

**KAJIAN DOCKING DAN PREDIKSI BEBERAPA ASPEK FARMAKOKINETIKA  
DESAIN MOLEKUL TURUNAN KUININ SEBAGAI UPAYA MENEMUKAN  
KANDIDAT SENYAWA ANTIMALARIA YANG BARU****Rahmana Emran Kartasasmita<sup>1</sup>, Rina Anugrah<sup>2</sup>, Daryono Hadi Tjahjono<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha No.10<sup>2</sup> Prodi Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Jl. Terusan Sudirman,  
Cimahi,  
anoegrah1010@gmail.com**ABSTRAK**

Kuinin merupakan obat antimalaria dengan  $t_{1/2}$  eliminasi yang panjang, mencapai 11-18 jam, serta memiliki berbagai efek samping yang cukup berat. Dikaitkan dengan struktur dan sifat fisikokimianya, hal tersebut dapat disebabkan tingginya lipofilisitas kuinin dan metabolitnya serta kemungkinan afinitas senyawa tersebut terhadap reseptor tertentu, di luar target kerja pada plasmodium. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh desain turunan kuinin yang memiliki aktivitas antimalaria setara atau lebih baik dari kuinin dengan efek samping yang lebih ringan menggunakan metode *molecular modeling*, terkhususnya kajian *docking* antara ligan dengan target. Desain turunan kuinin dilakukan melalui substitusi atom hidrogen pada cincin kuinolin dengan gugus fungsi polar, mencakup gugus -OH, -COOH, dan -SO<sub>3</sub>H. Ferriprotoporfirin IX digunakan sebagai target kerja antimalaria dan reseptor muskarinik M2 sebagai target kerja lain yang diperkirakan menyebabkan efek samping. Beberapa aspek farmakokinetika desain turunan kuinin yang diperoleh diprediksi secara kualitatif menggunakan aturan Lipinski, dan secara kuantitatif menggunakan program PreADMET, terdiri dari parameter absorpsi, distribusi serta reabsorpsi di ginjal. Telah diperoleh 4 desain senyawa turunan kuinin yang potensial yaitu kuinin tersubstitusi -OH pada atom C7', kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C5' dan -OH pada atom C6', kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' serta kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' dan -OH pada atom C6'.

**Kata kunci** : antimalaria, *docking*, ferriprotoporfirin IX, kuinin.**ABSTRACT**

Quinine is an antimalarial drug with a long elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), about 11-18 hours and various severe side effects. Considering the structure and physico-chemical properties of quinine, those side effects and toxicities might be related with high lipophilicity of quinine and its metabolites and their probable affinities on certain receptor in addition to work target in plasmodium. This study aims to obtain designs of quinine derivatives having equivalent or better antimalarial activities with lesser side effects applying molecular modeling method, especially docking study between ligand and target. Quinine derivatives were designed by substitution of hydrogen atoms of different positions in the quinoline ring with three different polar functional groups, including -OH, -COOH, and -SO<sub>3</sub>H. Ferriprotoporphyrin IX was chosen as work target in plasmodium, while M2 muscarinic receptor was used as additional work target predicted to be responsible for side effects. Pharmacokinetic aspects of quinine derivatives designs were qualitatively predicted by Lipinski's rules of five and quantitatively by online PreADMET program, including absorption, distribution, and reabsorption in kidney. 4 compound designs were obtained and predicted to be potential candidates, including quinine substituted with -OH at C7' atom, quinine substituted with -COOH at C5' and -OH at C6' atoms, quinine substituted with -SO<sub>3</sub>H at C8' and quinine substituted with -SO<sub>3</sub>H at C8' and -OH at C6' atoms.

**Key words** : antimalarial drug, docking, ferriprotoporphyrin IX, lipophilicity

## PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit menular yang terdapat hampir di seluruh bagian dunia, terutama di negara-negara beriklim tropis dan sub tropis. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2012 terjadi penyebaran malaria di 99 negara dari 104 negara yang di data WHO, Indonesia merupakan salah satunya (WHO, 2012). Menurut Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Kemenkes RI, pada tahun 2012 terdapat 417.819 kasus positif malaria. Upaya pengendalian dan pemberantasan penyakit malaria sudah sangat banyak dilakukan. Namun demikian, penyakit ini kembali berkembang akibat meningkatnya kasus resistensi terhadap beberapa obat antimalaria, resistensi vektor terhadap insektisida, dan migrasi manusia dari satu daerah ke daerah lain (Fauci dkk, 2008).

Malaria merupakan penyakit infeksi eritrosit yang disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium*. Protozoa tersebut masuk ke dalam tubuh manusia melalui perantara nyamuk *Anopheles* betina. Ada empat spesies *Plasmodium* yang umum menginfeksi manusia yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*. Dari ke empat spesies tersebut, yang paling sering menimbulkan penyakit yang parah bahkan kematian adalah *P. falciparum*, sedangkan spesies lain umumnya hanya menyebabkan demam dan kadang-kadang anemia (Fauci dkk, 2008 dan Brunton, 2006).

