

Studi HKSA Senyawa Turunan 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone sebagai Inhibitor Monoamin Oksidase B

The QSAR Study of 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone Derivatives as Monoamine Oxidase B Inhibitors

Purwaniati*, Fahmi Imanulloh, Aiyi Asnawi

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana
Jl. Soekarno-Hatta 754, Bandung 40614, Indonesia

*Corresponding author email: purwaniati@bku.ac.id

Received 11-10-2020 Accepted 23-04-2022 Available online 31-07-2022

ABSTRAK

Penyakit Parkinson adalah penyakit yang prevalensinya terus meningkat seiring peningkatan usia harapan hidup. Penemuan obat baru yang memiliki aktivitas lebih kuat dengan resiko efek samping yang lebih rendah masih menjadi tantangan tersendiri. Senyawa turunan 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone diketahui aktif sebagai inhibitor monoamin oksidase B (MAO-B). MAO-B merupakan target kerja penting dalam pengobatan Parkinson. Penelitian ini dilakukan untuk mendapat senyawa turunan baru yang diprediksi memiliki aktivitas lebih baik sebagai inhibitor MAO-B. 34 senyawa turunan 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone dipilih sebagai *training set* dan *test set*. Metode Hansch digunakan dalam studi ini. Model HKSA yang valid selanjutnya digunakan sebagai acuan desain senyawa turunan baru dan memprediksi aktivitasnya. Studi dilanjutkan dengan penambatan molekul untuk melihat interaksi dan afinitas senyawa baru pada enzim target tersebut. Studi HKSA ini melibatkan deskriptor 1 dan 2 dimensi. Model HKSA yang valid adalah $[pIC_{50}]_{Pred} = (2,210120) + (0,208611 \times \text{Log}_S) + (-0,024341 \times \text{MW}) + (-0,000002 \times E_{\text{Potential}}) + (0,237454 \times \text{RMS}) + (-0,012968 \times E_{\text{termal}})$. Kriteria statistik pada model tersebut adalah $R=0,967$; $R^2=0,949$; $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}}= 25,627$; dan $q^2 = 0,869$. Berdasarkan model HKSA tersebut dihasilkan 17 senyawa turunan baru yang diprediksi lebih aktif dibandingkan senyawa dalam *training set* dan *test set*. 8 senyawa baru diprediksi memberikan afinitas yang lebih baik pada MAO-B berdasarkan studi penambatan molekul, yaitu: SB1, SB9, SB11, SB12, SB14, SB15, SB17 dan SB18.

Kata kunci: 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone, inhibitor MAO-B, monoamin oksidase B, penyakit Parkinson

ABSTRACT

Parkinson's disease is a disease whose prevalence continues to increase with increasing life expectancy. The discovery of new drugs that have stronger activity with a lower risk of side effects is still a challenge. The 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhydrazone derivative compounds are known to be active as monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors. MAO-B is an important target of action in the treatment of Parkinson's. This research was conducted to obtain a new derivative compound that is predicted to have better activity as an MAO-B inhibitor. 34 derivatives of 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhydrazone were selected as training and test sets. The Hansch method was used in this study. The valid QSAR model is then used as a reference for the design of new derivative compounds and predicting their activity. The study continued with molecular docking to see the interaction and affinity of the new compound on the target enzyme. This QSAR study involved 1 and 2-dimensional descriptors. A valid QSAR model is $[pIC50]_{Pred} = (2.210120) + (0.208611 \times \text{Log}_S) + (-0.024341 \times \text{MW}) + (-0.000002 \times E_{Potential}) + (0.237454 \times \text{RMS}) + (-0.012968 \times E_{thermal})$. The statistical criteria for the model are $R=0.967$; $R^2=0.949$; $F_{count}/F_{table}= 25.627$; and $q^2 = 0.869$. Based on the QSAR model, 17 new derivatives were predicted to be more active than the compounds in the training set and test set. 8 new compounds were predicted to provide better affinity for MAO-B based on molecular docking studies, namely: SB1, SB9, SB11, SB12, SB14, SB15, SB1,7 and SB18.

