

# APLIKASI KIMIA KOMPUTASI DALAM HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA ANALOG TURUNAN QUINOLIN DARI *Cinchona ledgeriana* Moens SEBAGAI ANTIMALARIA

Nur Syamsi Dhuha<sup>1</sup>, Muhammad Aswad<sup>2</sup>, Haeria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Alauddin Makassar

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

## ABSTRACT

Study of QSAR explains quantitative relation between molecular structure and biological activity of molecule. QSAR analysis to the 16 analogues of quinoline compound as antimalarial agents had been done by using physicochemical properties like netto atom charge, total energy, binding energy, electronic energi, heat of formation, moment dipol, volume, hydration energi, log P, refractivity, polarisability, mass, HOMO energy, and LUMO energy as predictors. Calculation of the physicochemical properties was conducted with semiempirik AMI method, while the compound activity obtained from literature. Statistical analysis and the best valid equation based on statistical criteria of analytical regression and leave-one-out cross validation. The result showed that physicochemical properties of Quinoline Analogues which correlate to antimalarial activities are partial charge in several atoms and LUMO energy.

Keywords: QSAR, Quinoline Analogues, antimalarial

## PENDAHULUAN

Saat ini malaria masih merupakan masalah kesehatan utama di dunia, diperkirakan 2 milyar penduduk dunia beresiko terinfeksi malaria. Setiap tahun 270 juta orang terinfeksi. Resistensi akibat pemakaian obat yang tidak tepat juga banyak terjadi. Diantara keempat spesies Plasmodia manusia, kasus malaria *P. falciparum* tampaknya lebih dominan dan juga merupakan penyebab malaria berat yang banyak menimbulkan kematian. Penyebaran parasit yang resisten

terhadap antimalaria, utamanya klorokuin yang begitu cepat dan luas dihampir seluruh daerah endemik malaria, mendorong perlunya usaha untuk menemukan obat antimalaria baru (Mustofa dkk, 2002).

Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) hadir dalam usaha menghubungkan struktur atau sifat deskriptor dari suatu senyawa obat dengan aktivitasnya. Asumsi mendasar dari HKSA adalah bahwa terdapat hubungan kuantitatif antara mikroskopis (struktur

molekul) dan sifat makroskopis/empiris (aktivitas biologis) dari suatu molekul (Istyastono, E.,P.,dkk, 2003; Kubinyi, 1993).

Park, Kim, dkk telah mensintesis beberapa senyawa sintetik dari analog turunan quinolin dan telah diidentifikasi sebagai kandidat senyawa antimalaria yang potensial. Telah dilaporkan bahwa Analog turunan quinolin dengan banyak variasi struktur memiliki efek antimalaria yang diamati melalui penghambatan pertumbuhan parasit pada tahap lingkaran (ring-stage). Dalam penelitian ini akan digambarkan hubungan antara parameter sifat fisikokimia dengan aktivitas antimalaria dari analog turunan quinolin ditinjau dari nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) yang mungkin dapat membantu dalam pengembangan bahan antimalaria yang poten.

Parasit malaria aseksual tumbuh subur di eritrosit inang dengan mencerna hemoglobin di vakuola makanannya yang bersifat asam, suatu proses yang menghasilkan radikal-radikal bebas dan hem (feriprotoporfirin IX) sebagai produk samping yang sangat reaktif. Setelah proses nukleasi dengan bantuan protein-protein kaya histidin dan mungkin juga dengan bantuan lipid, hem berpolimerisasi menjadi pigmen malaria yang tidak larut dan tidak reaktif yang disebut hemozoin. Skizontosid darah kuinolin yang berperilaku seperti basa lemah terkonsentrasi di vakuola makanan tempat senyawa ini meningkatkan pH, menghambat aktivitas

peroksidatif hem, dan mengganggu polimerisasi non-enzimatiknya menjadi hemozoin. Kegagalan menginaktivasi hem tersebut menyebabkan terbunuhnya parasit-parasit tersebut melalui kerusakan oksidatif pada membran, protease-protease pencernaan, dan mungkin melalui biomolekul-biomolekul kritis lainnya.