Kuinin merupakan skizontosida darah yang efektif pada siklus eritrositik ke empat spesies plasmodium (Brunton, 2006). Meskipun obat ini tidak lagi menjadi terapi pilihan utama karena beberapa efek sampingnya yang berat, namun kombinasi kuinin dengan obat lain seperti doksisisiklin, tetrasiklin atau klindamisin menjadi terapi lini kedua apabila infeksi malaria tidak teratasi oleh obat pilihan utama (WHO, 2010).

Kuinin diabsorpsi dengan cepat jika diberikan secara oral dan konsentrasi maksimal dalam plasma dicapai dalam waktu 3-8 jam. Absorpsi terutama terjadi pada bagian atas usus halus ( $\pm 80\%$ ). Konsentrasi

dalam plasma untuk terapeutik sekitar 3 -7  $\mu\text{g/mL}$ . Kuinin secara luas terdistribusi di jaringan tubuh dengan  $t_{1/2}$  sekitar 11-18 jam (Brunton, 2006). Farmakokinetika kuinin bervariasi tergantung pada keparahan infeksi malaria dan karakteristik individu. Pada pasien dengan infeksi malaria berat,  $t_{1/2}$  kuinin meningkat hingga 18 jam.

Salah satu mekanisme kerja kuinin sebagai antimalaria adalah pengikatan ferriprotoporfirin IX dengan afinitas yang tinggi membentuk kompleks koordinasi yang menyebabkan kerusakan dan lisisnya membran parasit malaria (Alumasa dkk, 2011). Ferriprotoporfirin IX (Gambar 1) merupakan molekul heme yang dilepaskan parasit saat mendegradasi hemoglobin dan merupakan bahan utama untuk membentuk hemozoin atau pigmen malaria (Egan, 2008).

Jika diberikan pada dosis terapi ataupun lebih tinggi, kuinin dapat menimbulkan cinchonism, hipoglikemia, dan hipotensi. Gejala cinchonism berupa gangguan fungsional saraf kedelapan seperti tinnitus, penurunan ketajaman pendengaran (ototoksisitas), gangguan penglihatan seperti penglihatan kabur, gangguan persepsi warna, forofobia dan bahkan kebutaan, sakit kepala, mual, muntah, dan hipotensi postural (Brunton, 2006 dan Alkaldi, 2007). Apabila konsentrasi plasma kuinin  $> 5 \mu\text{g/mL}$  gejala efek samping mulai timbul, bila  $> 10 \mu\text{g/mL}$  menimbulkan gangguan penglihatan, bila  $> 15 \mu\text{g/mL}$  dapat menimbulkan aritmia jantung dan bila  $> 22 \mu\text{g/mL}$  dapat menyebabkan kematian.

Kebutaan akut merupakan salah satu efek samping kuinin yang paling berat. Efek ini diduga kuat timbul akibat interaksi kuinin dengan reseptor kolinergik salah satunya reseptor muskarinik. Hal ini didasarkan pada efek antikolinergik yang ditimbulkan kuinin yaitu efek midriatik dan *sinus tachycardia* (WHO, 2010 dan Alkaldi, 2007).

Kuinin merupakan senyawa lipofilik dengan log P sekitar 2,6 (Marydele, 2001). Lipofilisitas mempengaruhi eliminasi suatu obat dari tubuh, semakin lipofil semakin lama waktu eliminasinya ( $t_{1/2}$  eliminasi semakin panjang). Akibatnya, resiko efek

samping yang akan timbul juga meningkat (Brunton, 2006 dan Alkaldi, 2007).

Jika dikaitkan dengan struktur dan sifat fisikokimia kuinin, efek samping kuinin dapat disebabkan tingginya lipofilisitas kuinin dan metabolitnya serta kemungkinan afinitas senyawa tersebut terhadap reseptor tertentu, di luar target kerja pada plasmodium. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh desain turunan kuinin tersubstitusi gugus fungsi polar  $-OH$ ,  $-COOH$ , dan  $-SO_3H$  yang memiliki aktivitas antimalaria setara atau lebih baik dari kuinin dengan efek samping yang lebih ringan.

## METODE

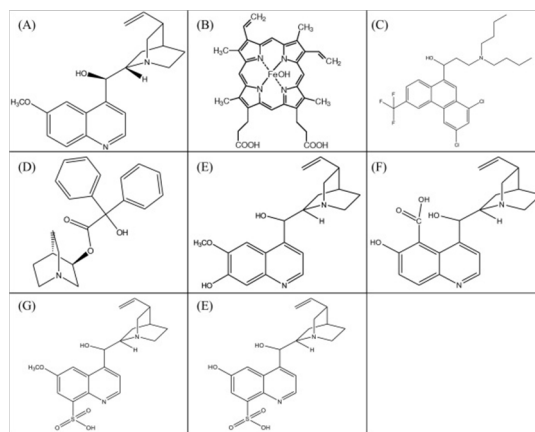
Penelitian dilakukan melalui modifikasi model struktur molekul kuinin, dan dilanjutkan dengan studi *docking* serta prediksi beberapa aspek farmakokinetika secara kualitatif dan kuantitatif dengan bantuan beberapa perangkat lunak.

