

Pemodelan dan Simulasi untuk Rancangan Polimer Tercetak Molekul Brazilein dengan Asam Metakrilat sebagai Monomer Fungsional

MODELING AND SIMULATION TO DESIGN MOLECULAR-IMPRINTED-POLYMER OF BRAZILEIN WITH METHACRYLIC ACID AS FUNCTIONAL MONOMER

Faqih Abdurrahman, Iqmal Tahir*, dan Mokhammad Fajar Pradipta

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281.

*Penulis korespondensi. Tel : 08999411449. Email : iqmal@ugm.ac.id

Abstrak

Penelitian mengenai rancangan sintesis polimer tercetak molekul brazilein dengan metode komputasi menggunakan pemodelan dan simulasi dinamika molekular telah dilakukan. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui rasio optimum brazilein:asam metakrilat serta mempelajari dinamika ikatan hidrogen yang terjadi selama proses sintesis. Kajian pemodelan menggunakan perhitungan mekanika kuantum DFT/B3LYP dengan basis set 6-31G(d) sedangkan simulasi dinamika molekular menggunakan AMBER. Hasil perhitungan mekanika kuantum kompleks brazilein dengan asam metakrilat menunjukkan rasio optimum kompleks adalah 1:4 dengan energi interaksi sebesar -47,247 kkal/mol. Hasil simulasi dinamika molekular menunjukkan interaksi efektif hanya terjadi pada 3 asam metakrilat dengan nilai persen okupansi ikatan hidrogen tertinggi sebesar 44,30% pada jarak 2,835 Å dan sudut ikat 32,05°. Dari perbandingan hasil kedua metode komputasi, rasio optimum yang direkomendasikan untuk sintesis adalah 1:3 (brazilein:asam metakrilat).

Kata kunci: brazilein, pemodelan, polimer tercetak secara molekular, simulasi dinamika molekular, teori fungsi kerapatan

Abstract

Research on design of molecular-imprinted polymer of brazilein using modeling and molecular dynamic simulation has been conducted. This research were aimed to decide the optimum ratio of brazilein:methacrylic acid and to study the formation of hydrogen bond that occurred during synthesis process. The study on modeling performed by quantum mechanical calculation of DFT/B3LYP (6-31G(d)) and molecular dynamic simulation using AMBER. The results of quantum mechanical calculation of brazilein and methacrylic acid complex showed that the optimum ratio of complex was 1:4 with interaction energy of -47.247 kcal/mol. However, the result of molecular dynamic simulation revealed that effective interaction only occurred in three methacrylic acid with the highest occupancy value of 44.30% at distance of 2.835 Å and angle bond of 32.05°. In conclusion, from the comparison of both results, the recommended ratio for further experimental synthesis was 1:3 (brazilein:methacrylic acid).

Keywords: brazilein, density functional theory, modeling, molecular dynamic simulation, molecular-imprinted polymer

1. Pendahuluan

Brazilein adalah senyawa alam yang terkandung di dalam tanaman *Caesalpinia sappan* L. dan merupakan hasil oksidasi dari senyawa brazilein. Brazilein memiliki warna merah dan biasa digunakan sebagai pewarna alami (Nirmal dkk., 2015). Brazilein memiliki

aktivitas farmakologi yaitu memperkuat sistem pernafasan, mengendalikan sistem imun berbahaya, melindungi sistem saraf pusat dan perifer, meningkatkan kontraksi otot polos, menurunkan sintesis melanin, menurunkan aktivitas virus influenza dalam tubuh, dan sebagai antioksidan (Zhao dkk., 2014). Selain itu, brazilein juga berpotensi sebagai obat kanker kulit (Handayani dkk., 2016) dan kanker payudara (Hsieh dkk., 2013).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengekstraksi brazilein adalah *Molecular Imprinting Solid Phase Extraction* (MISPE). Kelebihan metode MISPE adalah selektivitas yang tinggi, mudah dalam proses preparasi, konsentrasi hasil ekstraksi yang tinggi (Yi dkk., 2013), efisien dalam proses ekstraksi, cepat dan efektif dalam proses preparasi (Khan dkk., 2016), stabil dalam berbagai kondisi, karakteristik ekstraksi yang lebih baik, dan retensi yang lebih baik (Olcer dkk., 2017). MISPE pada brazilein menggunakan polimer tercetak molekular (*Molecularly Imprinted Polymer*, MIP) yang spesifik pada molekul brazilein. MIP adalah polimer yang didesain memiliki rongga spesifik terhadap molekul target. Proses sintesis MIP membutuhkan optimasi pada pemilihan monomer fungsional dan pelarut yang tepat (Urraca, dkk., 2008) serta rasio molekul pencetak-monomer fungsional yang benar (Tahir dkk., 2012) untuk mendapatkan selektivitas dan afinitas yang tinggi. Metode terbaik untuk mengoptimasi sintesis MIP adalah dengan menggunakan pendekatan komputasi karena perhitungannya mudah, biaya yang lebih murah, waktu pengerjaan yang singkat, aman untuk kesehatan (beberapa pelarut bersifat karsinogenik), tidak ada limbah yang terbuang, dan dapat mengoptimalkan banyak variabel secara langsung (Riahi dkk., 2009; Pardeshi dkk., 2012).

