

HKSA DAN PENAMBATAN MOLEKUL DARI TURUNAN SENYAWA PYRIDO [3,4-b] INDOL YANG BERPOTENSI SEBAGAI SENYAWA ANTIKANKER PANKREAS

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

ABSTRACT

Cancer is a condition where body cells grow uncontrollably. In Indonesia, pancreatic cancer is the third malignant tumor in men after lung tumors and colon tumors. The derivatives of pyrido [3,4-b] indole has anti-tumor activity significantly but some of these compounds tested provide moderate activity and even some them was worse on inhibiting pancreatic cancer cells. In the current study, the quantitave structure-activity relationship (QSAR) and molecular docking on pyrido [3,4-b] derivatives as MDM2 (Mouse double minute 2) was performed to search for novel more potent pyrido [3,4-b] derivatives as inhibitor of MDM2. After molecular descriptor was calculated, then multilinear regression analysis was performed using SPSS version 18.0 to search for relationship between molecular descriptor and MDM2 inhibition activity of compound. The obtained QSAR equation was $\text{Log IC}_{50} \text{ Prediction} = 3.612 + 91.629 (\text{LUMO}) - 21.292 (\text{Gibbs}) + 1.317 (\text{Log S}) + 0.162 (\text{MR})$, with statistical criteria $R=0.926$; $R^2=0.858$; $F_{\text{calc}}/F_{\text{table}}= 3.142$, and $q^2 = 0.632$. Designing new compound of pyrido [3,4-b] derivatives was performed using the validated QSAR equation and the result showed that three compounds 7, 8, and 9 had better activities than the parent compound. Molecular docking study showed that the two compounds were able to interact with crucial amino acid residues in the allosteric site of MDM2 through phi and van der Waals interactions. Design compounds (7, 8, and 9) have the potential to be further developed as anti-pancreatic cancer.

Keywords: MDM2, pancreatic cancer, pyrido [3,4-b] indole derivatives, QSAR.

ABSTRAK

Kanker merupakan keadaan dimana sel tubuh tumbuh tidak terkendali. Di Indonesia, kanker pankreas merupakan tumor ganas ketiga pada pria setelah tumor paru dan tumor kolon. Telah disintesis senyawa turunan pyrido [3,4-b] memiliki aktivitas antitumor yang signifikan. Namun sebagian senyawa yang diuji memberikan aktivitas yang moderat dan bahkan ada yang jelek dalam menghambat sel kanker pangkreas. Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan model persamaan HKSA dari turunan pyrido [3,4-b], merancang senyawa turunannya dari persamaan HKSA, dan mempelajari interaksi molekul ligan hasil desain terhadap protein MDM2 (Mouse double minute 2) sehingga membantu dalam merancang senyawa yang berpotensi

anti kanker pankreas yang lebih baik. Dilakukan perhitungan terhadap 12 deskriptor molekul yang mewakili parameter sterik, hidrofobik dan elektronik dan dilanjutkan dengan analisis regresi multi linear dengan SPSS 18.0 digunakan untuk mencari hubungan antara deksriptor molekul dengan aktivitas penghambatan senyawa pada MDM2. Model HKSA terbaik yang diperoleh adalah $\text{Log IC}_{50} \text{ Prediksi} = 3,612 + 91,629 (\text{LUMO}) - 21,292 (\text{Gibbs}) + 1,317 (\text{Log S}) + 0,162 (\text{MR})$ dengan kriteria statistik $R=0,926$; $R^2=0,858$; $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}= 3,142$; dan $q^2 = 0,632$. Desain senyawa baru dilakukan menggunakan persamaan HKSA tervalidasi dan diperoleh tiga senyawa baru turunan pyrido [3,4-b] yaitu **7**, **8**, dan **9**, yang memiliki aktivitas lebih baik dari senyawa induk. Studi molekular docking menunjukkan bahwa kedua senyawa baru tersebut mampu berinteraksi pada sisi reseptor MDM2 melalui ikatan phi dan ikatan van der Waals dengan residu-residu asam amino krusial reseptor MDM2. Ketiga senyawa desain berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai anti kanker pangkreas.

