

REVIEW ARTIKEL : APLIKASI KIMIA KOMPUTASI DALAM HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA ANALOG TURUNAN QUINOLIN DARI CINCHONA LEDGERIANA MOENS SEBAGAI ANTIMALARIA

Saeful Amin^{1*}, Rissa Aenur Oktaviani²

Universitas Bakti Tunas Husada^{1,2}

rissaa017@gmail.com²

Received: 28-04-2025

Revised: 10-05-2025

Approved: 28-05-2025

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk memodelkan hubungan kuantitatif antara struktur molekul dan aktivitas antimalaria dari 16 senyawa analog quinoline menggunakan pendekatan kimia komputasional berbasis Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). Metode penelitian yang digunakan melibatkan pembuatan model 3D molekul, optimasi geometri menggunakan metode semiempiris AM1, perhitungan deskriptor fisikokimia (muatan atom, energi molekul, Log P, ELUMO, dll), serta analisis regresi linier multivariat dengan validasi silang leave-one-out menggunakan perangkat lunak SPSS 16.0. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 22 model yang dihasilkan, Model 18 merupakan model terbaik dengan koefisien korelasi (R) sebesar 0,92 dan nilai PRESS terendah. Model ini mengidentifikasi muatan atom pada posisi C3, C8, C14, C15, dan N17, serta energi orbital LUMO (ELUMO) sebagai prediktor signifikan yang memengaruhi aktivitas antimalaria, dinyatakan dalam bentuk Log (1/IC₅₀). Simpulan dari penelitian ini menegaskan bahwa sifat elektronik molekul berperan penting dalam efektivitas senyawa terhadap parasit malaria, dan temuan ini telah digunakan untuk merancang senyawa turunan baru dengan aktivitas prediksi lebih tinggi yang berpotensi menjadi kandidat obat antimalaria yang lebih efektif.

Kata Kunci : QSAR, Senyawa Quinoline, Antimalaria, Regresi Linier Multivariat, ELUMO

PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi tantangan kesehatan global yang signifikan, dengan perkiraan 2 miliar orang berisiko terinfeksi dan 270 juta orang terinfeksi setiap tahunnya. Kasus malaria berat, yang sering disebabkan oleh Plasmodium falciparum, merupakan penyebab utama kematian. Munculnya resistensi parasit terhadap obat antimalaria, khususnya klorokuin, secara cepat dan meluas di hampir seluruh daerah endemik malaria, memerlukan upaya untuk menemukan senyawa antimalaria baru. Masalah resistensi obat ini menjadi fokus utama penelitian untuk mengembangkan terapi yang efektif. Studi Hubungan Struktur-Aktivitas Kuantitatif (QSAR) merupakan alat yang berharga dalam upaya menemukan obat baru. QSAR bertujuan untuk menetapkan hubungan kuantitatif antara struktur atau sifat deskriptor senyawa obat dan aktivitas biologisnya. Asumsi mendasar QSAR adalah adanya hubungan kuantitatif antara sifat mikroskopis (struktur molekul) dan sifat makroskopis atau empiris (aktivitas biologis) suatu molekul. Pendekatan ini, yang menghubungkan struktur kimia dengan aktivitas biologis, memberikan dua manfaat utama: pertama, pendekatan ini membantu menjelaskan perubahan biologis dalam serangkaian senyawa dalam kaitannya dengan struktur kimianya, dan kedua, pendekatan ini berfungsi sebagai dasar rasional untuk merancang molekul baru yang berpotensi lebih efektif dengan memanfaatkan informasi tentang hubungan struktur-aktivitas.

Secara historis, penafsiran hubungan antara struktur dan aktivitas melibatkan dua pendekatan utama: pendekatan kontribusi gugus, yang berfokus pada peran gugus

kimia tertentu dalam tindakan, dan pendekatan integral, yang mempertimbangkan molekul secara keseluruhan, yang menekankan sifat fisikokimia seperti kelarutan lipid/air, polaritas, distribusi muatan, dan bentuk sterik. Pendekatan terakhir menyoroti kontribusi gugus kimia terhadap keseluruhan parameter fisikokimia ini. Konsep Hansch, yang diperkenalkan pada tahun 1963, mengusulkan untuk mengukur hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis (dinyatakan sebagai $\log 1/C$) menggunakan parameter fisikokimia substituen, seperti parameter hidrofobik (π), elektronik (σ), dan sterik (E_s). Model ini juga dikenal sebagai hubungan energi bebas linier (LFER) atau pendekatan ekstratermodinamik.

Penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Park, Kim, dan rekan-rekannya, telah mensintesis dan mengidentifikasi analog sintesis yang berasal dari quinoline sebagai kandidat antimalaria yang potensial. Analog quinoline ini, dengan strukturnya yang bervariasi, telah menunjukkan efek antimalaria dengan menghambat pertumbuhan parasit pada tahap cincin. Penelitian saat ini secara khusus bertujuan untuk menggambarkan hubungan antara parameter sifat fisikokimia dan aktivitas antimalaria analog quinoline, yang diukur dengan nilai konsentrasi penghambatan minimum (IC₅₀). Masalah penelitian yang mendasari studi ini adalah perlunya identifikasi determinan struktural utama dari aktivitas antimalaria dalam turunan quinoline, yang dapat memandu pengembangan obat antimalaria yang lebih efektif dalam mengatasi resistensi obat. Mengenai mekanisme aksi, parasit malaria aseksual tumbuh subur di eritrosit inang dengan mencerna hemoglobin dalam vakuola makanan asamnya. Proses ini menghasilkan radikal bebas reaktif dan heme (ferriprotoporphyrin IX), yang merupakan produk sampingan yang sangat reaktif. Dengan bantuan protein kaya histidin dan mungkin lipid, heme berpolimerisasi menjadi pigmen malaria yang tidak larut dan tidak reaktif yang disebut hemozoin. Skizontosida darah kuinolon, yang bertindak sebagai basa lemah, terkonsentrasi dalam vakuola makanan, meningkatkan pH, menghambat aktivitas peroksidatif heme, dan mengganggu polimerisasi non-enzimatiknya menjadi hemozoin. Kegagalan untuk menonaktifkan heme ini menyebabkan kematian parasit melalui kerusakan oksidatif pada membran, protease pencernaan, dan kemungkinan biomolekul penting lainnya.

Di antara mekanisme potensial, menghambat polimerisasi heme tampaknya sangat penting untuk antimalaria kuinolin. Studi kinetik terkini menunjukkan bahwa klorokuin, kuinidin, dan meflokuin awalnya mengikat heme dan kemudian bergabung dengan rantai polimer heme yang sedang tumbuh sebagai kompleks hem-kuinolin. Model pengikatan ini juga berlaku untuk amodiakuin, kuinakrin, dan kuinina, tetapi tidak untuk primakuin. Namun, belum diketahui secara pasti apakah akumulasi heme, kompleks hem-kuinolin, atau keduanya cukup untuk membunuh parasit, atau apakah tindakan antimalaria kuinolin lainnya juga diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan kontribusi terhadap pengembangan agen antimalaria yang poten dengan memanfaatkan kimia komputasi untuk menjelaskan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas turunan quinoline dari *Cinchona ledgeriana* Moens.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode kimia komputasional, yang memerlukan perangkat keras dan perangkat lunak khusus. Perangkat keras yang digunakan adalah satu set komputer dengan spesifikasi sebagai berikut: Prosesor AMD Turion(tm) Dual core Mobile M500 2.20GHz, RAM 2,00 GB, dan hard disk 231 GB. Perangkat lunak yang digunakan meliputi sistem operasi Windows™ XP Professional, HyperChem® Release

7.5 (untuk pemodelan molekul dan perhitungan sifat), dan SPSS 16.0 untuk Windows (untuk analisis statistik). Set data untuk penelitian ini terdiri dari struktur molekul dan data aktivitas antiplasmodial (nilai IC50) dari enam belas senyawa analog alkaloid quinoline. Dua belas dari senyawa ini sebelumnya disintesis oleh Soo Park dkk. pada tahun 2002. Tabel 1 (dalam sumber) menyajikan daftar senyawa ini, struktur kimianya, dan nilai penghambatan pertumbuhan parasit eksperimentalnya. Klorokuin juga disertakan dalam tabel sebagai senyawa pembanding. Metodologi penelitian mengikuti langkah-langkah utama berikut:

1. Optimalisasi Geometri dan Perhitungan Prediktor:
 - a. Model struktur tiga dimensi dari masing-masing senyawa dibuat menggunakan paket perangkat lunak ACD/Chemsketch 12.0.
 - b. Model-model ini disimpan dalam format file MDL MOL.
 - c. Geometri struktur kemudian dioptimalkan (energi diminimalkan) untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil.
 - d. Optimalisasi ini dilakukan dengan menggunakan metode semiempiris AM1.
 - e. Setelah optimalisasi geometri, perhitungan titik tunggal dilakukan pada setiap struktur untuk menghitung nilai prediktor (sifat fisikokimia).
2. Penentuan Prediktor:
 - a. Nilai prediktor atau deskriptor ditentukan dengan menggunakan subprogram "QSAR Properties" dalam perangkat lunak HyperChem®.
 - b. Data dari file .log (yang dihasilkan dari perhitungan titik tunggal) digunakan untuk mengekstrak nilai-nilai ini.
 - c. Prediktor yang dihitung meliputi:
 - Muatan atom bersih pada atom-atom tertentu: C1, C2, C3, C4, C5, C6, N7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, N17, C18, C19, C20, dan C21.
 - Deskriptor molekuler: Energi Total, Energi Ikatan, Energi Elektronik, Log P (koefisien partisi), Polarisabilitas, Refraktivitas, Energi Hidrasi, Massa, Panas Pembentukan, Volume, Momen Dipol (μ), Energi HOMO (EHOMO), dan Energi LUMO (ELUMO).
3. Analisis Statistik:
 - a. Analisis regresi linier multivariat dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS 16.0 untuk Windows.
 - b. Dalam analisis ini, parameter yang dihitung (prediktor) digunakan sebagai variabel independen.
 - c. Nilai IC50 diubah menjadi skala logaritmik ($\log IC50$) dan digunakan sebagai variabel dependen.
4. Pemilihan Model Persamaan Terbaik:
 - a. Model-model persamaan yang potensial dihasilkan dari analisis regresi linier multivariat.
 - b. Model terbaik dipilih berdasarkan kriteria statistik berikut:
 - Koefisien korelasi (R)
 - Kesalahan Standar (SE)
 - Statistik F
 - Signifikansi (Sig.)
 - Analisis menghasilkan 22 model potensial, masing-masing terdiri dari lima hingga enam prediktor.

5. Validasi Model:
 - a. Untuk mengevaluasi akurasi prediksi model persamaan yang dipilih, digunakan metode validasi silang leave-one-out.
 - b. Parameter statistik yang digunakan untuk menentukan model persamaan terbaik dari validasi silang adalah:
 - PRESS (Predicted Residual Sum of Squares)
 - SD (Standard Deviation of PRESS)
 - r^2_{cv} (koefisien determinasi validasi silang)
 - c. Tabel 3 (dalam sumber) menyajikan hasil validasi silang untuk 22 persamaan yang dianalisis.
 - d. Persamaan model yang dianggap terbaik berdasarkan kriteria validasi ini kemudian digunakan untuk memprediksi nilai aktivitas antimalaria teoritis untuk setiap senyawa dalam set data.

Gambar Alur Penelitian :

1. Persiapan Data dan Pemodelan Molekul :
 - a. ACD/Chemsketch 12.0
 - b. Input: Struktur Analog Quinoline
 - c. Output: Model 3D, File MDL MOL
2. Optimasi Geometri dan Perhitungan Prediktor :
 - a. HyperChem® 7.5, Metode AM1
 - b. Input: Model 3D
 - c. Output: Struktur Optimal, Nilai Prediktor (.log)
3. Penentuan Deskriptor QSAR :
 - a. HyperChem® 7.5, Subprogram QSAR Properties
 - b. Input: File .log
 - c. Output: Nilai Muatan Atom, Energi, dll
4. Analisis Regresi Multilinier :
 - a. SPSS 16.0 for Windows
 - b. Input: Nilai Prediktor, $\log(\text{IC}_{50})$
 - c. Output: Model Persamaan Regresi
5. Pemilihan Model Terbaik :
 - a. Kriteria: R, SE, F, Sig.
 - b. Output: Model Persamaan Terbaik (22 model)
6. Validasi Silang Leave-One-Out :
 - a. SPSS 16.0 for Windows
 - b. Input: Model Terbaik
 - c. Output: PRESS, SD, r^2_{cv} , Model Tervalidasi
7. Prediksi Aktivitas Antimalaria Teoritis :
 - a. Model Tervalidasi, Struktur Senyawa
 - b. Output: Nilai IC_{50} Prediksi