Riahi dkk. (2009), Sole dkk. (2009), Huang dan Zhu (2015), Wojnarowicz dkk. (2016), Wungu dkk. (2017), dan Widayani dkk. (2017) telah berhasil menggunakan metode perhitungan mekanika kuantum DFT untuk mengoptimasi sintesis MIP. Penggunaan metode ini berdasarkan pada pertimbangan bahwa pembentukan rongga dalam MIP adalah faktor kunci dari sintesis MIP. Kekurangan metode ini hanya melibatkan interaksi sederhana antara molekul pencetak dengan monomer fungsional padahal terdapat komponen lain dalam sintesis MIP seperti monomer taut silang atau pelarut yang dapat mempengaruhi pembentukan rongga. Chianella dkk. (2002), Turner dkk. (2004), Wei dkk. (2007), Karlsson dkk. (2009), Luo dkk. (2014), Kong dkk. (2016) dan Prasetyo dkk. (2016) telah berhasil menggunakan metode simulasi dinamika molekular untuk mengoptimasi sintesis MIP. Penggunaan metode ini didasarkan pada pertimbangan bahwa sintesis MIP berlangsung secara mandiri (*self-assembly*) akibat interaksi komponen-komponen penyusun MIP dalam sistem simulasi tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasio optimum molekul pencetak dengan monomer fungsional dalam sintesis MIP brazilein dan melihat dinamika ikatan hidrogen yang terjadi selama simulasi.

2. Metode Penelitian

2.1 Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur molekul-molekul dari molekul pencetak brazilein, monomer fungsional asam metakrilat, monomer taut silang etilen glikol dimetakrilat, inisiator 2,2'-azobis(isobutironitril), dan pelarut kloroform. Seluruh molekul didapatkan dari *database* molekul Chemspider (<http://www.chemspider.com/>). Penelitian pemodelan molekul dilakukan dengan komputer berspesifikasi prosesor Intel® Core™ i5-2435U CPU 2 core @2.30 GHz, memori RAM DDR3 4GB, dan sistem operasi Windows 10 Education. Penelitian simulasi dinamika molekular dilakukan di Laboratorium Kimia Komputasi (AIC) UGM dengan komputer

berspesifikasi prosesor Intel® Core™ 2 Quad CPU Q8200 4 core @2.33 GHz, memori RAM DDR3 4GB, dan sistem operasi openSUSE 13.4. Proses perhitungan teori fungsi kerapatan dikerjakan pada program Gaussian 09, GaussView 5.08, dan Hyperchem. Simulasi dinamika molekular dikerjakan pada program AMBER 14. Hasil dari simulasi ini ditampilkan dengan program VMD (Visual Molecular Dynamics), USCF Chimera, dan Grace.

2.2 Prosedur penelitian

Penelitian ini dimulai dari optimasi geometri komponen MIP menggunakan perhitungan DFT/B3LYP *basis set* 6-31G(d) dan solvasi CPCM kloroform untuk mengetahui prediksi situs aktif ikatan hidrogen dalam molekul brazilein dan asam metakrilat. Setelah itu, molekul brazilein dan asam metakrilat dimodelkan dengan rasio 1:1 (brazilein:asam metakrilat) untuk setiap situs aktifnya kemudian energi molekul brazilein dan energi molekul asam metakrilat dihitung terpisah. Energi interkasi dihitung dengan mengurangi energi kompleks dengan energi brazilein dan asam metakrilat. Prosedur ini diulang untuk rasio 1:2, 1:3, 1:4, dan 1:5 (brazilein:asam metakrilat). Hasil pemodelan kemudian diteliti lebih lanjut dengan simulasi dinamika molekular. Dalam simulasi dinamik molekular, komponen MIP dimasukkan ke kotak simulasi berbentuk kubus berukuran $70 \times 70 \times 70 \text{ \AA}$ dengan jumlah 10 molekul brazilein, 80 molekul asam metakrilat, 200 molekul etilen glikol dimetakrilat, 2 molekul 2,2'-azobis(isobutironitril), dan molekul kloroform. Simulasi dilakukan dengan medan gaya GAFF dan FF14SB dengan kotak simulasi diminimisasi menggunakan algoritma *steepest-descent* dan algoritma *conjugate gradient* kemudian dipanaskan sampai 298,15 K dan diekilibrasi dengan tekanan 1 bar dan temperatur 298,15 K menggunakan dinamika Langevin. Pengambilan data simulasi menggunakan ensemble NVT selama 5 ns.