Kata kunci: HKSA, kanker pankreas, MDM2, turunan pyrido [3,4-b]

PENDAHULUAN

Siklus sel sering menjadi target perubahan genetik pada kanker karena peran sentralnya dalam mengendalikan pertumbuhan dan proliferasi sel. Salah satu jenis kanker yang menjadi fokus peneliti adalah kanker pangkreas (KP). KP menjadi penyebab kematian keempat terkait kanker (1) dan merupakan salah satu tumor ganas yang paling mematikan. Baru-baru ini, perhatian besar telah diberikan untuk penemuan obat kanker pankreas antara lain skrining 132 senyawa obat anti kanker terhadap 714 sel kanker dan telah dipublikasikan sebanyak 78070 nilai $\log \text{IC}_{50}$ dari kombinasi berbagai obat dan sel kanker (2-4). Salah satu alasan utama untuk

inefisiensi obat anti-kanker yang ada adalah adanya resistansi obat karena perubahan genetik di berbagai target obat (5-7). Termasuk diantaranya kebutuhan mendesak untuk meningkatkan obat kanker pankreas dalam mengatasi masalah resistensi obat dan pengobatan yang efektif.

Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) bertujuan untuk memperoleh model statistik baru yang menghubungkan berbagai sifat fisiko-kimia atau deskriptor dari sekumpulan molekul yang mengikat pada situs aktif dari protein yang sama dengan aktivitas biologisnya [8]. Model harus memenuhi *fitness*, prediktivitas, dan ketangguhan (*robustness*).

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

Menurut prinsip OECD, pembentukan model HKSA baru meliputi pemilihan molekul dengan aktivitas eksperimental yang diuji dengan metode dan kondisi eksperimental yang sama, pembangkitan deskripsi berdasarkan fitur struktural yang berbeda dari molekul, pemilihan pendeskripsi yang penting dari data pendeskripsi besar, pemilihan *training set* molekul untuk pengembangan model, berbagai regresi atau klasifikasi berdasarkan atau metode pembelajaran mesin untuk pengembangan model, validasi internal dari model (LOO, LMO, Y-randomization [9-10]), validasi eksternal menggunakan serangkaian molekul yang dihasilkan dari model (Q2), domain penerapan identifikasi model yang diusulkan dari struktur dasar dan prediksi aktivitas molekul [9-17].

Saat ini terapi kanker pankreas yang digunakan adalah gemcitabine dan FOLFIRINOX, namun kurang efektif bila digunakan pada pasien dengan morbiditas signifikan. β -Carboline (9H-pyrido [3,4-b] indole) adalah kerangka heterosiklik yang mengandung nitrogen. β -Carboline alkaloid tersebar luas pada

tanaman dan sering bertindak sebagai agonis terbalik benzodiazepin. β -carboline memiliki aktivitas antitumor yang signifikan. Senyawa ini akan berfungsi sebagai petunjuk yang dapat dikembangkan untuk berbagai jenis kanker. Gen MDM2 (Mouse double minute 2) pada awalnya diidentifikasi pada kromosom *double-minute* dari transformasi spontan fibroblast 3T3 tikus (*mouse double minute*; 16), dan protein MDM2 kemudian ditemukan berhubungan secara fisik dengan p53 (17). MDM2 merupakan pengatur utama supresor tumor klasik p53. Jalur MDM2-p53 merupakan target terapi kanker yang menawarkan terapi yang menjanjikan, dan meskipun telah divalidasi dengan baik, sejauh ini tidak ada obat dipasaran yang menargetkan secara khusus jalur MDM2. Kelas induk pyrido [3,4-b] menunjukkan penekanan pada jalur MDM2 yang cukup menonjol. Pengamatan tersebut yang memberi dorongan untuk memfokuskan usaha dalam menemukan penghambat MDM2 dan mengembangkan β -Carboline (9H-pyrido [3,4-b] indole) untuk agen antikanker yang baru. [18]

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

Telah disintesis senyawa turunan dari induk pyrido [3,4-b] dengan aktivitas antiproliferatif spektrum luas yang potensial dengan IC₅₀ hingga 200 nM untuk sel kanker pankreas [18]. Namun sebagian senyawa yang diuji memberikan aktivitas yang moderat dan bahkan ada yang jelek dalam menghambat sel kanker pankreas. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan model persamaan HKSA dari turunan pyrido [3,4-b], merancang senyawa turunannya dari persamaan HKSA dari serangkaian turunan pyrido [3,4-b], dan untuk memahami berbagai jenis interaksi molekul ligan hasil desain dengan protein reseptor melalui studi docking molekuler sehingga membantu dalam merancang kandidat obat kanker pankreas yang lebih baik.