Di antara berbagai mekanisme yang mungkin untuk kerja kuinolin-kuinolin malaria, penghambatan polimerisasi hem tampaknya sangat penting. Berbagai studi kinetik yang dilakukan baru-baru ini menunjukkan bahwa klorokuin, kuinidin, dan meflokuin yang diberi label radioaktif mula-mula berikatan dengan hem lebih lanjut dengan bergabung sebagai kompleks hem-kuinolin ke rantai-rantai polimer hem yang sedang dibentuk. Model penyatuan ini juga diterapkan untuk amodiakuin, kuinakrin, dan kuinin tetapi tidak untuk primakuin.

Belum diketahui apakah dengan dihasilkannya akumulasi hem, kompleks hem-kuinolin, atau keduanya cukup untuk membunuh parasit atau dibutuhkan kerja antimalaria kuinolin yang lain (Goodman dan Gilman, 2008).

Perkembangan dibidang ilmu kimia medisinal terutama pada perancangan obat baru yang menggunakan disiplin ilmu yang dikenal sebagai Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) dimulai pada tahun 1964 (Lee et al, 1993).

Studi hubungan antara struktur dan aktivitas biologis menghasilkan dua segi penting, yaitu: pertama bahwa hubungan

dapat diketemukan antara sistematik perubahan struktural dalam seri molekul dan pengamatan perubahan aktivitas biologis seri senyawa tersebut. Hal ini secara langsung menjelaskan perubahan biologik dalam seri senyawa, yang dinyatakan dalam istilah struktur kimia. Segi kedua dalam studi hubungan antara struktur dan aktivitas dapat digunakan sebagai pola penalaran dalam rancangan molekul baru yang lebih efektif. Penalaran ini dikembangkan dari informasi tentang hubungan antara struktur dan aktivitas (Sardjoko, 1993).

Dalam usaha menginterpretasikan hubungan antara struktur dan aktivitas digunakan dua pendekatan. Pertama, pendekatan gugus atau bagian dalam molekul obat, yang menekankan pada gugus kimia tertentu dalam molekul untuk menimbulkan aksi. Kedua, pendekatan integral yang mempertimbangkan molekul obat secara keseluruhan, terutama mempertimbangkan sifat-sifat fisikakimia seperti kelarutan dalam lipida atau air, polaritas, distribusi muatan, dan bentuk sterik. Pada pendekatan kedua, penekanan diletakkan pada sumbangan gugus kimia pada parameter fisika kimia senyawa (Sardjoko, 1993).

Hansch (1963), mengemukakan suatu konsep bahwa hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis ( $\log 1/C$ ) suatu turunan senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat kimia fisika dari substituen

yaitu parameter hidrofobik ( $\pi$ ), elektronik ( $\sigma$ ), dan sterik ( $E_s$ ). Model pendekatan ini disebut pula model hubungan energi bebas linier (linear free energy relationships = LFER) atau pendekatan ekstratermodinamik (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

## **METODOLOGI PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa satu set komputeryang mampu melakukan perhitungan kimia komputasi dengan spesifikasi: Processor tipe AMD Turion (tm) Dual core Mobile M500 2,20GHz , RAM 2,00 GB, dan harddisk 231 GB serta perangkat lunak sistem operasi Windows<sup>TM</sup> XP Professional, HyperChem<sup>®</sup>Release 7.5, dan SPSS 16.0 for Windows.

Pada penelitian ini digunakan data base struktur molekul dan aktivitas antiplasmodial (IC<sub>50</sub>) dari enam belas senyawa analog turunan alkaloid quinolin yang 12 senyawa diantaranya hasil sintesis Soo Park dkk tahun 2002.