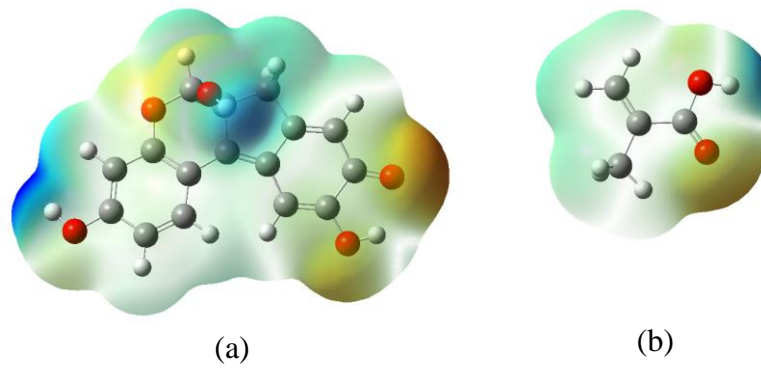
2.3 Analisis data simulasi

Analisis data simulasi menggunakan persentase okupansi ikatan hidrogen antara molekul pencetak-monomer fungsional diperoleh dari hasil analisis. Selain itu, digunakan juga perhitungan grafik ikatan hidrogen dengan program VMD. Untuk menginvestigasi ikatan hidrogen dari interaksi antara molekul pencetak brazilein dan monomer asam metakrilat selama waktu simulasi diatur pada jarak dan sudut *cut off*-nya berturut-turut sebesar 3,0 Å dan 60°.

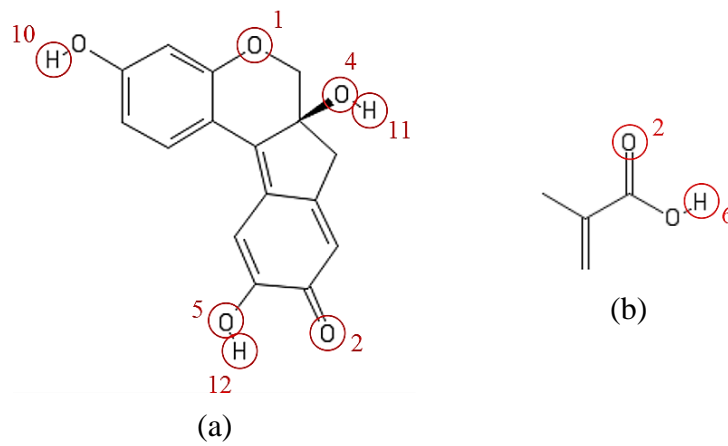
3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Prediksi situs aktif ikatan hidrogen.

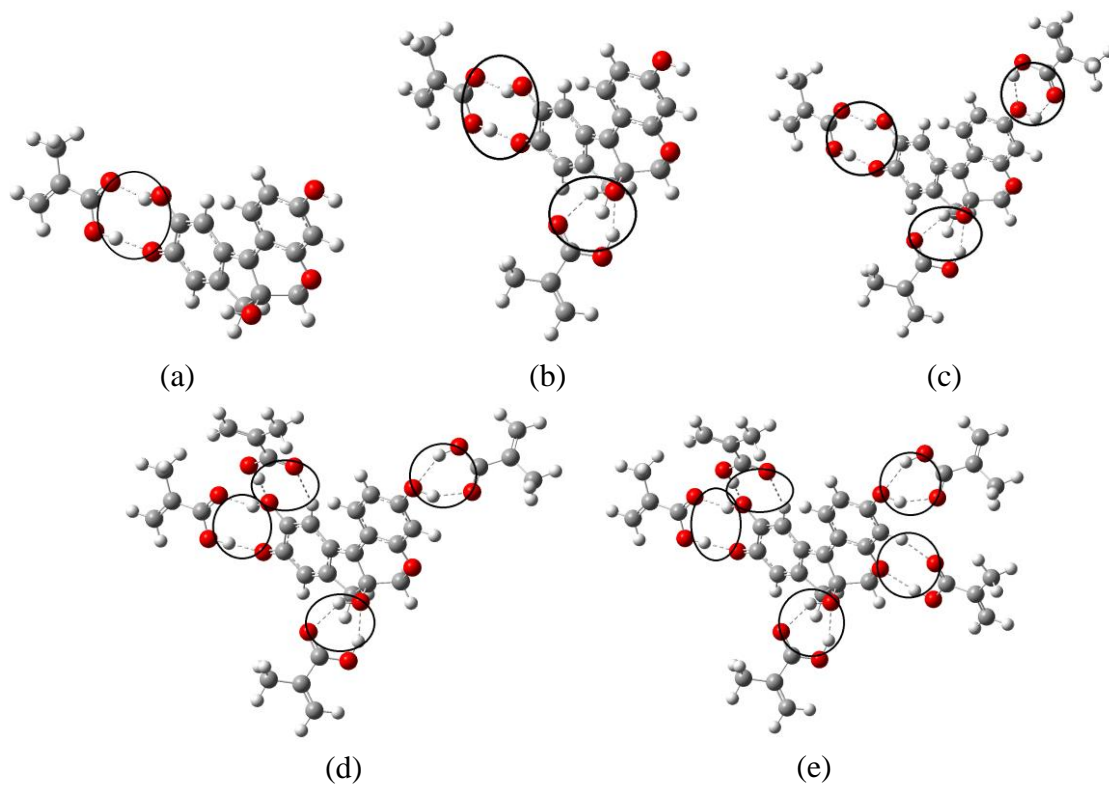
Proses optimasi molekul brazilein dan asam metakrilat menghasilkan peta potensial elektrostatik yang disajikan pada Gambar 1. Distribusi energi elektrostatik setiap atom dalam molekul terlihat dengan berdasarkan elektronegativitas dari atom pada molekul brazilein. Peta distribusi tersebut dapat digunakan untuk memprediksi situs aktif brazilein dan asam metakrilat yang dapat membentuk ikatan hidrogen di antara keduanya (Amrullah, 2017). Prediksi ini menghasilkan situs-situs aktif pada brazilein yaitu H10, H11, H12, O1, O2, O4, dan O5. Gambaran prediksi ini disajikan pada Gambar 2 yang ditunjukkan pada atom-atom dalam lingkaran pada struktur brazilein dan asam metakrilat.



