

## Studi Dinamika Molekul Dendrimer Pamam G3 Terkonjugasi Ho(III) DTPA dan Asam Folat pada Suhu 25°C dan 37°C dalam Kondisi Vakum dan Berair sebagai Senyawa Pengontras *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

\*Danni Ramdhani, Amir Musadad Miftah, Abdul Mutalib

Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

### Abstrak

Telah dilakukan pemodelan molekul dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Holmium(III)-asam dietilen triamin penta asetat (DTPA) dan asam folat dalam kondisi vakum dan berair pada suhu 25 °C dan 37 °C dengan menggunakan program ChemBio 3D 12.0. Senyawa ini diharapkan dapat digunakan sebagai senyawa pengontras MRI yang spesifik untuk diagnostik sel kanker dan juga dapat berperan sebagai terapi kanker. Sebelum dilakukan pemodelan molekul dan studi dinamika molekul, terlebih dahulu dilakukan parameterisasi untuk senyawa Holmium yang belum terdapat pada program *Chem 3D*. Parameterisasi, meliputi panjang ikatan, sudut ikatan, sudut dan konstanta gaya masing-masing. Selanjutnya dilakukan pemodelan molekul dengan program *chem draw* dan perhitungan dinamika molekul dengan melihat nilai dari kestabilan energi total dan energi potensial. Hasil simulasi dinamika molekul didapat nilai energi potensial dan energi total dari senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat yang paling stabil pada suhu 25 °C dalam kondisi berair.

**Kata kunci:** PAMAM, DTPA, Holmium, dinamika molekul, energi total, energi potensial.

### Abstract

Molecular modeling has been carried out G3 PAMAM dendrimer conjugated Holmium (III)-penta acetic acid diethylene triamin (DTPA) and folic acid in vacuum and aqueous conditions at 25 °C and 37 °C by using the program ChemBio 3D 12.0. These compounds are expected to be used as MRI contrast compounds that specific for diagnostic cancer cells and also serve as a cancer therapy. Prior to molecular modeling and molecular dynamics studies, first performed Holmium parameterization for compounds that have not been found on the Chem 3D program. Parameterization, including bond lengths, bond angles, angles and force constants respectively. Further molecular modeling performed with the program *chem draw* and molecular dynamics calculations to see the value of the stability of the total energy and potential energy. Molecular dynamics simulation results obtained value of the potential energy and total energy of the compound conjugated PAMAM G3 Ho (III) DTPA and folic acid is most stable at 25 °C in aqueous conditions.

**Keywords:** PAMAM, DTPA, Holmium, molecular dynamics, total energy, potential energy.

### Pendahuluan

Teknologi dendrimer merupakan salah satu metode yang sekarang sering dipakai sebagai teknologi penghantaran obat yang baik. Keberhasilan membuat konjugat asam folat multivalen pada dendrimer juga telah membawa implikasi penting pada pentargetan obat untuk sel tumor. Sebelumnya telah diketahui bahwa pada sel kanker diproduksi banyak sekali reseptor atau pengenalan asam folat, suatu keadaan yang tidak seperti pada sel normal. Karakteristik seperti inilah yang menjadikan pintu masuk bagi sistem penghantaran obat bertarget. Dendrimer akan membawa muatan berupa obat, pengenalan, dan pengait (*linker*). Dendrimer yang digunakan untuk mengangkut muatan obat atau senyawa diagnostik penanda kanker bahkan juga DNA, yang pernah diteliti adalah PAMAM (*poliamidoamin*), (PPI) polipropilenimin, poliaril eter, dan lainnya.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pemodelan molekul dendrimer PPI yang terkonjugasi dengan Gadolinium(III)-CHX-A''-DTPA dan asam folat yang berfungsi sebagai senyawa pengontras pada *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).

Penelitian ini bertujuan untuk memodelkan molekul dendrimer PAMAM G3 yang terkonjugasi dengan Holmium (III)CHX-A''-DTPA dan asam folat dan mempelajari stabilitas dari model tersebut. Senyawa ini selain dapat berfungsi sebagai senyawa pengontras pada MRI diharapkan juga dapat digunakan sebagai terapi kanker.