Tabel 1. Data aktivitas antimalaria (IC50) dari senyawa analog Quinolin (Park dkk, 2002)

Kode Senyawa	Rumus Struktur	Perkembangan Parasit
OSL-1		290
OSL-2		51
OSL-3		4
OSL-4		120
OSL-5		160
OSL-6		580
OSL-7		63
OSL-8		160

OSL-9		530
OSL-10		120
OSL-11		510
OSL-12		230
OSL-13		100
OSL-14		99
OSL-15		410
OSL-16		150
Chloroquine	-	36

### **Optimasi Geometri dan Perhitungan Prediktor**

Setiap senyawa dibuat model struktur tiga dimensinya menggunakan paket program ACD/Chemsketch 12.0 kemudian disimpan dalam bentuk tipe *file* MDL MOL. Struktur kemudian dioptimasi geometri (minimasi energi) untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil menggunakan metode semiempirik AM1 kemudian melakukan perhitungan *single point* untuk memperoleh nilai prediktor-prediktor.

### **Penentuan besaran prediktor**

Prediktor atau deskriptor ditentukan besarannya dengan menggunakan sub program prediktor pada program HyperChem<sup>®</sup> yaitu *QSAR Properties* dan data *file.log* hasil perhitungan *single point*

### **Analisis Statistik**

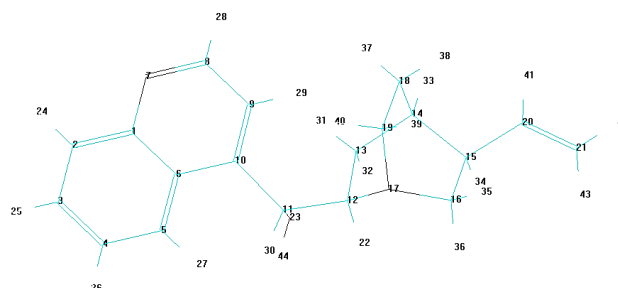
Dengan program SPSS 16.0 *for windows* dilakukan analisis regresi multilinier dimana parameter-parameter yang telah terkumpul digunakan sebagai variabel bebas dan  $\log IC_{50}$  sebagai variabel tak bebas.

Pemilihan model persamaan terbaik hasil analisis regresi multilinier dilakukan dengan mempertimbangkan parameter statistik F, R, R<sup>2</sup>, dan SE. Model persamaan yang terpilih kemudian divalidasi keakuratan prediksinya menggunakan metode *leave-one-outcross validation* (validasi silang kurang satu) dengan mempertimbangkan parameter statistik PRESS, SD, dan r<sup>2</sup><sub>cv</sub>. Model

persamaan terbaik hasil validasi silang yang diperoleh yang digunakan untuk memprediksi harga aktivitas antimalaria teoritif setiap senyawa.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Setelah melakukan perhitungan prediktor-prediktor terhadap 16 senyawa analog quinolin, maka data-data tersebut diolah dengan menggunakan program *software* SPSS 16,0. Parameter yang digunakan terdiri dari deskriptor muatan bersih atom yakni C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, N<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, N<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, dan C<sub>21</sub>. Adapun deskriptor molekular terdiri dari Energi Total, Energi Ikat, EnergiElektronik, Log P, Polarisibilitas, Refraktifitas, Hidrasi Energi, Massa, panas pembentukan, Volume,  $\mu$ , E<sub>HOMO</sub>, dan E<sub>LUMO</sub>.



Model persamaan terpilih hasil analisis regresi multilinier disajikan pada tabel dibawah ini berjumlah 22 persamaan dengan kriteria statistik berupa R (koefisien korelasi), *Standard Error*, F, dan Sig dengan melibatkan lima hingga enam prediktor.

Tabel 2. Data 22 Model Persamaan Terbaik Hasil Analisis Regresi Multilinier

<b>N O</b>	<b>Nama Prediktor</b>	<b>SE</b>	<b>F</b>
1	LUMO, q3,q8,q14,q15,q2	0,181	19,522
2	LUMO, q3,q8,q14,q15,q9	0,179	19,962
3	LUMO, q3,q8,q14,q15,q11	0,175	21,107
4	LUMO, q3,q8,q14,q15,q12	0,182	19,450
5	LUMO, q3,q8,q14,q15,q13	0,175	21,040
6	LUMO, q3,q8,q14,q15,q16	0,182	19,452
7	LUMO, q3,q8,q14,q15,q19	0,166	23,715
8	LUMO, q3,q8,q14,q15,q21	0,159	25,937
9	LUMO, q3,q8,q14,q15,Eele ktronik	0,182	19,438
10	LUMO, q3,q8,q14,q15, panas pmbntukan	0,162	24,932
11	LUMO, q3,q8,q14,q15,Ehid rasi	0,179	19,986
12	LUMO, q3,q8,q14,q15,q1	0,179	19,937
13	LUMO, q3,q8,q14,q15,q4	0,182	19,431
14	LUMO, q3,q8,q14,q15,q5	0,167	23,339
15	LUMO, q3,q8,q14,q15,q6	0,178	20,340
16	LUMO,	0,177	20,460

