

Aktivitas Antimalaria: Pemodelan QSAR Menggunakan Regresi Multilinear-Harthree Fock

Jafar La Kilo^{1*}, Akram La Kilo¹

¹Program Studi Kimia, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Prof. Ing. B. J Habiebie, Gorontalo, 96554

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) terhadap senyawa analog Quinolon-4(1H)-imine sebagai agen antimalaria. Pendekatan HKSA digunakan untuk menghubungkan aktivitas biologi molekul dengan deskriptor yang dihasilkan dari perhitungan menggunakan metode kimia kuantum Harthree-Fock. Sebanyak 22 senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine digunakan sebagai bahan kajian, dengan perhitungan deskriptor elektronik dan molekul yang berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria. Model HKSA dianalisis menggunakan metode regresi linear berganda (MLR) dan delapan model persamaan HKSA terbaik dihasilkan. Model-model tersebut kemudian divalidasi dan model terbaik dipilih berdasarkan parameter statistik yang signifikan. Rancangan senyawa usulan juga dilakukan berdasarkan model terbaik, dengan mengganti substituen pada senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine. Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan obat antimalaria baru dengan pendekatan teoritik.

Kata kunci: Analog Quinolon-4(1H)-imine; Pendekatan HKSA; Density Functional Theory (DFT); Antimalaria

ABSTRACT

This study aims to determine the activity and interaction of test compounds from 12 traditional medicinal plants from Gorontalo with the HER-2 receptor, which is a protein associated with breast cancer cells, in silico through molecular docking. The validation results of the binding site by applying the redocking protocol showed an RMSD value of the standard ligand conformation (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5yl]ethoxy}ethanol) using Autodock Tools with a binding free energy value of -6.32 kcal/mol. The RMSD value of the standard ligand had a binding free energy of -11.3 kcal/mol. The binding free energy of the test compound Palmarumycin CP1 was -9.2 kcal/mol. The active residue interactions of HER-2 with Palmarumycin CP1 showed the largest contribution in residue Tyr 735. The ADME prediction results showed that only five compounds, namely Tembetarine, Palmarumycin CP1, Curcumin, Cepharadione A, and Hexahydrocurcumin, complied with the Lipinski Rule of Five.

Keywords: Molecular Docking; Rice ADME prediction; HER-2; Anticancer

Received: 14-01-2022, Accepted: 27-02-2022, Online: 12-04-2022

PENDAHULUAN

Proses penemuan dan pengembangan obat antibiotik baru memerlukan waktu sepuluh tahun yang meliputi tiga tahun untuk penemuan (*discovery*) dan tujuh tahun untuk pengembangan. Proses penemuan obat antibiotik baru memerlukan langkah-langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, purifikasi, identifikasi dan uji aktivitas. Setiap langkah dalam penemuan obat

*Corresponding author:
jafar.chem@ung.ac.id

antibiotik baru sangat kompleks, membutuhkan biaya besar dan waktu yang lama serta kemungkinan kesalahannya besar (Damme, 2009). Metode eksperimen perlu didukung dengan pendekatan teoritik atau pemodelan untuk mengurangi biaya dan waktu. Hubungan antara struktur elektronik maupun geometri dengan molekul yang mempunyai aktivitas tertentu dapat dicari melalui pendekatan kimia kuantum yang merupakan salah satu alternatif dari pemecahan masalah dalam pencarian senyawa baru dengan mengidentifikasi aktivitas suatu senyawa sebelum dilakukan sintesis terhadap senyawa tersebut. Pendekatan ini dikenal dengan *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) atau Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA). Pendekatan HKSA menghubungkan aktivitas biologi molekul dengan deskriptor yang berbasis kimia kuantum (Verma & Hansch, 2009). Hubungan antara deskriptor dengan aktivitas biologi molekul diformulasikan dalam satu persamaan yang disebut dengan persamaan HKSA. Berdasarkan persamaan HKSA dapat diketahui sisi aktif suatu molekul dan dijadikan dasar untuk mendesain molekul baru. Kualitas persamaan hubungan kuantitatif struktur–aktivitas yang dihasilkan ditentukan oleh deskriptor (parameter) yang berpengaruh terhadap aktivitas molekul obat tersebut. Deskriptor diperoleh dari hasil perhitungan menggunakan metode kimia kuantum. Diantara metode kimia kuantum yang banyak digunakan dalam kajian HKSA adalah metode semiempirik, yaitu *Austin Model 1* (AM1), *Parameterized Model 3* (PM3). Hasil perhitungan dengan metode semiempirik dapat memiliki banyak kesalahan dan lebih sedikit sifat-sifat obyek kajian yang dapat diprediksi dengan baik (Young, 2001). Metode semiempirik kurang akurat dalam perhitungan orbital molekul senyawa obat, karena pada saat perhitungan orbital molekul, metode semiempirik hanya melibatkan elektron valensi dan elektron inti diabaikan. Metode kimia kuantum lain yang dapat digunakan dalam perhitungan orbital molekul adalah metode *Density Functional Theory* (DFT). Metode DFT lebih akurat dibandingkan metode semiempirik, hal ini terlihat pada perhitungan untuk atom atau molekul yang bermuatan. Deskriptor elektronik dan deskriptor molekul yang berpengaruh terhadap aktivitas biologi molekul obat dianalisis menggunakan metode statistik untuk menghasilkan persamaan HKSA. Berdasarkan persamaan HKSA dapat didesain senyawa baru sebagai senyawa usulan dengan aktivitas yang lebih baik dari senyawa yang telah ada sebelumnya. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dalam penelitian ini akan dilakukan kajian hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas antimalaria turunan Quinolon-4(1H)-imine menggunakan deskriptor elektronik dan deskriptor molekul yang dihitung menggunakan metode DFT.