METODOLOGI PENELITIAN

Struktur dan aktivitas biologi (IC₅₀) senyawa turunan induk pyrido [3,4-b] (Tabel 1) yang aktif terhadap MDM2 [18]. Perangkat lunak yang digunakan meliputi

ChemOffice 2010, *Gaussian 09*, dan *IBM SPSS Statistics 18*.

1. Penyiapan struktur molekul

Dibuat pemodelan struktur senyawa 2 dimensi menggunakan perangkat lunak *ChemDraw Ultra 2010* lalu dibuat menjadi 3 dimensi menggunakan perangkat lunak *Chem3D Ultra 2010*, kemudian disimpan dalam format mol.

2. Optimasi Geometri Senyawa dan Perhitungan Nilai Deskriptor

Dilakukan optimasi terhadap 23 senyawa turunan pyrido [3,4-b] menggunakan perangkat lunak *Gaussian 09* [19] dengan metode *Density Functional Theory (DFT)* dan basis set 6-31G. Kemudian dilakukan perhitungan nilai deskriptor menggunakan perangkat lunak *Chem3D Ultra 2010*. Deskriptor yang digunakan adalah 1. HOMO, LUMO, energi elektronik (E_{ele}), entalpi, energi Gibbs, entropi, dan energi total (E_{total}) (sifat elektronik); 2. Log S, Log P, dan momen dipol (sifat hidrofobisitas); dan 3. MR, dan CMA (sifat sterik senyawa) yang mewakili sifat farmakokinetika dan farmakodinamika obat.

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

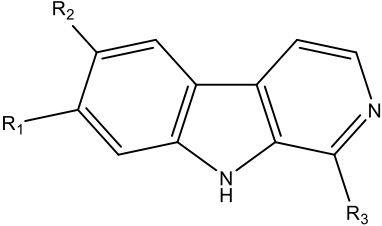
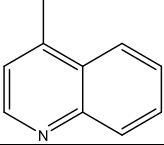
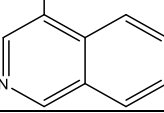
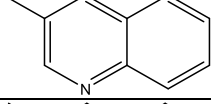
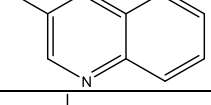
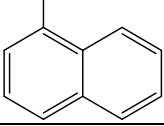
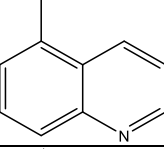
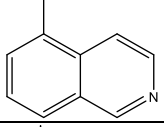
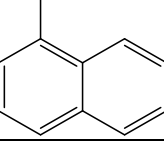
¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

Tabel 1. Data Set Senyawa Turunan Pyrindo [3,4-b]

 Kerangka induk Pyrindo [3,4-b]						
No	Kode Senyawa	R1	R2	R3	R4	IC ₅₀
1	Senyawa 1	H	H	CH ₃ O-		0,58
2	Senyawa 2	H	H	CH ₃ O-		10,46
3	Senyawa 3	H	H	CH ₃ O-		28,96
4	Senyawa 4	H	CH ₃ O-	H		37,21
5	Senyawa 5	H	H	CH ₃ O-		0,29
6	Senyawa 6	H	H	CH ₃ O-		7,52
7	Senyawa 7	H	H	CH ₃ O-		21,2
8	Senyawa 8	H	H	CH ₃ O-		8,4

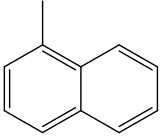
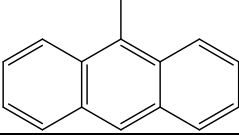
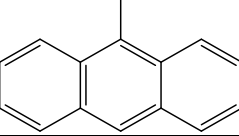
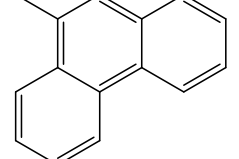
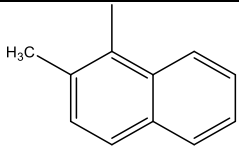
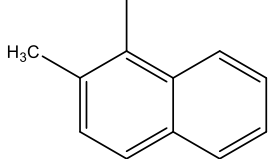
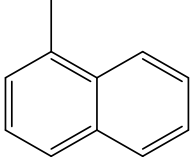
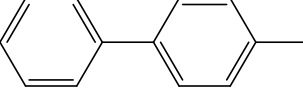
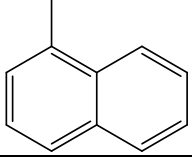
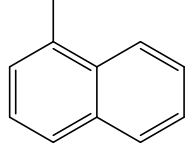
Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