Penelitian ini bertujuan untuk memodelkan molekul dendrimer PAMAM G3 yang terkonjugasi dengan Holmium (III)CHX-A''-DTPA dan asam folat dan mempelajari stabilitas dari model tersebut. Senyawa ini selain dapat berfungsi sebagai senyawa pengontras pada MRI dapat juga digunakan sebagai terapi kanker.

\* Penulis korespondensi. E-mail: danni\_ramdhani@fa.itb.ac.id

## Percobaan

### Bahan

Bahan-bahan untuk penelitian ini, yaitu data Dendrimer PAMAM G3 (Chandrasekar *et.al.*, 2007) dan data Ho-CHX-A"-DTPA (Cundariet *al.* 1995, Costa Jr.*et al.* 2005).

### Alat

#### Perangkat Keras:

Prosesor Intel Core i7 2,6 GHz, Memori RAM DDRIII 4 GB, Hardisk SATA II Seagate 320 GB, VGA Nvidia Quadro FX-3700 Cuda-Enabled.

#### Perangkat lunak yang digunakan antara lain:

CambridgeSoft Chem3D Ultra 12.0 (freeware), Microsoft Office 2007

### Parameterisasi Senyawa Holmium

Parameterisasi kompleks Ho, meliputi panjang ikatan, sudut ikatan, sudut dan konstanta gaya masing-masing.

### Pemodelaan Molekul

Pemodelan molekul kompleks Ho(III)-CHX-A"-DTPA dilakukan dengan program ChemDraw Ultra 12.0 lalu dipindahkan ke Chem3D 12.0. Kemudian dikonjugasikan dengan dendrimer PAMAM G3 dan asam folat.

### Analisis Dinamika Molekul

Analisis dinamika molekul senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho-CHX-A"-DTPA dan asam folat melalui ketentuan sebagai berikut:

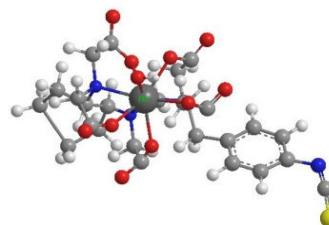
1. Analisis energi sterik dari senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)-CHX-A"-DTPA dan asam folat pada kondisi vakum dan berair dengan variasi suhu 25 °C dan 37 °C, meliputi energi regang, energi tekuk, energi regang-tekuk, energi torsi, energi non-1,4 van der Waals, energi 1,4 van der Waals dan energi dipol.
2. Analisis jarak rata-rata, dilakukan dengan cara melihat nilai jarak rata-rata antara atom C terjauh.
3. Analisis trayektori dari nilai energi potensial dan energi total dari senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)-CHX-A"-DTPA dan asam folat dengan variasi kondisi vakum dan berair serta variasi suhu 25 °C dan 37 °C.

## Hasil dan Pembahasan

### Pemodelan Molekul

#### a. Senyawa Ho(III)-CHX-A"-DTPA

Struktur dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi dengan Ho (III) DTPA tidak dapat dikonjugasikan secara langsung karena Ho (III) DTPA merupakan khelat (cincin) sehingga digunakan gugus yang dapat mengkonjugasikan Ho (III) DTPA dengan dendrimer PAMAM. Gugus yang dipakai adalah *[(R)-2-Amino-3-(4-isothiocyanatophenyl)propyl] - trans - (S,S) - cyclohexane-1,2-diamine-pentaacetic acid* atau CHX-A"-DTPA, lalu struktur ini diikatkan dengan Holmium sehingga menjadi Ho-CHX-A"-DTPA, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Senyawa Ho(III)-CHX-A"-DTPA.

#### b. Senyawa Dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi dengan Ho(III) DTPA dan asam folat (Gambar 2)

Konjugasi dendrimer PAMAM G3 dengan asam folat dibuat berdasarkan pengikatan asam folat dengan gugus permukaan amina pada dendrimer PAMAM G3 yakni pada reaksi amidasi melalui ikatan amida yakni gugus karbonil dalam asam folat (terutama pada bagian glutamat) dengan gugus terminal amina dalam dendrimer (Peterson *et al.* 2001).