Keywords: 4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhydrazone, MAO-B inhibitor, monoamine oxidase B, Parkinson's disease

Pendahuluan

Saat ini, pencarian obat yang efektif untuk penyakit neurodegeneratif, seperti Parkinson dan Alzheimer menjadi kebutuhan klinis dan sosial yang mendesak. Prevalensi keduanya terus meningkat seiring meningkatnya angka harapan hidup masyarakat (Balestrino & Schapira, 2020). Penyakit Parkinson (PP) adalah gangguan neurodegenerative. Gangguan ini paling banyak dikeluarkan oleh orang dengan usia di atas 60 tahun. PP diderita oleh sekitar 1% penduduk dunia dan prevalensinya terus meningkat hingga mencapai 3% pada kelompok umur 65 tahun ke atas. Penyakit ini terkait dengan badan Lewy, agregat abnormal protein *A-synuclein*,

dan hilangnya neuron dopaminergik dalam substantia nigra. Bradikinesia dan karakteristik motorik kardinal menjadi dasar utama penetapan diagnosis PP. PP juga sangat berpengaruh pada timbulnya gejala-gejala non-motorik yang berpotensi meningkatkan kecacatan (Finberg & Rabey, 2016)(Ramsay, 2016). Prevalensi PD meningkat seiring bertambahnya usia (Dezsi & Vecsei, 2017).

Monoamine oxidase (MAO) adalah enzim yang mengandung *flavin adenine dinucleotide* (FAD). Enzim ini berperan dalam mengkatalisis reaksi deaminasi oksidatif neurotransmitter-neurotransmitter amina dan senyawa amina yang terkandung dalam makanan.

MAO dibedakan menjadi MAO-A dan MAO-B berdasarkan gen, persebaran dan spesifisitasnya terhadap substrat. MAO-A lebih aktif terhadap serotonin (5-HT), adrenalin (A), and noradrenalin (NA); sedangkan MAO-B lebih berperan dalam mengkatalisis *β-phenethylamine* dan *benzylamine* (Li et al., 2019; Takao et al., 2016). Peran penting enzim ini, menyebabkannya menjadi target pengobatan berbagai jenis penyakit. MAO-A lebih sering digunakan sebagai target pengobatan depresi, sedangkan MAO-B pada pengobatan PP dan Alzheimer. Inhibitor MAO-B juga menunjukkan efek neuroprotektif pada pengobatan penyakit-penyakit neurodegeneratif (Li et al., 2019).

Pada manusia, MAO terutama tersebar pada saluran pencernaan, jantung, hati dan otak. Aktivitas MAO-B meningkat seiring usia. Pasien-pasien PP pada tahap awal menunjukkan adanya efek katalitik MAO-B yang tinggi (Qhobosheane et al., 2019; Fowler et al., 1997). Kondisi tersebut, menyebabkan penurunan konsentrasi dopamin dan peningkatan produksi hidrogen peroksida dan aldehid yang berhubungan dengan pembentukan PP (Youdim & Bakhle, 2006; Qhobosheane et al., 2019).

Inhibitor MAO-B mampu meningkatkan level dopamin yang menurun pada penderita PP dan mungkin juga bersifat neuroprotektif (Dezsi & Vecsei, 2017; Teo & Ho, 2013). Inhibitor MAO-B yang reversibel juga tidak berhubungan dengan perubahan tekanan darah, sehingga cocok

digunakan untuk terapi PP pada tahap awal (Qhobosheane et al., 2019). Sehingga, menemukan agen-agen baru inhibitor yang selektif pada MAO-B dan bersifat reversibel menjadi tantangan tersendiri.

Penelitian ini merupakan studi HKSA dan upaya mendesain senyawa baru turunan *4-(3-nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone* yang telah terbukti aktif sebagai inhibitor MAO-B (Secci et al., 2019). Dalam penelitian ini juga dilakukan studi penambatan molekul (*docking*) pada molekul target, MAO-B, untuk melihat interaksi dan potensi inhibisinya.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan berupa seperangkat komputer dengan spesifikasi sistem operasi Microsoft Windows 10 pro64-bit, *Processor* tipe Intel® Core™ i5-2500 CPU @3,30GHz, RAM 4,00 GB, dan *hard disk* 500 GB. Sedangkan perangkat lunak berupa ChemOffice® 14.0, Gaussian 09W, GaussView, IBM SPSS statistics 25, Autodock versi 4.2.3, dan Discovery Studio Visualizer 2016.