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini memanfaatkan pendekatan kuantitatif melalui pemodelan regresi linier multivariat guna mengidentifikasi hubungan antara deskriptor molekular dan aktivitas antimalaria dari 16 senyawa analog quinoline. Data awal diperoleh dengan menghitung 21 muatan atom (C1 hingga C21) serta sejumlah deskriptor molekular seperti energi total, energi ikat, energi elektronik, log P, polarisabilitas, refraktivitas,

energi hidrasi, massa, panas pembentukan, volume, momen dipol (μ), EHOMO, dan ELUMO. Semua data ini diolah menggunakan perangkat lunak SPSS 16.0 untuk menghasilkan model-model statistik yang menggambarkan kontribusi masing-masing prediktor terhadap aktivitas biologis senyawa, yang dinyatakan dalam bentuk Log (1/IC50). Hasil analisis menghasilkan sebanyak 22 model persamaan regresi linier yang masing-masing terdiri dari lima hingga enam variabel prediktor. Setiap model dievaluasi menggunakan parameter statistik seperti koefisien korelasi (R), nilai standard error, nilai F hitung, dan tingkat signifikansi (Sig.). Model yang memiliki nilai R tinggi serta tingkat signifikansi yang rendah dianggap memiliki kualitas prediktif yang lebih baik. Tabel 2 dalam penelitian ini menyajikan perbandingan lengkap dari ke-22 model, yang memperlihatkan variasi dalam kekuatan prediksi masing-masing model terhadap aktivitas antimalaria.

Sebagai langkah lanjutan, dilakukan validasi silang menggunakan metode leave-one-out (LOO) untuk menilai keakuratan dan kestabilan masing-masing model. Validasi ini menghasilkan parameter evaluatif seperti PRESS (Predicted Residual Sum of Squares), standar deviasi dari PRESS (SD), dan r^2_{cv} (cross-validated R-squared). Nilai PRESS yang rendah serta r^2_{cv} yang tinggi menjadi indikator penting dalam memilih model terbaik. Dari hasil validasi ini, Model 18 muncul sebagai model unggulan karena memiliki nilai r^2_{cv} tertinggi dan PRESS paling rendah, yang mengindikasikan kestabilan dan akurasi prediksi yang unggul dibandingkan model-model lainnya.

Model 18 memiliki persamaan regresi sebagai berikut:
Log (1/IC50) = (-18,553 ± 5,169) + (4,864 ± 0,892) qC3 + (96,375 ± 14,459) qC8 - (209,688 ± 44,377) qC14 - (35,730 ± 8,601) qC15 - (4,562 ± 3,681) qN17 + (2,325 ± 0,330) ELUMO.

Persamaan ini menunjukkan bahwa muatan atom pada posisi C3, C8, C14, C15, dan N17, serta nilai energi ELUMO, memberikan kontribusi signifikan terhadap peningkatan atau penurunan aktivitas antimalaria. Untuk memperkuat bukti empiris dari model ini, dilakukan visualisasi hubungan antara nilai prediksi dan nilai eksperimental Log (1/IC50). Gambar 2 menunjukkan bahwa terdapat korelasi linier yang sangat kuat antara keduanya, dengan nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0,92. Ini mengindikasikan bahwa Model 18 mampu menjelaskan hingga 92% variasi dalam data aktivitas biologis senyawa berdasarkan prediktor yang digunakan. Ini merupakan bukti kuat atas validitas dan ketepatan prediktif model tersebut dalam mengevaluasi efektivitas senyawa analog quinoline. Analisis terhadap nilai koefisien masing-masing prediktor pada Model 18 memberikan wawasan penting mengenai faktor-faktor yang memengaruhi aktivitas antimalaria. Nilai koefisien positif pada muatan atom C3 dan C8 menunjukkan bahwa peningkatan muatan positif pada posisi tersebut meningkatkan aktivitas biologis, sedangkan koefisien negatif pada C14, C15, dan N17 menunjukkan bahwa peningkatan muatan di posisi ini justru menurunkan aktivitas. Deskriptor ELUMO juga memberikan pengaruh positif, menunjukkan bahwa energi orbital molekul terendah yang tidak terisi memainkan peran penting dalam aktivitas senyawa.

Peran deskriptor elektronik seperti muatan atom dan ELUMO dalam menjelaskan aktivitas senyawa menegaskan pentingnya sifat elektronik dalam interaksi obat-reseptor. Dalam sistem biologis, interaksi antara molekul obat dan target protein sangat dipengaruhi oleh distribusi muatan dan polaritas. Sifat-sifat ini memengaruhi kemampuan senyawa dalam membentuk ikatan hidrogen, gaya elektrostatik, atau bahkan proses transfer elektron, yang semuanya memengaruhi efektivitas terapeutik senyawa tersebut. Secara khusus, ELUMO yang muncul sebagai prediktor signifikan

dalam Model 18 menguatkan relevansi Teori Orbital Molekul Frontier (FMO), yang menyatakan bahwa reaktivitas molekul banyak ditentukan oleh energi HOMO dan LUMO. Nilai ELUMO yang lebih tinggi menunjukkan peningkatan karakter elektrofilik, yang memudahkan interaksi dengan pusat nukleofilik pada target biologi. Dalam konteks antimalaria, interaksi ini dapat mengganggu fungsi vital parasit seperti sintesis DNA atau respirasi seluler melalui transfer elektron.