### Analisis Energi Sterik senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)-CHX-A'-DTPA dan asam folat

Energi sterik dapat digunakan untuk menganalisis kestabilan suatu senyawa. Nilai energi sterik Senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat dapat dilihat pada tabel 1. Dari nilai energi total dapat dilihat bahwa senyawa PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)-CHX-A'-DTPA dan asam folat relatif stabil baik pada suhu 25 °C dan 37 °C dalam kondisi vakum dan berair. Ini terlihat dari kenaikan energi total yang tidak terlalu signifikan.

### Analisis Jarak Rata-rata

Penentuan jarak atom-atom terjauhnya dilakukan untuk melihat perubahan struktur yang terjadi, apakah struktur senyawa mengalami pengembangan

(ekspansi) atau pengerutan (kontraksi). Penentuan jarak atom terjauh dilakukan dengan cara mengambil paling sedikit 4 jarak antara atom C terjauh, kemudian nilai tersebut dirata-ratakan. Nilai jarak rata-rata yang dicari menurut kondisi yang sama, untuk kondisi vakum 25°C jarak rata-ratanya ( $\Delta d$ ) adalah 31,1386 Å; kondisi vakum 37°C  $\Delta d = 41,518$  Å; kondisi berair 25°C  $\Delta d = 35,505$  Å; kondisi berair 37°C  $\Delta d = 37,0698$  Å.

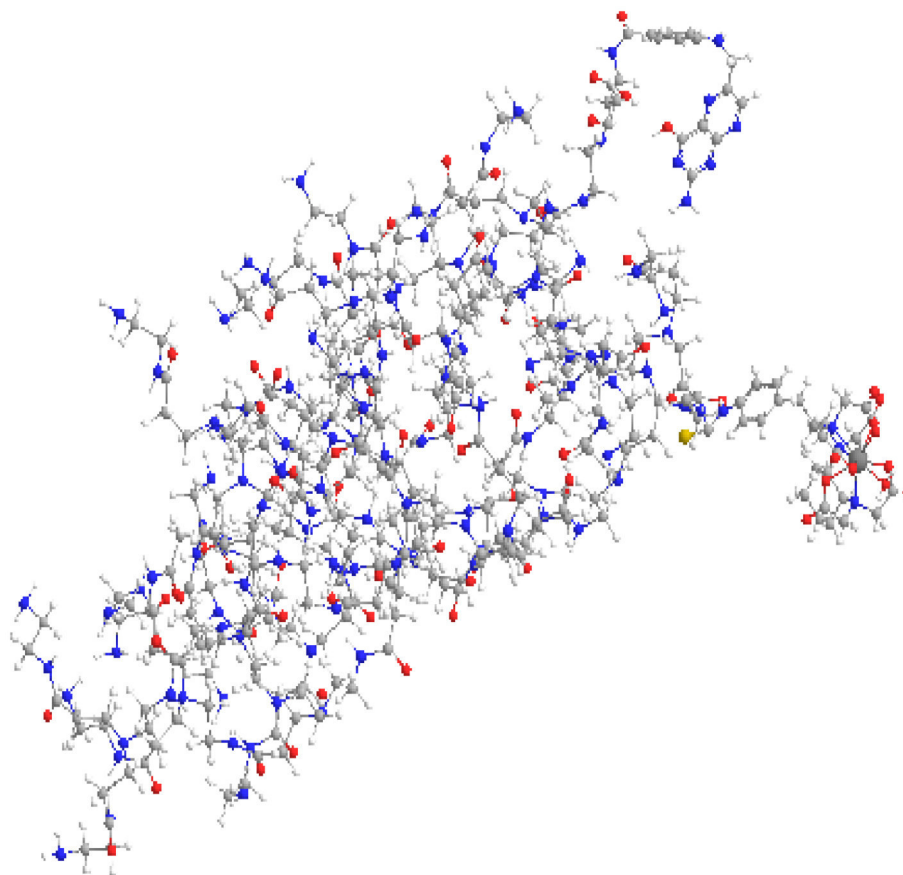
Pada kondisi vakum dan berair pada suhu 25°C terlihat jarak antar atom lebih pendek atau terjadi pengerutan, sedangkan pada suhu 37°C jaraknya relatif lebih panjang atau terjadi pengembangan. Hal ini disebabkan oleh semakin tingginya suhu akan membuat jarak antar atomnya menjadi lebih regang.