Bahan penelitian ini antara lain: data set senyawa yang terdiri dari 34 senyawa turunan *4-(3-Nitrophenyl)-thiazol-2-ylhidrazone* yang telah diketahui nilai IC₅₀-nya terhadap enzim MAO-B yang berasal dari jurnal hasil penelitian Secci, dkk (2019). Struktur data set digambar ulang dalam bentuk 2D dan 3D kemudian disimpan dalam bentuk file (*.cdx) dan selanjutnya

disimpan dalam bentuk file (*.mol), Struktur target enzim MAO-B diunduh dari website Protein Data Bank dalam bentuk file protein data bank (*.pdb) dengan kode 6FVZ.

Hasil dan Pembahasan

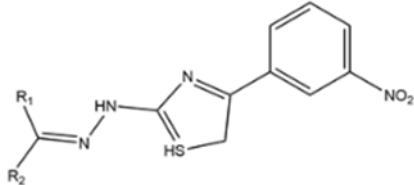
Data Set Senyawa

Seluruh data set telah diketahui aktivitas penghambatannya terhadap enzim MAO-B sesuai hasil penelitian yang dilakukan oleh Secci dkk. (Secci et al., 2019). Aktivitas penghambatan terhadap enzim dinyatakan dengan nilai IC₅₀. Data dapat dilihat pada **Tabel 1**.







Data set senyawa diatas, 4 senyawa dinyatakan sebagai pencilan, yaitu: NTY1, NTY5, NTY21 dan NTY23.


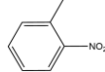

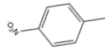


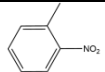

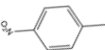


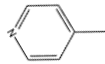






Senyawa tersebut dinyatakan sebagai pencilan karena aktivitasnya berada diluar distribusi normal. Pencilan ditentukan berdasarkan nilai *studentized deleted residual* (SDR). Senyawa yang dianggap pencilan adalah senyawa dengan nilai SDR lebih tinggi dari 2 atau lebih rendah dari -2 (Arba et al., 2018). 30 senyawa sisanya dikelompokkan menjadi *training set* dan *test set*. *Test set* dipilih dari *data set* yang mewakili kelompok senyawa dengan aktivitas tinggi, sedang dan rendah. Senyawa yang dipilih sebagai *test set* yaitu NTY1, NTY5, NTY21, NTY23 dan NTY31, selain senyawa tersebut dimasukkan dalam kelompok *training set*.


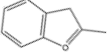
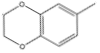








Tabel 1. Daftar senyawa data set



Senyawa induk

Kode	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)
NTY1	H		0,095
NTY2	CH ₃		21
NTY3	H		0,0068
NTY4	CH ₃		0,0018
NTY5	CH ₃		0,0025
NTY6	CH ₃		0,048

NTY7	H		0,027
NTY8	H		0,015
NTY9	H		9,11
NTY10	H		4,63
NTY11	CH ₃		0,0071
NTY12	C ₂ H ₅		0,078
NTY13	CH ₃		0,0044
NTY14	CH ₃		0,063
NTY15	CH ₃		145
NTY16	H		0,141
NTY17	H		0,212
NTY18	H		0,181
NTY19	CH ₃		0,103
NTY20	CH ₃		0,05
NTY21	CH ₃		0,014
NTY22	CH ₃		0,014
NTY23	H		0,336
NTY24	CH ₃		4,52

NTY25	H		112	
NTY26			CH3	
NTY27	CH ₃		9,55	
NTY28	H		0,045	
NTY29	CH ₃		0,039	
NTY30	CH ₃		2,44	
NTY31	CH ₃		42,1	
NTY32				7,05
NTY33	CH ₃		0,013	
NTY34	CH ₃		80,5	

Perhitungan Deskriptor

Perhitungan deskriptor diawali dengan optimasi geometri senyawa *training set* dan *test set*. Optimasi geometri dilakukan untuk mendapatkan struktur senyawa dengan tingkat energi terendah, yang menunjukkan sistem senyawa dalam keadaan yang paling stabil di alam (Bendsøe et al., 1994). Setelah semua senyawa *training set* dan *test set* dioptimasi geometrinya, maka dilakukan perhitungan berbagai sifat fisikokimia yang selanjutnya disebut sebagai deskriptor.