Gambar 1. Peta distribusi elektrostatis (a) brazilin dan (b) asam metakrilat



Gambar 2. Prediksi situs aktif (a) brazilin dan (b) asam metakrilat



Gambar 3 Kompleks brazilin-asam metakrilat rasio (a) 1:1, (b) 1:2, (c) 1:3, (d) 1:4, dan (e) 1:5

3.2 Pemodelan kompleks brazilein-asam metakrilat.

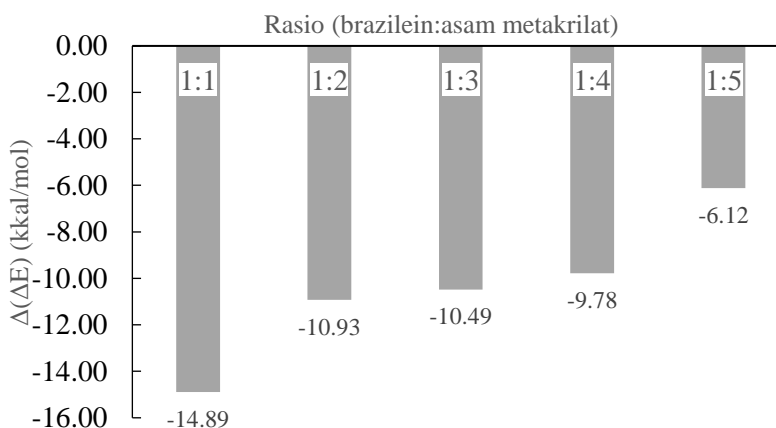
Pada proses penyusunan model kompleks brazilein-asam metakrilat, jarak keduanya diatur pada jarak $\pm 1,9 \text{ \AA}$ dengan orientasi asam metakrilat menjauhi molekul brazilein. Orientasi asam metakrilat pada rasio 1:1 digunakan sebagai orientasi asam metakrilat pada rasio-rasio selanjutnya. Model kompleks setiap kombinasi rasio mol brazilein:asam metakrilat untuk 1:1 sampai 1:5 disajikan pada Gambar 3.

Energi interaksi (ΔE) setiap rasio ditunjukkan pada Tabel 1. Dari data tersebut, dapat dilihat bahwa nilai ΔE semakin meningkat seiring naiknya rasio kompleks. Hal ini karena jumlah monomer fungsional yang semakin banyak akan meningkatkan jumlah interaksi dalam kompleks sehingga nilai ΔE yang merupakan representasi dari interaksi kompleks akan ikut meningkat. Oleh karenanya, penggunaan parameter energi interaksi secara langsung tidak dapat digunakan untuk menentukan rasio optimum sehingga membutuhkan pengolahan lebih lanjut.

Tabel 1. Hasil perhitungan energi interaksi kompleks brazilein-asam metakrilat

Rasio	$E_{kompleks}$ (kkal/mol)	$E_{brazilein}$ (kkal/mol)	$\sum E_{asam\ metakrilat}$ (kkal/mol)	ΔE (kkal/mol)
1:1	-815.468,72	-623.132,34	-192.321,48	-14,89
1:2	-1.007.801,17	-623.132,03	-384.643,32	-25,82
1:3	-1.200.133,20	-623.131,75	-576.965,14	-36,31
1:4	-1.392.464,52	-623.131,22	-769.287,21	-46,09
1:5	-1.584.792,97	-623.131,06	-961.609,70	-52,21