### Trayektori Senyawa

Senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat dalam keadaan vakum pada suhu 25 °C dan 37 °C

Data yang diperoleh dari hasil molekular dinamik senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat pada kondisi vakum suhu 25 °C dan 37 °C dibuat menjadi suatu trayektori seperti yang dapat dilihat pada Gambar 3.

Lamanya waktu simulasi yang digunakan yaitu 20 ps. Pada kondisi vakum suhu 25 °C rentang waktu 0 – 3,090 ps terjadi peningkatan energi yang cukup signifikan baik energi total maupun energi potensial. Energi yang dihasilkan mengalami peningkatan yang diiringi dengan pemanasan (peningkatan suhu). Hal ini dikarenakan struktur bergerak untuk mencapai kesetimbangan. Untuk memperoleh energi yang setimbang maka molekul akan mengalami pendinginan (pada molekul dengan energi yang tinggi) atau pemanasan (pada molekul dengan energi yang rendah), sehingga diperoleh molekul dengan energi yang setimbang. Sedangkan, pada waktu 3,220 ps baik energi potensial maupun energi total mulai terjadi kestabilan energi yang cukup signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan nilai energi total dan energi potensial yang cenderung konstan.

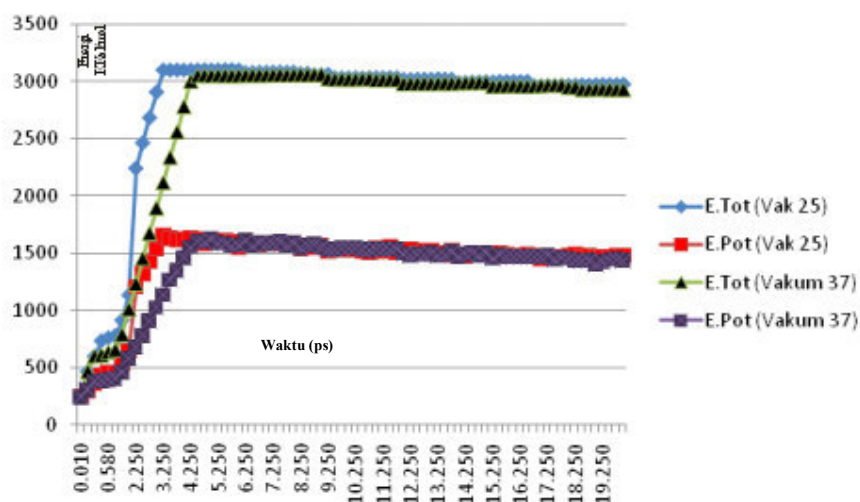
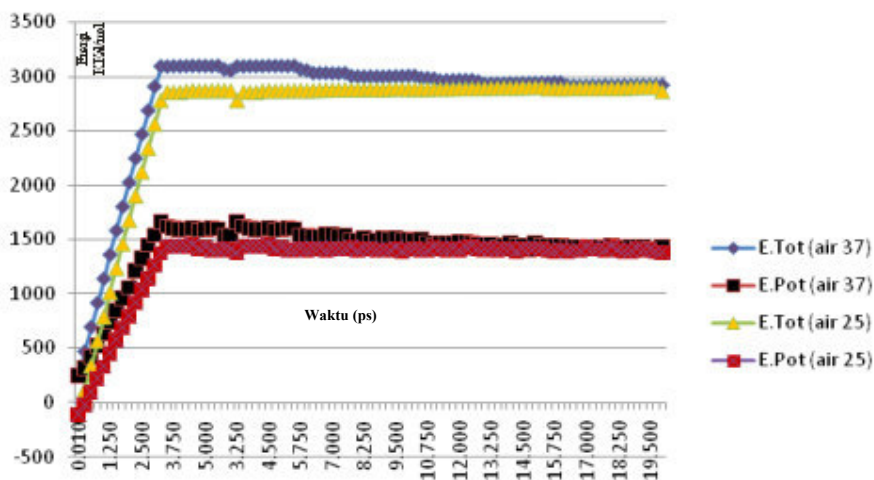