METODOLOGI PENELITIAN

Peralatan

Dalam penelitian ini, peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras berupa komputer personal dengan prosesor Intel® Pentium IV dengan kapasitas 1,5 GHz dan RAM 1 GB. Perangkat lunak meliputi, GaussView 5.0, Gaussian® 09W (Frisch *et al.*, 2009), HyperChem™ 8.0.10 (Anonim^c, 2009) , SPSS® Release 16.0.0 (Anonim^d, 2007) dan Chemcraft versi 1.7 (Zhurko, 2012)

Bahan Kajian

Bahan kajian dalam penelitian ini adalah 22 senyawa turunan Quinolon- 4(1H)-imine disertai nilai aktivitas (IC_{50}) untuk melawan virus *Plasmodium falciparum* penyebab malaria yang diperoleh dari publikasi Ressurreição *et al.*, (2013).

Prosedur

Perhitungan Deskriptor

Perhitungan deskriptor elektronik dan deskriptor molekul senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine dilakukan setelah seluruh senyawa tersebut dihitung orbital molekulnya dengan himpunan basis 6-31G. Perhitungan deskriptor merupakan langkah penting dalam kajian HKSA. Dalam penelitian ini, deskriptor elektronik yang digunakan adalah muatan bersih atom (q) pada kerangka induk Quinolon-4(1H)-imine sejumlah tujuh belas muatan atom, yaitu qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qC8, qC10, qC11, qN14, qN15, qC16, qC17, qC18, qC19, qC20 dan qC21, energi HOMO (*highest occupied molecular orbital*), energi LUMO (*low unoccupied molecular orbital*), selisih energi HOMO-LUMO ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$) dan momen dipol (μ), sedangkan data deskriptor molekul berupa koefisien partisi (log P), luas permukaan (SA), volume, refraktivitas, polarisabilitas, massa molekul yang diperoleh dari hasil perhitungan (QSAR *properties*) pada menu *compute* dalam program Hyperchem.

Penyusunan Model

Sejumlah 22 senyawa antimalaria yang digunakan dalam penelitian ini, dibagi secara random menjadi dua kelompok data yaitu training set dan test set (huruf tebal, tabel I). Selanjutnya, senyawa training set dianalisis menggunakan multilinear regression (MLR) dengan metode backward yang dijalankan pada program SPSS® Release 16.0.0 untuk mendapatkan beberapa model hubungan antara log IC_{50} dengan deskriptor elektronik dan molekul (model HKSA).

VALIDASI MODEL

Beberapa model yang dihasilkan dari analisis MLR, divalidasi untuk mendapatkan model terbaik. Model yang dipilih (valid) didasarkan pada nilai r^2 , SEE, dan nilai Fhitung/Ftabel. Parameter-parameter tersebut harus memenuhi kriteria, dimana nilai $r^2 > 0,6$ (Golbraikh, Shen, Xiao, Xiao, & Lee, 2003); $SEE < 0,3$ (Mishra, Mishra, Senger, Pathak, & Kashaw, 2013); $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} \geq 1$ (Motta & Almeida, 2011) dan memiliki nilai Prediction Sum of Square (PRESS) paling kecil. Persamaan akhir HKSA diambil dari hasil analisis menggunakan metode ANN, dimana nilai r^2 harus lebih besar.