9	Senyawa 9	H	CH ₃ O-	H		48,03
10	Senyawa 10	H	H	CH ₃ O-		10,49
11	Senyawa 11	H	CH ₃ O-	H		14,94
12	Senyawa 12	H	H	CH ₃ O-		17,97
13	Senyawa 13	H	H	CH ₃ O-		19,76
14	Senyawa 14	H	CH ₃ O-	H		33,28
15	Senyawa 15	H	H	CH ₃ O-		0,57
16	Senyawa 16	H	H	CH ₃ O-		47,35
17	Senyawa 17	CH ₃ O-	H	H		26,49
18	Senyawa 18	H	H	CH ₃ O-		6,11

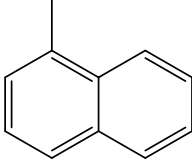
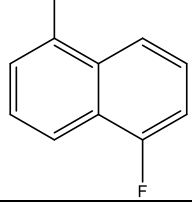
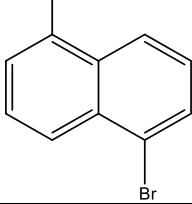
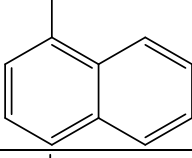
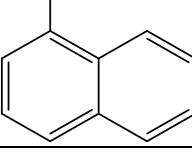
Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

19	Senyawa 19	H	H	CH ₃ O-		4,56
20	Senyawa 20	H	H	CH ₃ O-		2,56
21	Senyawa 21	H	H	CH ₃ O-		2,92
22	Senyawa 22	H	H	CH ₃ O-		9,83
23	Senyawa 23	H	H	CH ₃ O-		23,28

3. Perancangan Persamaan HKSA

Persamaan HKSA dirancang berdasarkan analisis regresi multilinear menggunakan perangkat lunak IBM SPSS Statistik 18. Persamaan HKSA diperoleh dari plot deskriptor (sumbu X) dan nilai pIC₅₀ aktivitas penghambatan (sumbu Y). Validitas persamaan HKSA diuji dengan metode validasi internal (seperti koefisien korelasi

(R²), nilai F, dan nilai standard error of estimate (SEE)) dan validasi silang dengan metode *leave-one-out* (LOO) cross validation (q²).

Prinsip dari metode *Leave-One-Out* (LOO) ini adalah pencarian nilai koefisien untuk setiap deskriptor dengan cara menghilangkan satu data senyawa pada persamaan regresi linear dengan syarat q² > 0,5 [20];

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

sedangkan nilai $R^2 > 0,6$ [21]. Nilai q^2 diperoleh dengan menggunakan rumus berikut:

$$q^2 = 1 - \frac{\sum (y - y')^2}{\sum (y - y_{rata})^2}$$

$(y - y')$ adalah aktivitas prediksi dan $(y - y_{rata})^2$ adalah aktivitas eksperimen.

4. Perancangan Senyawa Baru

Desain senyawa baru dilakukan dengan menambahkan substituen posisi tertentu pada senyawa turunan yang mempunyai aktivitas penghambatan terkuat terhadap MDM2 (**Senyawa 5**). Penambahan substituen menggunakan pendekatan skema *Topliss*. Selanjutnya dihitung aktivitas biologi IC_{50} desain senyawa baru menggunakan persamaan HKSA yang telah didapat.

5. Molecular Docking

Molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock 4.2 [22] dan struktur makromolekul reseptor MDM2 diunduh melalui *Protein Data Bank* dengan kode 4ZYI [23]. Sisi aktif protein dibuat mengikuti sisi pengikatan ligan alami dari MDM2 dengan lebar grid $50 \times 50 \times 50$

pada sumbu X Y Z dengan *grid point spacing* sebesar $0,375 \text{ \AA}$. Penambatan molekul dilakukan sebanyak 100 kali pengulangan. Parameter lain digunakan sesuai nilai *default*. Hasil *molecular docking* divisualisasikan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio Visualizer 2016 [24].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan struktur kimia dengan aktifitas biologis ($\log 1/C$) dari turunan senyawa turunan pyrido [3,4-b] dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat fisikokimia dari substituenya berupa parameter hidrofobik (π), elektronik (σ), dan sterik (E_s) dalam bentuk deskriptor.