	q3,q8,q14,q15,q7		
17	LUMO, q3,q8,q14,q15,q10	0,182	19,430
18	LUMO, q3,q8,q14,q15,q17	0,168	23,002
19	LUMO, q3,q8,q14,q15,q18	0,172	21,880
20	LUMO, q3,q8,q14,q15,q20	0,165	23,818
21	LUMO, q3,q8,q14,q15,mo men dipol	0,172	21,974
22	LUMO, q3, q8, q14, q15	0,172	25,907

Untuk menguji validitas dan keakuratan prediksi yang dihasilkan oleh analisis regresi multiliner digunakan metode validasi silang *leave-one-out*. Parameter yang digunakan untuk memperoleh model persamaan terbaik meliputi nilai PRESS,  $SD_{PRESS}$ , dan  $r^2_{cv}$ .

Tabel 3. Data Hasil Validasi Silang Metode Leave-One-Out terhadap 22 Persamaan Terpilih

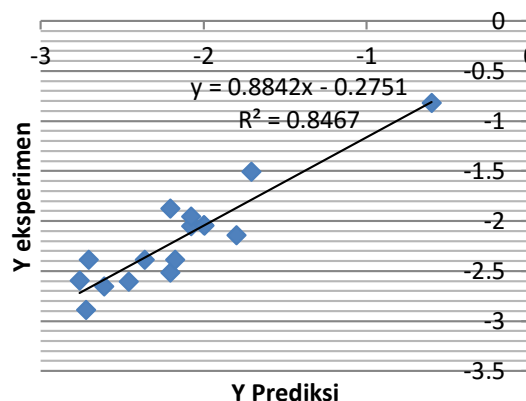
<b>NO</b>	<b>Nama Prediktor</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>PRESS</b>
1	LUMO, q3,q8,q14,q15, q2	0.881	0.776	0.989
2	LUMO, q3,q8,q14,q15,q9	0.881	0.777	0.949
3	LUMO, q3,q8,q14,q15,q11	0.892	0.795	0.869
4	LUMO, q3,q8,q14,q15,q12	0.87	0.757	1.044
5	LUMO, q3,q8,q14,q15,q13	0.881	0.776	0.949

6	LUMO, q3,q8,q14,q15,q16	0.143	0.02	819.434
7	LUMO, q3,q8,q14,q15,q19	0.919	0.844	0.662
8	LUMO, q3,q8,q14,q15,q21	0.913	0.833	0.711
9	LUMO, q3,q8,q14,q15,Eele ktronik	0.871	0.759	1.04
10	LUMO, q3,q8,q14,q15, panas pmbntukan	0.27	0.073	1404.92
11	LUMO, q3,q8,q14,q15,Ehid rasi	0.893	0.798	0.863
12	LUMO, q3,q8,q14,q15,q1	0.049	0.002	1003.584
13	LUMO, q3,q8,q14,q15,q4	0.856	0.732	1.257
14	LUMO, q3,q8,q14,q15,q5	0.918	0.844	0.657
15	LUMO, q3,q8,q14,q15,q6	0.897	0.804	0.839
16	LUMO, q3,q8,q14,q15,q7	0.526	0.277	6.366
17	LUMO, q3,q8,q14,q15,q10	0.873	0.763	1.046
<b>18</b>	<b>LUMO, q3,q8,q14,q15,q17</b>	<b>0.92</b>	<b>0.847</b>	<b>0.654</b>
19	LUMO, q3,q8,q14,q15,q18	0.909	0.826	0.734
20	LUMO, q3,q8,q14,q15,q20	0.906	0.821	0.744
21	LUMO, q3,q8,q14,q15,mo men dipol	0.646	0.417	9.109
22	LUMO, q3, q8, q14, q15	0.903	0.815	0.786