Rancangan Senyawa Usulan

Model terbaik hasil validasi digunakan untuk memprediksi nilai aktivitas ($\log IC_{50}$) dari senyawa-senyawa usulan. Senyawa-senyawa usulan dirancang dengan mengganti substituen R_1 , R_3 atau keduanya dari senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine. Penggantian substituen didasarkan pada keterkaitan sifat substituen dengan aktivitas senyawa. Di dalam merancang

senyawa usulan perlu dipertimbangkan sifat isosterik antara substituen yang diganti dan substituen pengganti. Senyawa yang telah dirancang, dihitung orbital molekulnya menggunakan metode *ab initio* Hartree-Fock dengan himpunan basis 6-31G dan dilakukan perhitungan deskriptor elektronik dan molekul yang berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria. Nilai IC_{50} senyawa antimalaria usulan dihitung dengan memasukkan nilai deskriptor elektronik dan molekul yang berpengaruh (yang masuk dalam persamaan HKSA). Senyawa dengan nilai $\log IC_{50}$ terkecil dinyatakan sebagai senyawa usulan terbaik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis HKSA menggunakan metode MLR memperlihatkan adanya hubungan yang baik antara parameter (deskriptor) dengan aktivitas antimalaria. Beberapa parameter yang sangat berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine adalah qC_1 , qC_5 , qC_{11} , qN_{14} dan $\log P$.

Tabel 5 Nilai muatan qC_1 , qC_5 , qC_{11} dan qN_{14}

Senyawa	qC_1	qC_5	qC_{11}	qN_{14}
5a	-0,170	-0,157	-0,277	-1,094
5b	-0,170	-0,156	-0,277	-1,097
5j	-0,157	-0,174	-0,275	-1,097
5k	-0,157	-0,173	-0,276	-1,098
5p	-0,210	-0,235	-0,281	-1,098

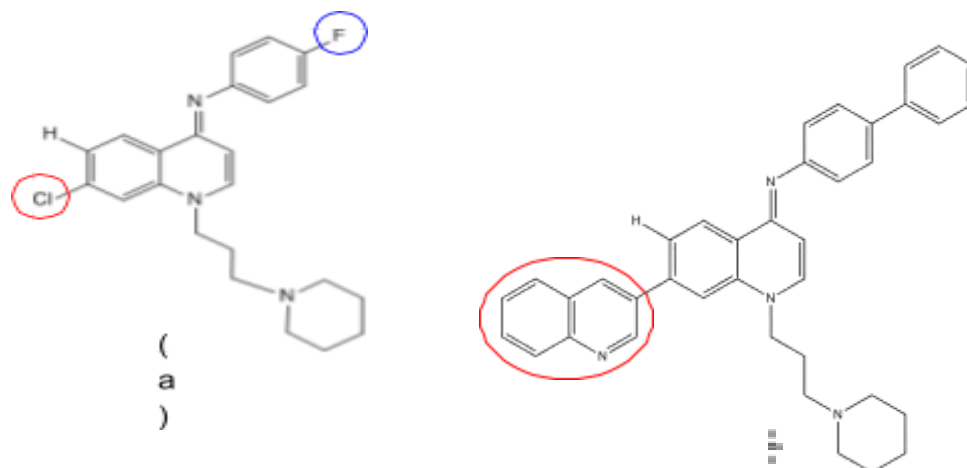
Berdasarkan tabel 5.6 di atas terlihat bahwa muatan atom C_1 , C_5 , C_{11} dan N_{14} masing-masing bernilai negatif. Hal ini disebabkan oleh atom-atom tersebut mengikat gugus penarik elektron, sehingga kerapatan elektron-elektron tersebut akan menjadi lebih kecil. Nilai muatan C_{11} relatif sama karena atom C_{11} untuk seluruh senyawa mengikat atom H dan pengaruh dari atom lain disekitarnya sangat kecil atau bahkan tidak ada. Nilai muatan atom C_1 dan C_5 dipengaruhi oleh adanya substituen yang terikat pada atom C_6 . Nilai atom C_1 lebih negatif dari atom C_5 jika substituen yang terikat pada atom C_6 adalah atom klor (Cl). Hal ini disebabkan oleh atom Cl sebagai gugus penarik elektron memberikan efek induksi terhadap atom C_6 sehingga awan elektron terdistribusi pada atom Cl menyebabkan kerapatan atom C_6 berkurang. Induksi atom Cl ini juga menyebabkan atom C_6 menarik atom C_1 dan awan elektron terdistribusi pada atom C_5 , sehingga muatan atom C_5 lebih positif dibandingkan dengan atom C_1 . Sebaliknya, nilai atom C_1 lebih positif dari atom C_5 jika substituen yang terikat pada atom C_6 adalah molekul CF_3 . Hal ini disebabkan oleh pengaruh induksi molekul CF_3 terhadap atom C_6 yang menyebabkan kerapatan atom C_5 berkurang akibat awan elektron