Deskriptor yang digunakan meliputi hidrofobisitas, elektronik, termodinamik, struktural dan sterik. Total deskriptor yang digunakan dalam

membangun model HKSA sebanyak 21 deskriptor, meliputi: Log P, Log S, momen dipol, energi HOMO, energi LUMO, energi elektronik, RMS, MR, CMA, CAA, indeks Balaban, CSEV, energi kinetik, energi potensial, indeks Winner, MV, MTI, energi termodinamik, entalpi, entropi dan MW (bobot molekul).

Model HKSA dan validasinya

Model HKSA dibangun dari 25 senyawa *training set* dengan Model HKSA yang dihasilkan divalidasi secara internal dan eksternal. Model HKSA dibangun dengan variabel terikat pIC_{50} dan deskriptor sebagai variabel bebas. Persamaan HKSA yang tervalidasi tersebut disajikan pada **Persamaan 1**.

$$pIC_{50_pred} = (2,210120) + (0,208611 \times \text{Log}_S) + (-0,024341 \times \text{MW}) + (-0,000002 \times \text{E_Potential}) + (0,237454 \times \text{RMS}) + (-0,012968 \times \text{E_termal}) \dots \dots \dots (1)$$

Validasi internal terhadap model tersebut dilakukan dengan uji F_{hit}/F_{tabel} dan *leave one out cross validation* (LOOCV) (Picard & Cook, 1984). Data validasi internal menunjukkan bahwa persamaan HKSA diatas cukup baik (valid) digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan baru. Data **Tabel 2** memuat semua parameter validasi internal pada studi HKSA ini.

Validasi eksternal dilakukan dengan menggunakan 5 senyawa *test set*. Senyawa dipilih dari *data set* yang mewakili rentang pIC_{50} *training set*, yaitu -2,16 sampai 2,74 (rentang nilai pIC_{50} dalam *data set*, setelah pencilan dihilangkan). *Test set* digunakan untuk menilai reliabilitas dengan menghitung nilai koefisien korelasi prediksi (R^2_{pred}). Model HKSA tersebut memiliki nilai $R^2_{pred} = 0,816$, yang mengindikasikan bahwa model HKSA yang dihasilkan dalam studi ini valid. Grafik linieritas antara *training set* dan *test set* ditunjukkan pada **Gambar 1**. Grafik linieritas tersebut menunjukkan bahwa aktivitas senyawa *training set* dan *test set* terdistribusi di sepanjang garis regresi linier.

Desain senyawa turunan baru

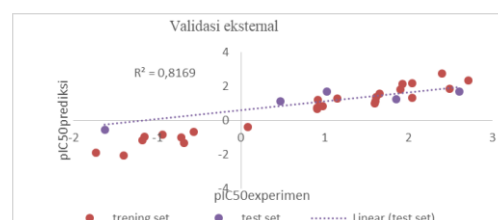
Model HKSA yang valid kemudian digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan baru. Desain

senyawa baru dilakukan dengan memodifikasi rantai samping dari struktur *4-(3-Nitrophenyl)-thiazol-2-ylhydrazone*. Dalam penelitian ini didesain 20 senyawa turunan baru pada **Tabel 3**.

Dari **Tabel 3** dapat diketahui bahwa terdapat 17 senyawa turunan baru yang diprediksi lebih aktif dibandingkan pembandingnya. 17 senyawa tersebut adalah SB1, SB3, SB4, SB5, SB6, SB7, SB9, SB10, SB11, SB12, SB13, SB14, SB15, SB16, SB17 dan SB18. Terhadap 17 senyawa tersebut kemudian dilakukan studi penambatan molekul.