Diperoleh model 18 sebagai model terbaik, yakni:

$$\begin{aligned} \text{Log}(1/IC_{50}) = & (-18,553 \pm 5,169) + \\ & (4,864 \pm 0,892)qC_3 + \\ & (96,375 \pm 14,459)qC_8 - \\ & (209,688 \pm 44,377)qC_1 \\ & 4 - \\ & (35,730 \pm 8,601)qC_{15} - \\ & (4,562 \pm 3,681)qN_{17} + \\ & (2,325 \pm 0,330) E_{LUMO} \end{aligned}$$

Pengujian model 18 terhadap aktivitas biologis untuk memprediksi harga aktifitas farmakologi dengan cara membuat grafik linier antara nilai Log (1/IC<sub>50</sub>) eksperimen dengan Log (1/IC<sub>50</sub>) prediksi.



Gambar 2. Grafik Linear antar nilai Log (1/IC<sub>50</sub>) eksperimen dengan Log (1/IC<sub>50</sub>) prediksi Persamaan 18

Dari hasil gambar tersebut maka dapat diketahui bahwa model persamaan 18 mampu memprediksi dengan cukup baik aktifitas farmakologi dari analog quinolin walaupun masih ada beberapa nilai aktifitas prediksi yang perbedaannya cukup jauh, namun hal ini didukung

dengan nilai koefisien korelasi (R) yang cukup baik yakni sebesar 0,92.

Meninjau dari persamaan yang telah didapatkan, maka deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria analog quinolin adalah muatan atom pada atom nomor C<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, N<sub>17</sub>, dan E<sub>LUMO</sub>.

Deskriptor yang terlibat dalam persamaan di atas adalah salah satu dari parameter-parameter elektronik dimana kita ketahui bahwa sifat-sifat elektronik dari senyawa sangat mempengaruhi keseluruhan sifat kimia fisika dari senyawa tersebut. Sifat-sifat elektronik juga berperan dalam menunjang orientasi spesifik molekul pada permukaan reseptor sehingga mempengaruhi interaksi dengan obat karena hanya obat dengan spesifitas yang tinggi yang dapat berinteraksi dengan reseptor biologis.

Sifat-sifat elektronik inikemungkinan berhubungan erat dengan aktivitas malaria sebagai mediator oksidasi reduksi melalui pembentukan oksigen reaktif yang mempengaruhi transportasi elektron parasit.

Deskriptor yang berperan selain muatan bersih atom adalah E<sub>LUMO</sub>. Energi orbital tertinggi yang terisi elektron (*Highest Occupied Molekular Orbital, HOMO*) dan energi orbital terendah yang tak terisi elektron (*Lowest Unoccupied Molekular Orbital*) adalah prediktor kimia kuantum yang bertanggung jawab dalam pembentukan kompleks perpindahan muatan. Menurut teori orbital molekular

terdepan (*Frontier Molecular Orbital Theory*). Interaksi antara sebuah orbital kosong dan sebuah pasangan elektron terjadi secara efektif antara sebuah Homo dari suatu spesies dan sebuah Lumo dari spesies yang lain (Leach, 1996; Anonim, 2010).

Selisih nilai energi HOMO dan energi LUMO menentukan kerentanan suatu molekul untuk mendonorkan sepasang elektron kepada suatu senyawa elektrofil atau untuk menerima sepasang elektron dari senyawa nukleofil. Dengan demikian, E<sub>LUMO</sub> adalah prediktor yang merupakan suatu ukuran yang sangat penting dalam penentuan reaktivitas molekul (Kier, 1971; Thomas dan William, 2009).



Dengan melihat konstanta positif E<sub>LUMO</sub> dari persamaan maka dapat dikatakan bahwa peningkatan elektronegativitas dari senyawa atau semakin senyawa bersifat elektrofilik maka aktivitas antimalaria dapat meningkat.