1. Persamaan HKSA

Deskriptor dihitung masing-masing dari struktur senyawa turunan pyrido [3,4-b] menggunakan metode pemilihan variabel algoritma genetika. Dengan menggunakan metode seleksi *genetic algorithm feature*, persamaan HKSA optimum dikembangkan dari sudut pandang variabel yang dipilih yang signifikan

Aiyyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

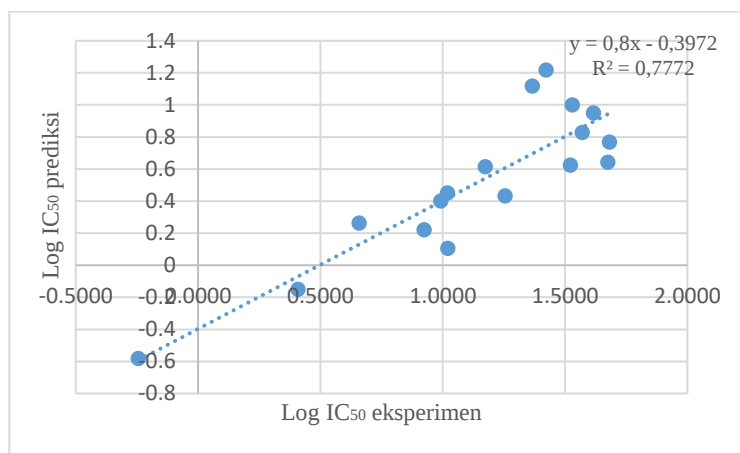
Korespondensi Penulis *email: aiyyi.asnawi@bku.ac.id

berkorelasi dengan aktivitas biologis. Untuk menguji kemampuan prediksi model, keseluruhan dataset dibagi menjadi satu *training set* dan satu test set secara acak. Dua puluh lima nilai aktivitas (Log IC_{50}) senyawa

training set dengan memiliki 12 data deskriptor dan dilakukan analisa statistik regresi multilinear untuk melihat hubungan antara variabel bebas terhadap variabel terikat.

Tabel 2 Deskriptor dan parameter statistik persamaan HKSA terpilih

Deskriptor	r	r ²	SE	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hitung} / F _{tabel}	q ²
LUMO; Gibbs; Log S; dan MR	0,926	0,858	0,257	12,060	3,838	3,142	0,632



Gambar 1. Hubungan antara nilai pIC_{50} prediksi dengan nilai PIC_{50} eksperimen senyawa turunan turunan pyrido [3,4-b].

Koefisien validasi silang (q^2) yang merupakan indikator performansi dan stabilitas model terhadap keseluruhan senyawa yang dianalisis. Untuk membuat model yang dapat dipercaya, kuadrat koefisien validasi silang q^2

sebaiknya $> 0,5$. Diperoleh persamaan HKSA terbaik adalah $\text{Log IC}_{50} \text{ Prediksi} = 3,612 + 91,629 (\text{LUMO}) - 21,292 (\text{Gibbs}) + 1,317 (\text{Log S}) + 0,162 (\text{MR})$ dengan $r = 0,926$ menunjukkan tingkat hubungan yang baik antara dua

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

data aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data hasil perhitungan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi. Nilai $r^2 = 0,858$ menunjukkan bahwa 85,8% pengaruh parameter terhadap aktivitas biologi. $F_{hitung}/F_{tabel} = 3,142$ menunjukkan hubungan antara parameter tersebut terhadap aktivitas biologisnya memiliki pengaruh yang signifikan. Sedangkan $q^2 = 0,632$ menunjukkan bahwa model persamaan HKSA memiliki kualitas yang baik. Persamaan HKSA tersebut menunjukkan aktivitas penghambatan senyawa dipengaruhi oleh deskriptor LUMO; Gibbs; Log S; dan MR.

2. Senyawa Baru

Desain senyawa baru dengan menggunakan persamaan HKSA terpilih dengan cara penambahan substituen pada rantai samping senyawa dengan harapan mampu menghasilkan senyawa baru yang memiliki aktivitas yang lebih baik. Dalam desain senyawa baru ini dilakukan dengan penambahan substituen pada R₁, R₂, R₃, dan R₅. Setelah dioptimasi senyawa desain lalu dihitung nilai deskriptornya menggunakan persamaan HKSA

terbaik yang sudah diperoleh, sehingga diperoleh nilai IC₅₀ prediksi untuk masing-masing senyawa. Diperoleh tiga senyawa desain terbaik (**senyawa desain 7, 8, dan 9**) dengan nilai IC₅₀ prediksi berturut-turut sebesar 0,20; 0,03; dan 0,14 μ M, dimana aktivitas biologi prediksi yang lebih kecil dari senyawa pemandu (Nilai IC₅₀ **senyawa 5** = 0,29 μ M).