Tahir dkk. (2012), Saputra (2014), dan Wiratama (2016) menggunakan parameter energi interaksi efektif, $\Delta(\Delta E)$, untuk menentukan rasio optimum brazilein-asam metakrilat. Nilai $\Delta(\Delta E)$ menunjukkan nilai energi interaksi satu asam metakrilat dengan brazilein pada setiap kenaikan jumlah asam metakrilat. Dari nilai $\Delta(\Delta E)$ pada Gambar 4, dapat dilihat bahwa rasio 1:1 adalah yang terstabil. Hal ini karena adanya kontribusi gugus karboksilat yang sesuai dengan gugus karboksilat pada asam metakrilat. Ketika asam metakrilat lain ditambahkan pada rasio 1:2 sampai rasio 1:4, nilai $\Delta(\Delta E)$ perlahan naik secara stabil. Ini menunjukkan bahwa penambahan asam metakrilat dalam kompleks tidak terlalu berpengaruh pada interaksi asam metakrilat tersebut dengan situs aktif brazilein. Pada rasio 1:5, terjadi kenaikan tajam yang menandakan bahwa interaksi asam metakrilat tersebut dengan brazilein tidak cukup stabil untuk melawan keberadaan asam metakrilat lain dalam kompleks.



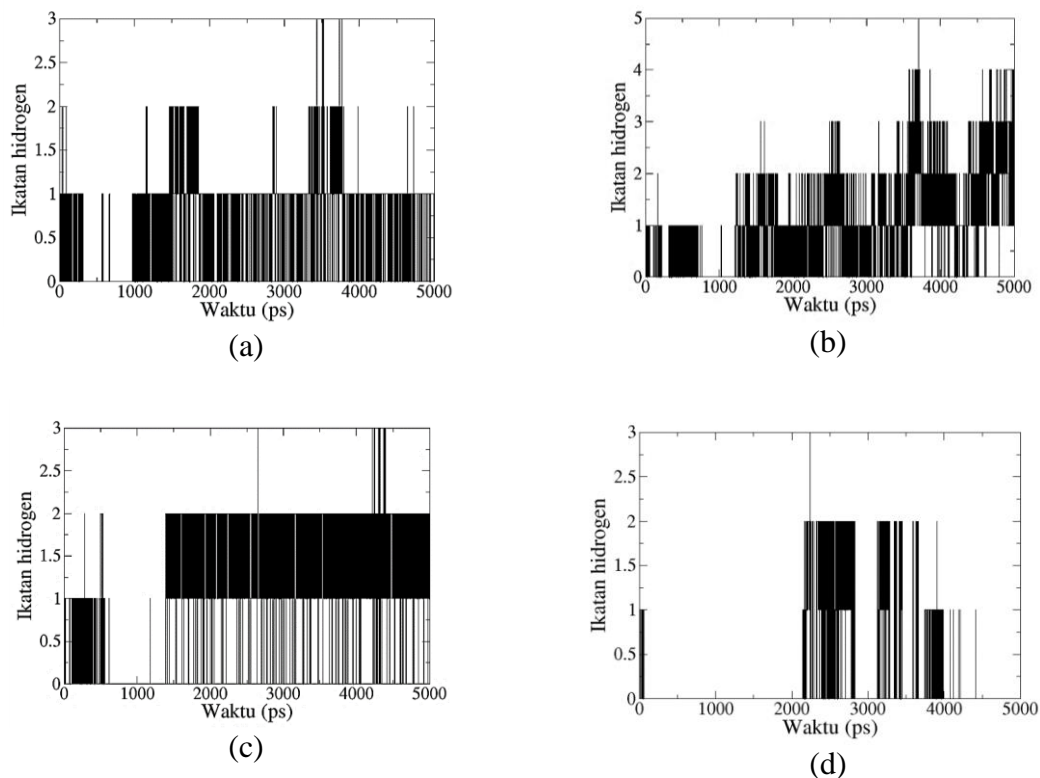
Gambar 4. Grafik nilai $\Delta(\Delta E)$ dari pemodelan kompleks brazilein-asam metakrilat

3.3 Simulasi Dinamika Molekular

Simulasi dinamika molekular menggunakan rasio 1:8:20 untuk komponen MIP (brazilein:asam metakrilat:etilen glikol dimetakrilat) dengan pelarut kloroform. Salah satu hasil simulasi adalah persentase okupansi ikatan hidrogen yang menunjukkan dinamika ikatan hidrogen selama simulasi. Tabel 2 menunjukkan persentase okupansi hasil simulasi. Dari hasil tersebut, interaksi yang instens (>30,00%) terjadi pada situs aktif H10, H11, H12, dan O2 sedangkan pada situs aktif O4 dan O5, intensitas yang terjadi tidak instens (<10,00%). Intensitas yang rendah ini karena situs aktif O4 mengalami persaingan dengan situs aktif H11 yang bersebelahan sedangkan situs aktif O5 terletak diantara gugus karboksilat dan gugus benzen yang membuat asam metakrilat sulit mengaksesnya. Intensitas ini semakin diperjelas dengan grafik ikatan hidrogen untuk setiap residu brazilein yang berinteraksi (Gambar 5). Asam metakrilat yang berinteraksi dengan residu 2 brazilein mengalami persaingan sehingga grafik yang terbentuk menunjukkan variasi jumlah ikatan hidrogen selama simulasi sedangkan pada residu brazilein 3 dan 6, asam metakrilat yang berinteraksi tidak mengalami persaingan sehingga jumlah ikatan hidrogen cenderung stabil.