terdistribusi pada atom C_1 . Dengan demikian, untuk meningkatkan aktivitas biologi senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine dapat dilakukan dengan mengganti substituen yang terikat pada atom C_6 dengan atom atau gugus lain yang memiliki sifat isosterik dengan molekul tersebut.

Atom N_{14} memiliki nilai muatan yang relatif sama meskipun gugus pendonor elektron yang terikat pada atom N_{14} berbeda-beda. Perbedaan ini tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap nilai muatan N_{14} karena perubahan struktur hanya pada panjang rantai karbon saja. Dalam molekul Quinolon-4(1H)-imine, atom Nitrogen (N) memiliki peran penting dalam peningkatan aktivitas antimalaria.

Koefisien partisi ($\log P$) berkaitan erat dengan kepolaran substituen pada R_1 , R_2 , R_3 dan R_4 dalam molekul Quinolon-4(1H)-imine. Berdasarkan hasil perhitungan (tabel 5.2), nilai $\log P$ terkecil ditunjukkan oleh senyawa 5h yaitu sebesar 3,310. Nilai $\log P$ terbesar dimiliki oleh senyawa 5p, yaitu 8,201. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa 5h lebih mudah larut dalam air (lebih bersifat polar) dibandingkan dengan senyawa 5p (lebih bersifat non polar). Hal ini disebabkan karena pada senyawa 5p (pada atom C_{21}) terikat gugus fenil yang lebih bersifat non polar dibandingkan

senyawa 5h pada atom C_{21} (lingkaran biru) terikat atom Fluor (F). Pada atom C_6 (lingkaran merah), senyawa 5p mengikat gugus quinoline, sedangkan senyawa 5h mengikat atom Cl yang lebih bersifat polar. Struktur senyawa 5h dan 5p ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 5 Struktur senyawa (a) 5h dan (b) 5p

Berdasarkan hal tersebut, dengan memodifikasi substituen R_1 dan R_3 dengan gugus yang sesuai akan mempengaruhi nilai $\log P$ dan akan berdampak terhadap

peningkatan atau penurunan aktivitas antimalaria senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine.

KESIMPULAN

Perhitungan pergeseran kimia ^{13}C -NMR menggunakan metode *ab initio* HF dengan himpunan basis 6-31G menunjukkan hasil paling baik (mendekati hasil eksperimen). Himpunan basis ini digunakan untuk menghitung deskriptor elektronik dan molekul dari senyawa turunan Quinolon-4(1H)-imine. Model HKSA antimalaria turunan Quinolon-4(1H)-imine yang dihasilkan adalah:

$$\begin{aligned} \text{Log IC}_{50} = & 260.818 + (7.622 \times \text{qC}_1) + (-18.383 \times \text{qC}_5) + (198.753 \times \text{qC}_{11}) \\ & + (185.902 \times \text{qN}_{14}) + (-0.24 \times \log P) \end{aligned}$$

$$n = 22; r^2 = 0,752; \text{SEE} = 0,195; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 3,395; \text{PRESS} = 0,618$$