Tabel 2. Data validasi internal persamaan HKSA

Validasi	Hasil	Syarat	Ket.
R	0,974	>0,900	Memenuhi
R^2	0,949	>0,800	Memenuhi
F_{hit}/F_{tab}	25,627	>1	Memenuhi
Q^2	0,863	>0,5	Memenuhi



Gambar 1. Grafik linieritas antara *test set* dan *training set*

Tabel 3. Daftar senyawa turunan baru dan nilai prediksi aktivitasnya berdasarkan persamaan HKSA yang valid

Kode Senyawa	Substituen		IC ₅₀ (μM)	Keterangan
	R ₁	R ₂		
NTY4 (Pembanding)	CH ₃		1,8x10 ⁻³	-
SB1		Cl	1,12x10 ⁻⁷	LK
SB2		-C ₃ H ₇	4,04x10 ⁻³	LB
SB3		Siklo-C ₅ H ₉	2,62x10 ⁻⁴	LK
SB4		CH ₂ -SO ₂ CH ₃	1,76x10 ⁻⁸	LK
SB5		Siklo-C ₄ H ₇	1,23x10 ⁻⁵	LK
SB6	CH ₂ -SCH ₃		4,48x10 ⁻⁷	LK
SB7	CH ₂ -OCH ₃		1,11x10 ⁻⁶	LK
SB8	t-C ₄ H ₉		1,01x10 ⁻²	LB
SB9			1,95x10 ⁻⁵	LK
SB10	CHCl ₂		5,72x10 ⁻⁶	LK
SB11	CH ₂ -SO ₂ CH ₃		4,18x10 ⁻⁵	LK
SB12	CH ₂ -siklo-C ₃ H ₅		1,02x10 ⁻⁴	LK
SB13	CH ₂ -SCH ₃		7,58x10 ⁻⁶	LK
SB14	CHCl ₂		2,80x10 ⁻¹⁰	LK
SB15	t-C ₄ H ₉		5,64x10 ⁻⁴	LK
SB16	C ₂ H ₂ F ₃		3,88x10 ⁻⁵	LK
SB17	Siklo-C ₄ H ₇		1,33x10 ⁻⁴	LK
SB18	CH ₂ -siklo-C ₆ H ₅		2,86x10 ⁻⁷	LK
SB19	CH ₂ -OCH ₃		1,08x10 ⁻⁵	LK
SB20	Siklo-C ₆ H ₁₁		2,54x10 ⁻²	LB

Keterangan: LK = lebih kecil, LB = lebih besar dibandingkan pembanding

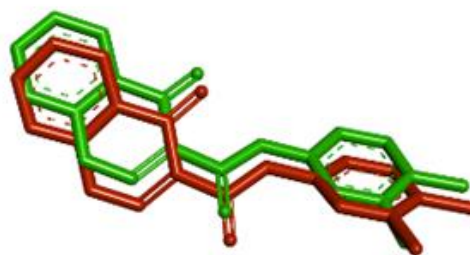
Penambatan Molekul (Molecular docking)

Penambatan molekul dilakukan dengan aplikasi Autodock versi 4.2.3. Molekul target yaitu enzim monoamin oksidase B yang diunduh dari *database Protein Data Bank* dengan ID PDB 6FVZ. Penambatan kembali ligan alami dan protein target yang telah dipisahkan sebelumnya dilakukan sebagai upaya validasi metode penambatan molekul. Penambatan molekul uji kemudian dilakukan dengan menggunakan metode penambatan molekul yang valid. Metode penambatan molekul yang valid tersebut memiliki ukuran *grid box* X = 53; Y = 57; dan Z = 51. *Grid spacing* yang digunakan adalah 0,375 Å serta *grid center* X = 15,221; Y = 128,302 dan Z = 24,377. Metode algoritma *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dipilih dalam penelitian ini, karena algoritma ini merupakan kombinasi antara algoritma *Local Search* dan *Genetic Algorithm*. LGA juga lebih efisien, optimal dan akurat daripada metode algoritma lainnya (Morris et al., 1998). Penambatan molekul dilakukan dengan *number of GA runs* sebanyak 100 pose sehingga dalam satu kali proses penambatan akan dihasilkan 100 pose ligan terhadap targetnya yang diurutkan berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki). Penambatan kembali ligan pada protein target (*redocking*) memberikan nilai RMSD < 2 Å yaitu 0,71 Å (**Gambar 2**).