### ***Desain Senyawa Turunan Baru***

Hasil percobaan desain senyawa dan aktivitasnya disajikan pada tabel di bawah ini yang merupakan prediksi senyawa baru berdasarkan perhitungan aktifitas biologis senyawa.



Tabel 5. Data struktur baru senyawa analog Quinolin dan aktifitas biologisnya (IC<sub>50</sub>).

Senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)
1	CH <sub>2</sub> OC H <sub>3</sub>			H	5,19 x 10 <sup>-4</sup>
2	NH <sub>2</sub>			H	3,69 7 x 10 <sup>-4</sup>

## KESIMPULAN

Persamaan HKSA terbaik pada senyawa aktif antimalaria Analog Quinolin dari Tumbuhan *Cinchona Ledgeriana* Moens adalah :

$$\begin{aligned} \text{Log (1/IC}_{50}\text{)} = & (-18,553 \pm 5,169) + \\ & (4,864 \pm 0,892)qC_3 + \\ & (96,375 \pm 14,459)qC_8 - \\ & (209,688 \pm 44,377)qC_{14} - \\ & (35,730 \pm 8,601)qC_{15} - \\ & (4,562 \pm 3,681)qN_{17} + \\ & (2,325 \pm 0,330) E_{\text{LUMO}} \end{aligned}$$

Diperoleh struktur senyawa turunan baru dengan mengacu pada hasil regresi persamaan terbaik dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 3,697 x 10<sup>-4</sup> nM.

## KEPUSTAKAAN

Davis, [Charles, MD, PhD](#), dan [William C. Shiel Jr., MD, FACP, FACR](#). *Malaria*. [www.medicinenet.com/malaria/article.htm](http://www.medicinenet.com/malaria/article.htm), Diakses 21 Oktober 2010 10:30 pm.

Goodman dan Gilman. *Dasar Farmakologi Terapi*, Ed. 10, Vol 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2003

Istyastono E,P, Martono. Dan Sudibyo Martono. *Majalah Farmasi Indonesia (16)*4. Hubungan Kuantitatif Struktur – Aktivitas Kurkumin dan Turunannya sebagai Inhibitor GST Kelas μ. Yogyakarta:Universitas Gajah Mada. 2005

Kier, L. B. *Molecular Orbital Theory in Drug Research*. New York: Academic Press. 1971.

Kubinyi, H., *QSAR: Hansh Analysis and Related Approaches*. Weiheim: VCH Verlagsgesellschaft. 1993

Lee, K. W., Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Study on C-7 Substituted Quinolone. *Bull, Korean Chem Soc*. 17. 1996

Mustofa dkk., *Kajian QSAR Senyawa Antimalaria Turunan 1,10-Fenantrolin Menggunakan Deskriptor Elektronik Hasil Perhitungan Metoda Semiempirik AM1*, Yogyakarta:Universitas Gajah Mada. 2002

Nogrady, Thomas,. *Kimia Medisinal, Pendekatan Secara Biokimia*. Bandung: Intstitut Teknologi Bandung. Bandung. 1992

Park, Byeoung-Soo, dkk. *Synthesis and Evaluation of New Antimalarial Analogues of Quinoline Alkaloids Derived from Cinchona ledgeriana MoensexTrimen*. Elsevier Science Ltd. 2002

Purcell, W.P., *Quantitative Structure-Activity Relationships*. in Bergmann. E.D., Pullman B. *Molecular and Quantum Pharmacology*. Dordrecht,Reidel Publishing Company. 1974

Sardjoko., *Rancangan Obat*. Yogyakarta  
:Gadjah Mada University Press.  
1993

Siswandono dan Soekardjo, *Kimia  
Medisinal*. Surabaya: Airlangga  
University Press. 2000

Widiyantoro, P. *Hubungan Kuantitatif Antara  
Struktur Aktivitas pada N,N-Dimetil-  
2-Bromo-Fenelitamin Tersubstitusi  
menggunakan metode semiempiris  
AM1*. Yogyakarta: FMIPA UGM.  
1997