliki  $IC_{50}$  lebih rendah dari senyawa induk

Tabel II.1 data substituen menurut skema topliss

substituen	lipofilik	sterik	elektronik
C3H7	0,5	0	0
i-C3H7	1,3	0,19	-0,47
siklo-C5H9	2,14	-0,2	-0,51
siklo-C6H11	2,51	-0,15	-0,79
CH2-C6H5	2,63	0,22	-0,38
(CH2)2-C <sup>^</sup> H5	3,13	0,08	-0,38
siklo-C4H7	1,8	-0,2	-0,06
CH2-siklo-C3H5	1,8	-0,13	-
t-C4H9	1,98	-0,3	-1,54

C2H5	1	-0,1	-0,07
CHCl2	1,15	1,92	1,54
CF3	1,07	2,76	1,16
CH2-Cf3	1,57	0,92	-
CH2-SCH3	0,77	0,44	-0,34
C6H5	2,13	0,6	-
H	0	0,49	1,24
CH2-OCH3	0,02	0,64	-0,19
CH2-SO2CH3	-0,76	1,32	-

(Topliss, 1979)

## II.6 Penambatan Molekul

Penambatan molekul atau penambatan molekul digunakan karena kemampuannya untuk memprediksi pose ligan dalam reseptor target dengan tingkat akurasi yang tinggi (Chimenti *dkk.*, 2010). Tujuan docking ialah untuk memprediksi interaksi ikatan antara molekul kecil (ligan) dan reseptor target dengan afinitas terbaik (Farkhani, 2012)

Sebelum dilakukan studi *docking*, terlebih dahulu dilakukan optimasi geometri yang berfungsi untuk menentukan energi minimal atau terendah dari suatu molekul. Struktur senyawa dengan energi terendah dapat diinterpretasi-kan sebagai sistem dengan keadaan yang stabil. Senyawa hasil optimasi selanjutnya digunakan pada proses *docking* dan simulasi dinamika molekul. Optimasi geometri dapat dilakukan menggunakan metode mekanika molekul (MM) ataupun mekanika kuantum (MK) yang telah dijelaskan sebelumnya. Pemilihan metode yang digunakan disesuaikan dengan kebutuhan penelitian (Sumaryada *dkk.*, 2017)

Metode optimasi geometri yang dilakukan ialah *Density Functional Theory* (DFT) merupakan metode untuk menghitung



energi dari suatu molekul berdasarkan kerapatan elektron dari molekul tersebut, penggunaan metode ini memberikan kemudahan karena dapat menghitung dengan tingkat ketelitian yang lebih akurat serta dapat memberikan data dalam tingkat mikroskopik yang berkorelasi signifikan dengan hasil eksperimen laboratorium namun waktu yang diperlukan lebih lama dan membutuhkan spesifikasi komputer yang tinggi (Kellenberger *dkk.*, 2004).

Menurut Farkhani (2012), Tahapan penambatan molekul terdiri dari:

1. Algoritma Pencarian, yakni menentukan pose optimal yang mungkin dari suatu ligan terhadap reseptor, sehingga diperoleh pose paling stabil dari kompleks ligan-reseptor yang terbentuk. Gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino reseptor sehingga akan membentuk ikatan.
2. Scoring, yakni bertujuan untuk menghitung atau memprediksi afinitas pengikatan antara reseptor dan ligan yang terbentuk. Skor penilaian diberikan pada masing-masing pose yang akan diurutkan. Senyawa aktif dengan skor tertinggi ditetapkan sebagai pose ligan terhadap protein yang paling sesuai.

Sebelum dilakukan docking senyawa uji terhadap reseptor, terlebih dahulu dilakukan proses validasi docking (re-docking). Interpretasi hasil validasi docking dapat dilihat dari nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD ialah parameter yang menggambarkan suatu metode docking dalam memproses maupun mengalkulasi interaksi antara ligan dengan reseptor (Tan, 2013). Metode docking dapat dinyatakan apabila nilai RMSD kurang dari sama dengan 2Å,

artinya metode docking yang digunakan memberikan hasil simpangan yang tidak besar, sehingga dapat digunakan untuk melakukan docking uji (Meng *dkk.*, 2012; Elokely and Doerksen, 2013)

Setelah validasi docking, dilakukan docking dengan senyawa uji untuk mengetahui pose interaksi dan afinitas pengikatan senyawa uji pada sisi aktif reseptor target. Interpretasi hasil dapat dilihat dari nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ). Keduanya berkaitan dengan afinitas pengikatan, serta analisis interaksi ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor target (misalnya ikatan ionik, ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan lain-lainnya) (Syahputra, Ambarsari and Sumaryada, 2014)

Metode penambatan molekul mengasumsikan bahwa reseptor dan ligan bersifat kaku, namun pada kenyataannya reseptor dan ligan bersifat fleksibel dan dinamik. Sehingga ada metode simulasi dinamika molekul untuk mengeksplorasi pergerakan serta perubahan posisi yang terjadi (Farkhani, 2012).

## **II.7 Interaksi ligan dan target**

Analisis interaksi bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein. Ada dua interaksi non kovalen yang sering di perhatikan pada studi interaksi yaitu interaksi ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik.

### **a. Interaksi hidrogen**

Ikatan hidrogen merupakan interaksi antara atom H dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti F, O dan N (Sumaryada *dkk.*, 2017).

#### b. Interaksi hidrofobik

Interaksi hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor androgen. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein, Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air (Lins and Brasseur, 1995).

Beberapa interaksi ligan uji dengan reseptor dan kontrol dengan reseptor menunjukkan residu asam amino yang sama, tetapi jenis interaksinya dapat berbeda. Residu asam amino yang berikatan hidrogen dengan kontrol dapat berubah menjadi berinteraksi hidrofobik saat ditambahkan dengan ligan uji, ataupun sebaliknya. Ikatan hidrogen yang terjadi antara ligan dengan reseptor akan menambah afinitas ikatan antar keduanya. Sementara itu, interaksi hidrofobik berperan dalam menstabilkan interaksi antara ligan dengan reseptor. Interaksi hidrofobik yang optimum juga dapat memicu perubahan aktivitas biologis suatu ligan sehingga akan memengaruhi efikasi obat. Ikatan hidrogen dengan panjang lebih dari  $1.85 \text{ \AA}$  merupakan ikatan yang lemah, sehingga mudah putus dan digantikan dengan jenis interaksi yang lain sesuai dengan keadaan di dalam tubuh (Patil dkk. 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan uji dan reseptor ada yang merupakan ikatan hidrogen lemah sehingga dapat menyebabkan perubahan menjadi interaksi hidrofobik (Reis dkk., 2018).