Menariknya, kontribusi signifikan dari muatan atom pada posisi spesifik seperti C3 dan C8 mengindikasikan bahwa penggantian substituen pada posisi ini dapat digunakan sebagai strategi rasional dalam desain obat. Perubahan elektron pada titik-titik strategis ini memungkinkan pengoptimalan distribusi muatan, sehingga meningkatkan afinitas terhadap target biologi tanpa mengubah kerangka dasar senyawa quinoline. Sebagai implikasi praktis dari Model 18, penelitian ini juga mengembangkan rancangan senyawa analog baru dengan melakukan substitusi strategis pada atom-atom yang teridentifikasi sebagai titik kunci. Struktur dan nilai IC50 yang diprediksi untuk senyawa-senyawa baru ini ditampilkan pada Tabel 5. Rancangan ini merupakan langkah awal dalam pengembangan kandidat obat potensial berbasis quinoline, yang selanjutnya perlu diuji melalui studi eksperimental *in vitro* dan *in vivo* untuk verifikasi lebih lanjut.

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil memodelkan hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas antimalaria dari analog Quinoline yang berasal dari *Cinchona ledgeriana* Moens melalui pengembangan persamaan QSAR. Persamaan QSAR terbaik yang diperoleh melalui analisis regresi linier multivariat dan validasi silang leave-one-out adalah : $\text{Log}(1/\text{IC}_{50}) = (-18,553 \pm 5,169) + (4,864 \pm 0,892)qC3 + (96,375 \pm 14,459)qC8 - (209,688 \pm 44,377)qC14 - (35,730 \pm 8,601)qC15 - (4,562 \pm 3,681)qN17 + (2,325 \pm 0,330) \text{ELUMO}$. Model ini mengidentifikasi muatan atom pada posisi C3, C8, C14, C15, dan N17, serta energi ELUMO sebagai sifat fisikokimia yang signifikan dalam memengaruhi aktivitas antimalaria senyawa-senyawa ini. Lebih lanjut, berdasarkan model yang dihasilkan, dilakukan desain senyawa turunan baru dengan prediksi nilai IC50 sebesar $3,697 \times 10^{-4}$ nM, yang berpotensi menjadi kandidat antimalaria yang lebih efektif. Perbaikan ini menekankan bagaimana penelitian ini mencapai tujuannya dalam menggambarkan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dan bagaimana temuan ini digunakan untuk merancang senyawa baru yang potensial.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. 2022. World malaria report 2022. Geneva: WHO. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
- Hansch, C., & Fujita, T. 1964. ρ - σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8): 1616–1626. <https://doi.org/10.1021/ja01062a035>
- Park, S., Kim, J. Y., Kim, S. Y., Choi, S. Y., & Lee, K. H. 2002. Synthesis and Antimalarial Activity of Quinoline Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(19): 2773–2776. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00554-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00554-0)
- Olliaro, P. L., & Yuthavong, Y. 1999. An overview of chemotherapeutic targets for antimalarial drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics*, 81(2): 91–110. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00045-6](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00045-6)

- Sullivan, D. J., Gluzman, I. Y., & Goldberg, D. E. 1996. Plasmodium hemozoin formation mediated by histidine-rich proteins. *Science*, 271(5246): 219–222. <https://doi.org/10.1126/science.271.5246.219>
- Tekwani, B. L., & Walker, L. A. 2005. Targeting the Hemozoin Synthesis Pathway for New Antimalarial Drug Discovery: Technologies for In Vitro β -Hematin Formation Assay. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 8(1): 63–79. <https://doi.org/10.2174/1386207053328100>
- Todeschini, R., & Consonni, V. 2000. *Handbook of Molecular Descriptors*. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527613106>
- Karelson, M. 2000. *Molecular Descriptors in QSAR/QSPR*. New York: Wiley-Interscience.
- Kubinyi, H. 1993. QSAR and 3D QSAR in Drug Design Part 1: Methodology. *Drug Discovery Today*, 2(11): 457–467.
- Cramer, R. D., Patterson, D. E., & Bunce, J. D. 1988. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 110(18): 5959–5967. <https://doi.org/10.1021/ja00226a005>
- Stewart, J. J. P. 1989. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2): 209–220. <https://doi.org/10.1002/jcc.540100208>
- IBM Corp. 2007. *SPSS Statistics for Windows, Version 16.0*. Armonk, NY: IBM Corp.