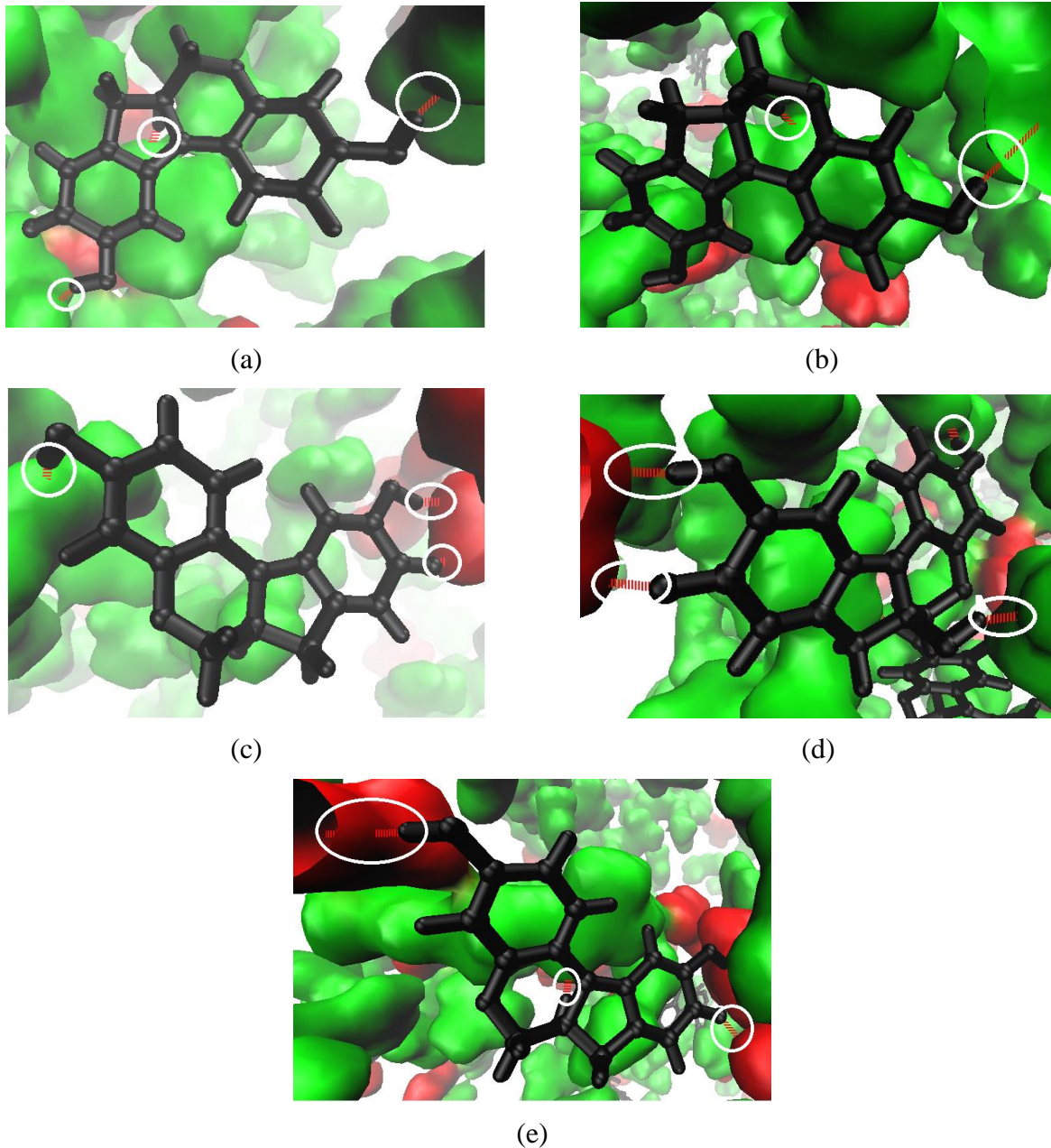
Tabel 2. Persentase okupansi hasil simulasi

Pasangan Atom	Okupansi (%)	Jarak (Å)	Sudut Ikat (°)	Keterangan
H10-O2	39,97	2,803	36,24	residu brazilein 3 dengan residu asam metakrilat 58
H11-O2	30,83	2,796	49,39	residu brazilein 2 dengan residu asam metakrilat 11
H12-O2	39,25	2,835	42,51	residu brazilein 6 dengan residu asam metakrilat 60
O2-H6	44,30	2,835	32,05	residu brazilein 6 dengan residu asam metakrilat 60
O4-H6 ^d	5,48	2,842	61,26	residu brazilein 2 dengan residu asam metakrilat 22
O5-H6 ^e	0,60	2,686	78,70	residu brazilein 7 dengan residu asam metakrilat 34