Berdasarkan hasil validasi penambatan molekul, nilai yang valid diperoleh pada *run* ke 72 dengan nilai RMSD yaitu 0,71 Å. Nilai energi bebas

ikatan (ΔG) sebesar -10,90 kJ/mol dan nilai konstanta inhibisi (Ki) sebesar 10,15 nM. Ligan alami membentuk 2 ikatan hidrogen dengan residu asam amino CYS172 dan TYR435. Konformasi planar dari inhibitor ini, ditingkatkan oleh ikatan hidrogen intramolekul antara kelompok karbonil piron dan *spacer* amida, sangat cocok dengan rongga situs aktif MAO-B manusia. Ikatan hidrogen yang disediakan oleh *spacer* karbonil ke CYS172 memiliki kesesuaian yang baik dari analog-analog ini ke dalam rongga enzim secara signifikan meningkatkan aktivitas penghambatan (Reis et al., 2018).

Penambatan molekul ligan uji (senyawa turunan baru) dilakukan dengan metode penambatan molekul yang valid. **Tabel 4** menampilkan hasil penambatan ligan alami, pembandingan dan ligan uji.



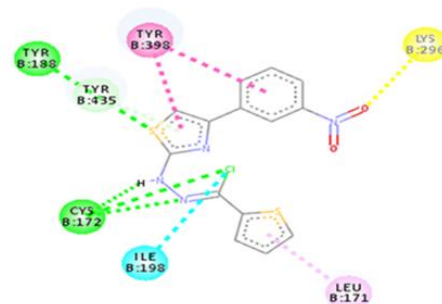
Gambar 2. Tumpang tindih ligan alami dari hasil kristalografi dan hasil *redocking*. Keterangan: Warna hijau = ligan alami, warna merah = ligan hasil *redocking*; RMSD = 0,71 Å

Tabel 4. Hasil penambatan molekul ligan alami, pembanding dan ligan uji

Kode senyawa	ΔG (kJ/mol)	Ki (nM)
Ligan alami	-10,90	10,15
NTY4 (Pembanding)	-11,67	2,81
SB1	-11,14	6,83
SB3	-12,69	0,494
SB4	-12,3	0,966
SB5	-11,18	6,33
SB6	-11,24	5,75
SB7	-11,28	5,44
SB9	-12,9	0,348
SB10	-11,61	3,1
SB11	-12,12	1,30
SB12	-12,52	0,663
SB13	-11,53	3,52
SB14	-11,7	2,56
SB15	-12,56	0,624
SB16	-11,51	3,64
SB17	-12,87	0,366
SB18	-11,41	4,36
SB19	-11,49	18,37

Studi interaksi menunjukkan bahwa hampir semua ligan uji berinteraksi dengan residu asam amino yang sama seperti halnya ligan alami. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa pada dasarnya seluruh ligan uji memiliki aktivitas penghambatan terhadap MAO-B. Penelitian yang dilakukan oleh Joana Ries (Reis et al. 2018) menyatakan bahwa aktivitas penghambatan MAO-B akan aktif jika terjadi interaksi pada residu TYR435 dan CYS172, dan aktivitas penghambatan akan meningkat ketika residu-ligan membentuk ikatan hidrogen pada asam amino TYR435. Dalam penelitian ini, terdapat 13 senyawa turunan baru yang berinteraksi dengan

kedua residu asam amino tersebut, yaitu SB1, SB4, SB5, SB6, SB7, SB11, SB12, SB14, SB15, SB16, SB17, SB18 dan SB19. Sedangkan, senyawa turunan baru yang membentuk ikatan hidrogen dengan residu TYR435 yaitu SB1, SB9, SB11, SB12, SB14, SB15, SB17 dan SB18. Interaksi yang terjadi antara ligan uji dengan terikat dapat dilihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Visualisasi interaksi antara senyawa SB1 dengan MAO-B menunjukkan adanya ikatan hidrogen dengan residu TYR435 dan CYS172