**Gambar 2.** Senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi dengan Ho(III)DTPA dan asam folat.

Keterangan: ● = atom H ; ● = atom C ; ● = atom O ; ● = atom S ; ● = atom Ho ; ● = atom N.

**Tabel 1.** Energi Sterik Senyawa PAMAM G3 Terkonjugasi Ho(III)-CHX-A'-DTPA dan Asam Folat

| Energi<br>(kkal/mol) | Kondisi Vakum    |                  | Kondisi Berair   |                  |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      | 25 °C            | 37 °C            | 25 °C            | 37 °C            |
| Regang               | 66,2404          | 66,2348          | 67,4373          | 67,4340          |
| Tekuk                | 387,9679         | 387,9765         | 380,7530         | 380,7504         |
| Regang - tekuk       | 11,8768          | 11,8795          | 11,7070          | 11,7103          |
| Torsi                | 1320,6437        | 1320,6447        | 1338,1087        | 1338,1147        |
| Non-1,4 VDW          | -394,2267        | -394,2291        | -394,3469        | -394,3473        |
| 1,4 VDW              | 381,6163         | 381,6171         | 383,7113         | 383,7101         |
| Dipol                | 38,5627          | 38,5627          | 39,2637          | 39,2643          |
| <b>Energi Total</b>  | <b>1812,6812</b> | <b>1812,6862</b> | <b>1826,6343</b> | <b>1826,6365</b> |

**Gambar 3.** Energi total, energi potensial dari senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat dalam keadaan vakum pada suhu 25 °C dan 37 °C.**Gambar 4.** Energi total, energi potensial dari senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat dalam keadaan berair pada suhu 25 °C dan 37 °C.

### Senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat dalam keadaan berair pada suhu 25 °C dan 37 °C

Pada kondisi berair suhu 25 °C rentang waktu 0 – 2,600 ps terjadi peningkatan energi yang cukup signifikan baik energi total maupun energi potensial. Ini dikarenakan karena sistem terjadi proses *heating* (pemanasan), sehingga struktur bergerak untuk mencapai keadaan stabilnya. Sedangkan, pada waktu 3,210 ps mulai terjadi kestabilan energi total dan energi potensial yang cukup signifikan. Ini mungkin disebabkan senyawa telah mulai menemukan konformasi geometri yang ideal, yang ditandai dengan kestabilan nilai energi potensial dan energi totalnya (Gambar 4).

Pada kondisi berair suhu 37 °C rentang waktu 0 – 2,820 ps terjadi peningkatan energi total dan energi potensial yang cukup signifikan. Sedangkan, pada waktu 3,340 ps mulai terjadi kestabilan energi total dan energi potensial yang cukup signifikan.

### Kesimpulan

Dari hasil percobaan yang diperoleh kesimpulan bahwa model molekul senyawa dendrimer PAMAM G3 yang terkonjugasi dengan Ho(III)DTPA dan asam folat. Hasil percobaan juga menunjukkan bahwa studi dinamika molekular pada kondisi vakum dan berair pada suhu 25 °C dan 37 °C didapatkan struktur senyawa dendrimer PAMAM G3 terkonjugasi Ho(III)DTPA dan asam folat lebih stabil pada suhu 25°C dalam kondisi berair.

### Daftar Pustaka

Aime S, Dastru W, Crich SG, Gianolino E, Mainero V, 2002, Biopolimers (Peptida Science), Innovative Magnetic Resonance Imaging Diagnostic Agents Based on Paramagnetic Gd(III) Complexes, Biopolymers 66(6): 419-28.