Gambar 5. Grafik ikatan hidrogen residu (a) 3, (b) 2, (c) 6, dan (d) 7 brazilein dengan asam metakrilat

Visualisasi selama simulasi direkam setiap nanodetik. Hasil perekaman menunjukkan asam metakrilat dan etilen glikol dimetakrilat membentuk rongga yang berisi brazilein. Pembentukan rongga ini melibatkan pengikatan dan pemutusan ikatan hidrogen brazilein disebabkan oleh pergerakan molekul yang terjadi terus menerus selama simulasi. Molekul asam metakrilat digambarkan dengan warna merah dan molekul etilen glikol dimetakrilat digambarkan dengan warna hijau.



Gambar 6. Dinamika sistem simulasi pada (a) 1, (b) 2, (c) 3, (d) 4, dan (e) 5 ns.

4. Kesimpulan

Dari metode pemodelan dengan perhitungan mekanika kuantum DFT menunjukkan rasio optimum sintesis MIP brazilein sebesar 1:4 sedangkan metode simulasi menunjukkan rasio optimum sintesis MIP brazilein sebesar 1:3. Perbandingan kedua metode ini menghasilkan rekomendasi rasio optimum pada sintesis MIP brazilein sebesar 1:3 karena

rasio ini menunjukkan asam metakrilat dapat mengakses situs aktif brazilein kemudian berikatan stabil dengannya. Rasio ini memiliki energi interaksi sebesar -36,31 kkal/mol dan persentase okupansi ikatan hidrogen tertinggi sebesar 44,30% pada jarak 2,835 Å dan sudut ikat 32,05°.

Daftar Pustaka

- Amrullah, A., 2017, Simulasi Dinamika Molekular Untuk Rancangan Polimer Tercetak Molekul Senyawa Kuersetin, *Skripsi*, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Chianella, I., Lotierzo, M., Piletsky, S.A., Tothill, I.E., Chen, B., Karim, K., and Turner, A.P.F., 2002, Rational Design of a Polymer Specific for Microcystin-LR Using a Computational Approach, *Anal. Chem.*, 74(6), 1288-1293.
- Handayani, S., Susidarti, R.A., Udin, Z., Meiyanto, E., and Jenie, R.I., 2016, Brazilein in Combination with Cisplatin Inhibit Proliferation and Migration on Highly Metastatic Cancer Cells, 4T1, *Indones. J. Biotechnol.*, 21(1), 38-47.
- Hsieh, C., Tsai, P., Chu, C., Chang, F., Chang, L., Wu, Y., and Lin, S., 2013, Brazilein Suppresses Migration and Invasion of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells, *Chem. Biol. Interact.*, 204, 105–115.
- Huang, Y., and Zhu, Q., 2015, Computational Modeling and Theoretical Calculations on the Interactions between Spermidine and Functional Monomer (Methacrylic Acid) in a Molecularly Imprinted Polymer, *J. Chem.*, 216983, 1-9.
- Karlsson, B.C.G., O'Mahony, J., Karlsson, J.G., Bengtsson, H., Eriksson, L.A., and Nicholls, I.A., 2009, Structure and Dynamics of Monomer-Molekul pencetake Complexation: An Explanation for Molecularly Imprinted Polymer Recognition Site Heterogeneity, *J. Am. Chem. Soc.*, 131(37), 13297-13304.
- Khan, S., Bhatia, T., Trivedi, P., Satyanarayana, G.N.V., Mandrah, K., Saxena, P.N., Mudiam, M.K.R., and Roy, S.K., 2016, Selective Solid-Phase Extraction using Molecularly Imprinted Polymer as A Sorbent for the Analysis of Fenarimol in Food Samples, *Food Chem.*, 199, 870-875.
- Kong, Y., Wang, N., Ni, X., Yu, Q., Liu, H., Huang, W., and Xu, W., 2016, Molecular Dynamics Simulations of Molecularly Imprinted Polymer Approaches to the Preparation of Selective Materials to Remove Norfloxacin, *J. Appl. Polym. Sci.*, 133(1), 1-11.
- Luo, D., Zhaob, Z., Zhanga, L., Wang, Q., and Wang, J., 2014, On the Structure of Molecularly Imprinted Polymers by Modifying Charge on Functional Groups through Molecular Dynamics Simulations, *Mol. Simul.*, 40(6), 431-438.
- Nirmal, N.P., Rajput, M.S., Prasad, R.G.S.V., and Ahmad, M., 2015. Brazilin from Caesalpinia sappan Heartwood and Its Pharmacological Activities: A Review, *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 8(6): 421–430.
- Olcer, Y.A., Demirkurt, M., Demirb, M.M., and Eroglu, A.E., 2017, Development of Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) as A Solid-Phase Extraction (SPE) Sorbent for the Determination of Ibuprofen in Water, *RSC Adv.*, 7, 31441-31447.
- Pardeshi, S., Patrikar, R., Dhodapkar, R., and Kumar, A., 2012, Validation of Computational Approach to Study Monomer Selectivity toward the Molekul pencetake Gallic Acid for Rational Molecularly Imprinted Polymer Design, *J. Mol. Model.*, 18(11), 4797-4810.
- Prasetyo, N., Tahir, I., Sudiono, S., and Setiaji, B., 2016, Computational Studies on Prepolymerization of Selective Molecular Imprinted Polymer Based on Caffeine, *Proceeding, The 5th International Conference of the Indonesian Chemical Society*, 30-31 Agustus 2016, Samarinda.
- Riahi, S., Edris-Tabrizi, F., Javanbakht, M., Ganjali, M.R., and Norouzi, P., 2009, A Computational Approach to Studying Monomer Selectivity towards the Molekul pencetake in An Imprinted Polymer, *J. Mol. Model.*, 15(7), 829-836.