Kesimpulan

Berdasarkan data hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa persamaan HKSA dari turunan 4-(3-Nitrophenyl)-thiazol-2-ylhydrazone yang valid adalah: $[pIC_{50}]_{Pred} = (2,210120) + (0,208611 \times \text{Log}_S) + (0,024341 \times \text{MW}) + (0,000002 \times \text{E_Potential}) + (0,237454 \times \text{RMS}) + (-0,012968 \times \text{E_termal})$, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas inhibisi senyawa turunan baru terhadap MAO-B. Selain itu, senyawa turunan SB1, SB9, SB11,

SB12, SB14, SB15, SB17 dan SB18 potensial untuk dikembangkan sebagai inhibitor MAO-B.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat (LPPM) Universitas Bhakti Kencana, yang telah mendanai terselenggaranya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Arba M, Ruslin R, Nursan N, Maulidiyah M, Tjahjono DH. 2018. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Benzamida sebagai Inhibitor Alosterik Mitogen Enhanced Kinase (MEK). *Jurnal Kimia VALENSI*. 4(1): 42-51. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.7454>
- Balestrino R, Schapira AHV. 2020. Parkinson disease. *European Journal of Neurology*. 27(1): 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Bendsøe MP, Ben-Tal A, Zowe J. 1994. Optimization methods for truss geometry and topology design. *Structural Optimization*. 7: 141-159. <https://doi.org/10.1007/BF01742459>
- Dezsi L, Vecsei L. 2017. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 16(4): 425-439. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170124165222>
- Finberg JPM, Rabey JM. 2016. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Frontiers in*

Pharmacology. 7:340. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00340>

Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Logan J, Pappas N, Shea C, MacGregor R. 1997. Age-related increases in brain monoamine oxidase B in living healthy human subjects. *Neurobiology of Aging*. 18(4): 431-435. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00037-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00037-7)

Li S, Lv X, Cheng K, Tian Y, Huang X, Kong H, Duan Y, Han J, Liao C, Xie Z. 2019. Discovery of novel 2,3-dihydro-1H-inden-1-amine derivatives as selective monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 29(9): 1090-1093. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.030>

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 Computational Chemistry*. 19(14): 1639-1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)

Picard RR, Cook RD. 1984. Cross-validation of regression models. *Journal of the American Statistical Association*. 79: 387. <https://doi.org/10.1080/01621459.1984.10478083>

Prachayasittikul V, Pingaew R, Worachartcheewan A, Nantasenamat C, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. 2014. Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1,4-

- naphthoquinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 84: 247-263. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.024>
- Qhobosheane MA, Legoabe LJ, Petzer A, Petzer JP. 2019. The monoamine oxidase inhibition properties of C6-mono- and N3/C6-disubstituted derivatives of 4(3H)-quinazolinone. *Bioorganic Chemistry*, 85: 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.12.030>
- Ramsay RR. 2016. Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 69: 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.005>
- Reis J, Manzella N, Cagide F, Mialet-Perez J, Uriarte E, Parini A, Borges F, Binda C. 2018. Tight-binding inhibition of human monoamine oxidase B by chromone analogs: A kinetic, crystallographic, and biological analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*. 61(9): 4203-4212. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00357>
- Secci D, Carradori S, Petzer A, Guglielmi P, D'Ascenzio M, Chimenti P, Bagetta D, Alcaro S, Zengin G, Petzer JP, Ortuso F. 2019. 4-(3-Nitrophenyl)thiazol-2-ylhydrazone derivatives as antioxidants and selective hMAO-B inhibitors: Synthesis, biological activity and computational analysis. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 34(1): 597-612. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1571272>
- Takao K, Saito T, Chikuda D, Sugita Y. 2016. 2-Azolychromone derivatives as potent and selective inhibitors of monoamine oxidases A and B. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 64(10): 1499-1504. <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00527>
- Teo KC, Ho S. 2013. Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors: Implications for disease-modification in Parkinson's disease. 2(19): 1–10. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-19>
- Youdim MBH, Bakhle YS. 2006. Monoamine oxidase: Isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology*. 147(Suppl 1): S287-S296. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706464>