DAFTAR PUSTAKA

- Andayi, W. A., Egan, T.J., Gut, J., Rosenthal, P.J., Chibale, K., 2013, Synthesis, Antiplasmodial Activity, and β -Hematin Inhibition of Hydroxypyridone–Chloroquine Hybrids. *ACS Med. Chem. Lett.*, 4,642–646.
- Anonim^a, 2013, World Malaria Report 2013, WHO., Jeneva.
- Anonim^b, 1997, IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Anonim^c, 2009, HyperChemTM 8.0.10 for Windows. Hypercube Inc., Tulsa. Anonim^d, 2007, SPSS[®] Release 16.0.0. SPSS Inc., USA.
- Arief, I., 2013, Kajian Aktivitas Anti-HIV dan Sitotoksisitas Senyawa Turunan Diarilanilina dengan Metode Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA), Tesis, Jurusan Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta.
- Batagin-Neto, A. & Lavarda, F.C., 2013, The correlation Between Electronic Structure and Antimalarial Activity of Alkoxylated and Hydroxylated Chalcones. *Med. Chem. Res.*
- Beheshti, A., Pourbasheer, E. & Nekoei, M., 2012, QSAR Modeling of Antimalarial Activity of Urea Derivatives Using Genetic Algorithm – Multiple Linear Regressions. *J. Saudi Chem. Soc.*
- Bhattacharya, A., Mishra, L.C., Sharma, M., Awasthi, S.K, Bhasin, V.K., 2009, Antimalarial Pharmacodynamics of Chalcone Derivatives in Combination with Artemisinin Against Plasmodium falciparum in vitro. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(9), 3388–3393.

- Cardoso, F.J.B., Figueiredo, A.F., Lobato, M.S., Miranda, R.M., Almeida, R.C., Pinheiro, J.C., 2008, A study on Antimalarial Artemisinin Derivatives Using MEP Maps and Multivariate QSAR. *J. Mol. Model.*, 14, 39–48.
- Casabianca, L.B. & Dios, A.C., 2006. Relationship between NMR Shielding and Heme Binding Strength for a Series of 7-Substituted Quinolines. *J. Phys. Chem. A*, 110, 7787–7792.
- Cramer, C.J., 2004. Essentials of Computational Chemistry, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd., Chichester.
- Cui, X., Vlahakis, J. Z., Crandall, E., & Szarek, W. A., 2008, Anti- Plasmodium Activity of Tetrazolium Salts. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1927–1947.
- Damme, S.V., 2009, Quantum Chemistry in QSAR, Quantum Chemical Descriptors, Use, Benefits and Drawbacks, *Thesis*, Departments of Inorganic and Physical Chemistry Faculty of Sciences Universiteit Gent, Netherland.
- Etrawati, F., 2012, Intervensi Perilaku dan Lingkungan Dalam Pencegahan Kejadian Penyakit Malaria di Indonesia Tahun 2012. *Buletin SPIRAKEL edisi 2012*, 25-32.
- Frimayanti, N., Yam, M.L., Lee, H.B., & Othman, R., 2011, Validation of Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Model for Photosensitizer Activity Prediction. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 8626–8644.
- Frisch, M.J, Trucks, G.W, Schlegel, H.B, Scuseria, G.E, Robb, M.A, Cheeseman, J.R, Scalmani, G, Barone, V, Mennucci, B, Petersson, G.A, Nakatsuji, H, Caricato, M, Li, X, Hratchian, M.A, Izmaylov, F, Bloino, F, Zheng, G, Sonnenberg, J.L, Hada, J.L, Ehara, M, Toyota, K, Fukuda, R, Hasegawa, R, Ishida, M, Nakajima, T, Honda, Y, Kitao, O, Nakai, H, Vreven, T, Montgomery, J.A, Peralta, Jr., J.E, Ogliaro, F, Bearpark, M, Heyd, J.J, Brothers, E.K, Kudin, N, Staroverov, N, Kobayashi, Normand, J, Raghavachari, Rendell, K A, Burant, J.C, Iyengar, S.S, Tomasi, J, Cossi, M, Rega, N, Millam, J.M, Klene, M, Knox, J.E, Cross, J.B, Bakken, V, Adamo, C, Jaramillo, J, Gomperts, C, Stratmann, R.E, Yazyev, O, Austin, A.J., Cammi, RC, Pomelli, Ochterski, J.W, Martin, R.L, Morokuma, K, Zakrzewski, VG, Voth, .A. Salvador, GA, Dannenberg, J.J, Dapprich, S, Daniels, A.D, Farkas, O, Foresman, J.B, Ortiz, J.V, Cioslowski, J and Fox, DJ, 2009, Gaussian Inc., Wallingford CT.
- Gironés, X., Gallegos, A & Carbó-Dorca, R., 2000, Modeling Antimalarial Activity: Application of Kinetic Energy Density Quantum Similarity Measures as Descriptors in QSAR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 40(6), 1400– 1407.