3. Molecular Docking

Senyawa hasil desain (**7, 8, dan 9**) menggunakan persamaan HKSA dilakukan interaksi dengan dengan reseptor target MDM2 (Kode PDB: 4ZYI) menggunakan perangkat lunak *Autodocktools 4.2*. Terlebih dahulu dilakukan validasi metode *docking* dengan cara melakukan *re-docking* antara ligan alami dengan reseptor target MDM2. Pengaturan *Grid Box* yang digunakan adalah X: 46, Y: 40, Z: 40. Sedangkan *Grid Spacing* adalah 0,375 dengan *Grid Center* X: 9,286; Y: 11,259; Z: -0,761. Hasil validasi metode docking didapat nilai yang valid dengan nilai RMSD yang memenuhi syarat yaitu 1,03 Å dan dinyatakan valid karena nilai RMSDnya kurang dari 2 Å (Morris et al., 1998). Dari hasil

Aiyyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyyi.asnawi@bku.ac.id

validasi docking diperoleh nilai energi bebas ikatan dan nilai konstanta inhibisi (Ki) berturut-turut adalah –11,35 kkal/mol dan 0,00483 μ M.

Selanjutnya senyawa hasil desain (**7**, **8**, dan **9**) didocking pada reseptor target MDM2 dengan parameter disesuaikan dengan yang diperoleh pada tahapan validasi.

Tabel 3. Desain senyawa baru dan nilai IC₅₀ prediksi

Senyawa	Substituen				LUMO	Gibbs	Log S	MR	IC ₅₀ Prediksi
	R1	R2	R3	R5					
1	Cl	H	H	OCH ₃	–0,05225	0,15037	–3,56316	63,645	17,40
2	CH ₃	H	H	OCH ₃	–0,03843	0,188581	–3,10094	62,678	> 100
3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	–0,03305	0,191231	–3,36274	64,555	> 100
4	N(CH ₃) ²	H	H	OCH ₃	–0,02550	0,230657	–3,72106	72,521	> 100
5	OH	H	H	OCH ₃	–0,03672	0,165468	–3,1607	59,786	> 100
6		H	Cl		–0,05897	0,343563	–8,95474	128,41	0,80
7		Cl	Cl		–0,06798	0,33151	–9,69582	134,276	0,20
8		CF ₃	Cl		–0,07050	0,341954	–9,96029	134,012	0,03
9		H	COOCH ₃		–0,07420	0,39092	–8,52453	135,133	0,14
10		H	N(CH ₃) ²		–0,04601	0,423926	–8,68844	138,034	19,44

Diperoleh nilai energi bebas ikatan untuk senyawa hasil desain (**7**, **8**, dan **9**) berturut-turut adalah –9,45; –9,26; dan –8,99 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi (Ki) berturut-turut adalah 0,118;

0,163; dan 0,256 μ M. Interaksi senyawa desain dengan reseptor target MDM2 memiliki pola ikatan yang mirip Gambar 3). Ikatan yang terlibat dalam interaksi meliputi ikatan van der waal dan ikatan phi,

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

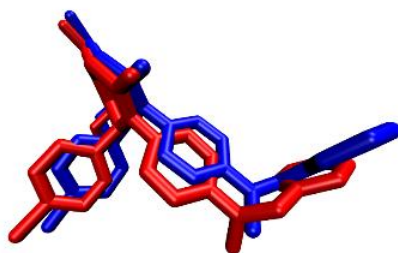
²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