- Saputra, A., 2014, Aplikasi Metode DFT dan Simulasi Dinamika Molekular pada Kajian Interaksi Monomer Fungsional untuk Desain Polimer Tercetak R(+)-kationon, *Tesis*, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sole, R.F., Lazzoi, M.R., Arnone, M., Sala, F.D., Cannoletta, D., and Vasapollo, G., 2009, Experimental and Computational Studies on Non-Covalent Imprinted Microspheres as Recognition System for Nicotinamide Molecules, *Molecules*, 14, 2632-2649.
- Tahir, I., Ahmad, M.N., Islam, A.K.M.S., and Arbain, D., 2012, Molecular Modeling and Experimental Study on The Interaction Between Quercetin and Methacrylic Acid, *Proceeding, The 2nd International Malaysia-Ireland Joint Symposium on Engineering, Science and Business (IMiEJS 2012)*, Kangar.
- Turner, N.W., Piletskaa, E.V., Karima, K., Whitcombe, M., Malechaa, M., Magana, N., Baggianic, C., and Piletskya, S.A., 2004, Effect of the Solvent on Recognition Properties of Molecularly Imprinted Polymer Specific for Ochratoxin A, *Biosens. Bioelectron.*, 20, 1060–1067.
- Urraca, J.L., Carbajo, M.C., Torralvo, M.J., Gonzalez-Vazquez, J., Orellana, G., and Moreno-Bondi, M.C., 2008, Effect of the Molekul pencetakes and Functional Monomer on the Textural Properties of Molecularly Imprinted Polymer, *Biosens. Bioelectron.*, 24, 155–161.
- Wei, S., Jakusch, M., and Mizaikoff, B., 2007, Investigating the mechanisms of 17 β -Estradiol Imprinting by Computational Prediction and Spectroscopic Analysis, *Anal. Bioanal. Chem.*, 389, 423–431.
- Widayani, W., Wungu, T.D.K., Marsha, S.E., and Suprijadi, S., 2017, Study of Target Recognition of MAA-based Molecularly Imprinted Polymer (MIP) Using Density Functional Theory (DFT) Computation on the Interaction of Methacrylic Acid (MAA)-D-Glucose, *J. Polym. Biopolym. Phys. Chem.*, 5(1), 10-12.
- Wiratama, A.D., 2016, Pemodelan Molekul Berdasarkan Metoda Perhitungan Semiempirik AM1 untuk Sintesis Polimer Tercetak Molekul Asam Kafeat, *Skripsi*, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Wojnarowicz, A., Sharma, P.S., Sosnowska, M., Lisowski, W., Huynh, T.P., Pszona, M., Borowicz, P., D'Souza, F., and Kutnera, W., 2016, An Electropolymerized Molecularly Imprinted Polymer for Selective Carnosine Sensing with Impedimetric Capacity, *J. Mater. Chem. B*, 4(6), 1156-1165.
- Wungu, T.D.K., Marsha, S.E., Widayani, W., and Suprijadi, S., 2017, Density Functional Theory (DFT) Study of Molecularly Imprinted Polymer (MIP) Methacrylic Acid (MAA) with D-glucose, *Proceeding, 2nd Materials Research Society of Indonesia Meeting, 24-26 Oktober 2016, Bandung*.
- Yi, L., Fang, R., and Chen, G., 2013, Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction in the Analysis of Agrochemicals, *J. Chromatogr. Sci.*, 51(7), 608-618.
- Zhao, S., Wang, X., Jiang, J., Chai, Y., Tian, Y., Feng, T., Ding, Y., Huang, J., Lei, F., Xing, D., and Du, L., 2014, Transport and Metabolism Behavior of Brazilein during Its Entrance into Neural Cells, *PLoS One*, 9(10), 1-1