Botrill M, Kwok L, Long NJ, 2006, Lanthanide in Magnetic Resonance Imaging, Chem. Soc. Rev. 35: 557-571.

Burkert U, Allinger NL, 1982, Molecular Mechanics, American Chemical Society, Washington DC.

Carolyn LW, 2011, Engineering Tumor-Targetted Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimers for Improved Penetration and Cellular Delivery of Short-Interfering RNA (siRNA) through Solid Tumors, The State University of New Jersey.

Chandrasekar D, Sistla R, Ahmad FJ, Khar RK, Diwan PV, 2007, Folate Coupled Poly-(Ethyleneglycol) Conjugates of Anionic Poly-(Amidoamine) Dendrimer For Inflammatory Tissue Specific Drug Delivery, J. Biomed. Mater. Res. A, 82A(1): 92-103.

Costa Jr, Nivan B, Freire RO, Rocha GB, Simas AM, 2005, Sparkle/AM1 Modeling of Holmium (III) Complexes, Polyhedron, 24: 3046-3051.

Cundari TR., 1995, Computer-Aided Design of Metallopharmaceuticals: A Molecular Mechanics Force Fields for Gadolinium Complexes, Inorg. Chem. 34, 5989-5999.

Foresman JB, Frisch A, 1996, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second edition, Gaussian, Inc. Pittsburgh.

Gunsteren WF, Berendsen HJC, 1990, Computer Simulation of Molecular Dynamics Methodology Applications and Perspective in Chemistry, Angewandte Chemie International Edition in English, 22: 992-1023.

Haile JM, 1992, Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods, John Wiley and Sons, Inc. New York.

Hermanson GT, 2008, second edition, Bioconjugate Techniques, Pierce Biotechnology, Thermo Fisher Scientific, Rockford, Illinois, USA.

Kim YI, 2004. Will Mandatory Folic Acid Fortification Prevent or Promote Cancer, Am. J. Clin Nutr. 80: 1123-8.

Kubiak R, Janczak J, 2010, Structural and spectroscopic characterisation of the holmium double-decker partially oxidised and bi-radical phthalocyanine complexes with iodine, Inorganica Chimica Acta 363: 2461-2466.

Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H, 2008, Dendrimer-Based Contrast Agents for Molecular Imaging, Molecular Imaging Program, National Cancer Institute, 1180-1186.

Peterson J, Ebber A, Allikmaa V, Lopp M, 2001, Synthesis and CZE Analysis of PAMAM Dendrimers with an Ethylenediamine Core, Pro. Estonian Acad. Sci. Chem. 50(3): 156-166.

Pranowo HD, 2001, Pengantar Kimia Komputasi. Austrian – Indonesian Centre for Computational

Chemistry (AIC), Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Russell DL, 2004, Dendrimer-Based Chemistry Offers Challenging Alternative, <http://www.pwtinc.com/RusselDWRArticle.htm>.

Sajja HK, East MP, Mao H, Wang YA, Nie S, Yang L, 2009, Development of Multifunctional Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Noninvasive Imaging of Therapeutic Effect, *Curr. Drug Discov. Technol.* 6(1): 43-51.

Stephens EM, Reid MF, Richardson FS, 1984, Model Calculations for the Intensity Parameters of Nine-Coordinate Neodymium(III) and Holmium(III) Complexes of Trigonal Symmetry, *Inorganic Chemistry* 23(26), doi: 10.1021/ic00194a041.

Touzani R, 2011, Dendrons, Dendrimers New Materials for Environmental and Science Applications, *J. Mater. Environ. Sci.* 2(3): 201-214.

Yanuar A, 2006, Bidang Biologi, Pangan, dan Kesehatan. Aplikasi Dendrimer Untuk Pengobatan Kanker, [http:// www.beritaiptek.com](http://www.beritaiptek.com).

Young DC, 2001, Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Technoque to Real-World problems. John Wiley and Sons, Inc. New York.