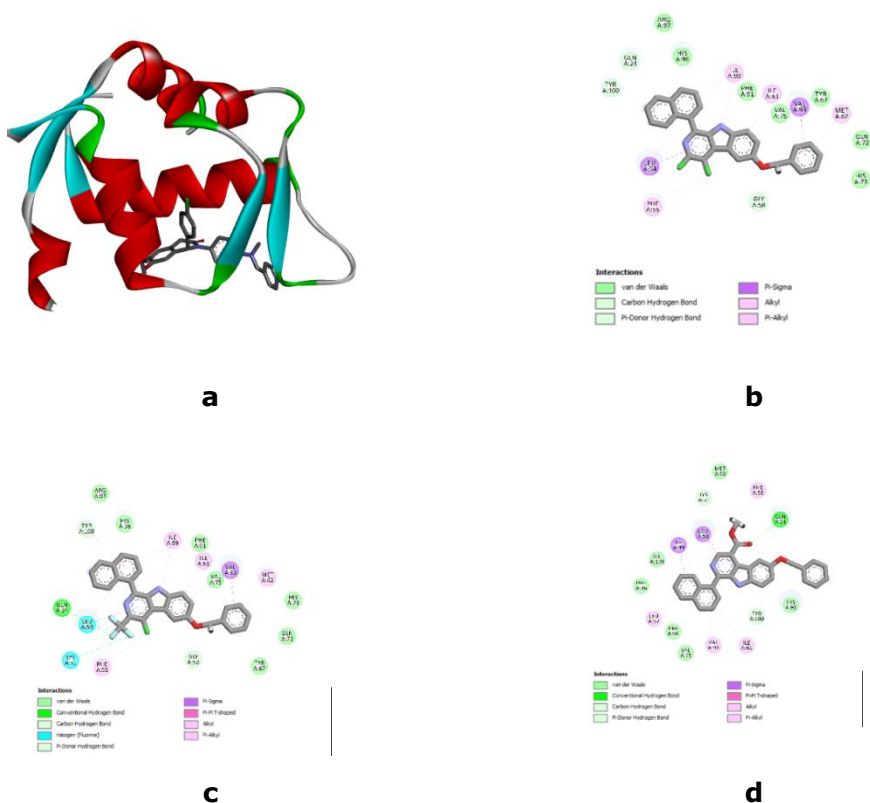
Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

serta tidak ditemukan ikatan hidrogen. Ligand alami tidak membentuk ikatan hidrogen, ikatan ion dan jembatan air. Namun, ditemukan untuk membentuk interaksi hidrofobik dengan MET62;

PHE55; LEU54; ILE61; PHE91; PHE86; ILE103; ILE99; LEU82; MET102; LEU 57 dan VAL93 serta interaksi hidrofilik dengan GLN72; HID96; Residu SER92 dan GLN59 [25].



Gambar 2. Visualisasi overlay antara ligand alami difraksi sinar-x (warna biru) dan ligand alami hasil *re-docking* (warna merah).



Gambar 3. Visualisasi interaksi senyawa senyawa hasil desain **7** (b), **8** (c), dan **9** (d) didocking pada reseptor target MDM2 (a).

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

KESIMPULAN

- 1) Model persamaan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) didapat dengan menggunakan deskriptor paling berpengaruh yaitu LUMO, energi Gibbs, log S dan MR. Dengan persamaan : $\text{Log IC}_{50} = 3,612 + 91,629 (\text{LUMO}) - 21,292 (\text{Gibbs}) + 1,317 (\text{Log S}) + 0,162 (\text{MR})$.
- 2) Nilai energi bebas ikatan (ΔG) terbaik untuk senyawa desain **7**, **8**, dan **9** berturut-turut adalah -9,45; -9,26; dan -8,99. Senyawa desain **7** memiliki hasil nilai energi bebas ikatan (ΔG) paling baik dengan nilai konstanta inhibisi 0,118 μM dengan nilai IC_{50} prediksi adalah 0,03 μM

UCAPAN TERIMA KASIH

Tim peneliti mengucapkan terima kasih atas pendanaan penelitian ini melalui Riset Internal STFB Bandung Tahun 2018.

DAFTAR PUSTAKA

1. Am. Cancer Soc., Cancer Facts & Figures. Atlanta Am. Cancer Soc. 2013 64 (2013).
2. Garnett, M. J. et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 483, 570–5 (2012).
3. Neve, R. M. et al. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes. *Cancer Cell* 10, 515–27 (2006).
4. Barretina, J. et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 483, 603–7 (2012).
5. Grønbaek, K., Hother, C. & Jones, P. A. Epigenetic changes in cancer. *APMIS* 115, 1039–59 (2007).
6. Sadikovic, B., Al-Romaih, K., Squire, J. A. & Zielenska, M. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Curr. Genomics* 9, 394–408 (2008).
7. Wang, H. et al. Identification of the MEK1(F129L) activating mutation as a potential mechanism of acquired resistance to MEK inhibition in human cancers carrying the B-RafV600E mutation. *Cancer Res.* 71, 5535–45 (2011).
8. J. Verma, V.M. Khedkar, E.C. Coutinho, 3D-QSAR in drug design - a review, *Curr. Top. Med. Chem.* 10 (2010) 95e115.
9. C. Ru, G. Ru, γ -Randomization and its Variants in QSPR/QSAR,

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

- J. Chem. Inf. Model 47 (2007) 2345e2357.
10. Christopher Rucker, M.M. Gerta Rucker, Y-Randomization-A useful tool in QSAR Validation, or Folklore? J. Chem. Inf. Model. 47 (2007) 2345e2357.
 11. C. De Kock, P.J. Smith, K. Chibale, AutoQSAR: an automated machine learning tool for best-practice QSAR modeling, Future Med. Chem. 9 (2017) 357e364.
 12. K. Roy, S., D.R. Kar, Statistical methods in QSAR/QSPR, in: A Primer on QSAR/QSPR Modeling, 2015, pp. 37e59, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17281-1>.
 13. S. Zhang, A. Golbraikh, S. Oloff, H. Kohn, A. Tropsha, Development, applications, and virtual screening of chemical databases using, J. Chem. Inf. Model. 46 (2006) 1984e1995.
 14. A. Vuorinen, D. Schuster, Methods for generating and applying pharmacophore models as virtual screening filters and for bioactivity profiling, Methods (2014), <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.10.013>.
 15. A. Golbraikh, A. Tropsha, Beware of q^2 , J. Mol. Graph. Model. 20 (2002) 269e276.
 16. Momand, J., Zambetti, G. P., Olson, D. C., George, D., and Levine, A. J. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. Cell, 69: 1237-1245, 1992.
 17. Cahilly-Snyder, L., Yang-Feng, T., Francke, U., and George, D. L. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. Somatic Cell Mol. Genet., 13: 235-244, 1987.
 18. Patil, S.A., Addo, J.K., Deokar, H., Sun, S., Wang, J., Li, W., Suttle, D.P., Wang, W., Zhang, R., dan Buolamwini, J.K. (2017) : Synthesis, Biological Evaluation and Modeling Studies of New Pyrido [3,4-b] indole Derivatives as Broad-Spectrum Potent Anticancer Agents, Drug Des 6: 143. doi: 10.4172/2169-0138.1000143.
 19. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi, R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C,

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id

- Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. 2009. Gaussian 09, Revision B.01. Wallingford CT (USA): Gaussian Inc.
20. Golbraikh A, Tropsha A. 2002. Beware of q²! Journal of Molecular Graphics and Modeling. 20(4): 269–276.
 21. Golbraikh A, Shen M, Xiao Z, Xiao YD, Lee KH, Tropsha, A. 2003. Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models. Journal of Computer Aided Molecular Design. 17: 241–253.
 22. Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, Olson AJ. 1998. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. Journal of Molecular Modeling. 19: 1639–1662.
 23. Philipp Holzer, Keiichi Masuya, Pascal Furet, Joerg Kallen, Therese Valat-Stachyra, Stéphane Ferretti, Joerg Berghausen, Michèle Bouisset-Leonard, Nicole Buschmann, Carole Pissot-Soldermann, Caroline Rynn, Stephan Ruetz, Stefan Stutz, Patrick Chène, Sébastien Jeay, and Francois Gessier, Discovery of a Dihydroisoquinolinone Derivative (NVP-CGM097): A Highly Potent and Selective MDM2 Inhibitor Undergoing Phase 1 Clinical Trials in p53wt Tumors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015 58 (16), 6348-6358, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00810
 24. Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Visualizer, San Diego: Dassault Systèmes, [2016].
 25. B Vijay Raj, MV Raghavendra Rao, Yogesh Acharya, Structure based virtual screening, docking and molecular dynamic simulation studies to identify potent mdm2-p53 inhibitors: Future implications for cancer therapy, Acta Medica International, 2017, 4(1):11-21. DOI:10.5530/ami.2017.4.3

Aiyi Asnawi^{1,*}, Septian Riyadi¹, Anan Niazi Usman², Ellin Febrina³, Rika Rendrika¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Cibiru, Bandung, 40617, Indonesia

²Jurusan Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Jabal Ghafur, Sigli, Aceh, 24171, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung-Sumedang Km. 21, Sumedang, 45363, Indonesia

Korespondensi Penulis *email: aiyi.asnawi@bku.ac.id