**Modifikasi model struktur kuinin.** Model struktur kuinin dimodifikasi melalui substitusi atom hidrogen pada cincin kuinolin dengan berbagai gugus fungsi polar pada berbagai posisi, mencakup gugus  $-OH$ ,  $-COOH$ , dan  $-SO_3H$ . Desain molekul uji digambar menggunakan perangkat lunak ChemOffice (ChemDraw dan Chem3D), kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan perangkat lunak HyperChem® dengan metode semiempiris AM1. Optimasi geometri dilakukan untuk mendapatkan struktur molekul dengan koordinat yang memiliki energi potensial permukaan minimum. Molekul yang memiliki energi potensial permukaan minimum diketahui memiliki kemudahan untuk disintesis dalam skala laboratorium dan kestabilan geometrik yang baik (Kitchen dkk, 2004).

**Kajian *docking*.** Kajian *docking* desain molekul turunan kuinin dilakukan terhadap ferriprotoporfirin IX dan reseptor muskarinik M2. Molekul target ferriprotoporfirin IX diperoleh dari Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) dengan kode identifikasi CCDC\_659633 dan reseptor muskarinik M2 dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode identifikasi 3UON

(Kathreine dkk, 2008 dan Haga dkk, 2012). Kajian dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina sedangkan visualisasi hasil menggunakan perangkat lunak Pymol versi 1.3 (Trott dkk, 2010). Hasil kajian dinilai berdasarkan dua parameter yaitu *free energy binding* ( $\Delta G$ ) dan ikatan kimia yang terbentuk. Metode *docking* yang digunakan divalidasi melalui tumpang tindih struktur senyawa hasil *docking* dengan struktur *original ligand* yang diperoleh dari CCDC dan PDB. Validasi dilakukan untuk mengevaluasi akurasi metode *docking* yang digunakan. Sebagai kriteria validitas, digunakan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*). *Docking* dinyatakan valid bila  $RMSD < 2 \text{ \AA}$  (angstrom) (Morris dkk, 2008).

Struktur ferriprotoporfirin IX yang diperoleh dari CCDC merupakan struktur kristal (x-ray) dari kompleks halofantrin-ferriprotoporfirin IX sedangkan struktur reseptor muskarinik M2 yang diperoleh dari PDB merupakan struktur kristal (x-ray) reseptor tersebut dalam keadaan mengikat ligan QNB atau (3R)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl hydroxy(diphenyl) acetate. Validasi metode *docking* dilakukan menggunakan struktur molekul halofantrin (Gambar 1) dan QNB (Gambar 1) sebagai *original ligand* dari masing-masing reseptor.



**Gambar 1.** Struktur 2D dari: (A) kuinin; (B) ferriprotoporfirin IX; (C) halofantrin, (D) QNB; (E) kuinin tersubstitusi  $-OH$  pada atom C7'; (F) kuinin tersubstitusi  $-COOH$  pada atom C5' dan  $-OH$  pada atom C6'; (G) kuinin tersubstitusi  $-SO_3H$  pada atom C8'; (H) kuinin tersubstitusi  $-SO_3H$  pada atom C8' dan  $-OH$  pada atom C6'.

### Prediksi aspek farmakokinetika.

Prediksi beberapa aspek farmakokinetika desain molekul turunan kuinin secara kualitatif dilakukan menggunakan aturan Lipinski, dan secara kuantitatif menggunakan program PreADMET. Prediksi Lipinski dilakukan menggunakan perangkat lunak MedChem Designer<sup>TM</sup>. Parameter Lipinski yang digunakan adalah log P, bobot molekul, donor dan akseptor ikatan hidrogen. Parameter absorpsi dan distribusi yang diprediksi mencakup *Human Intestinal Absorption* (HIA) untuk memprediksi absorpsi di usus, permeabilitas pada sel MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) untuk memprediksi reabsorpsi di ginjal, ikatan pada protein plasma dan kemampuan penetrasi ke dalam otak untuk memprediksi distribusi dalam tubuh. Program preADMET merupakan aplikasi berbasis web untuk memprediksi data absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dengan metode *in silico* (Lee, 2003). Program tersebut diakses secara online melalui <http://preadmet.bmdrc.org/>.

Dari hasil kajian *docking* dan prediksi beberapa aspek farmakokinetika diseleksi beberapa desain senyawa turunan kuinin yang potensial yaitu memiliki afinitas terhadap ferriprotoporfirin IX setara atau lebih tinggi dari kuinin dan afinitas terhadap reseptor muskarinik lebih rendah dari kuinin. Disamping itu, desain senyawa tersebut harus memiliki lipofilisitas yang lebih rendah dari kuinin, tidak melanggar aturan Lipinski, diabsorpsi dengan baik pada usus tetapi tidak terlalu banyak direabsorpsi pada ginjal serta ikatan protein plasmanya rendah.

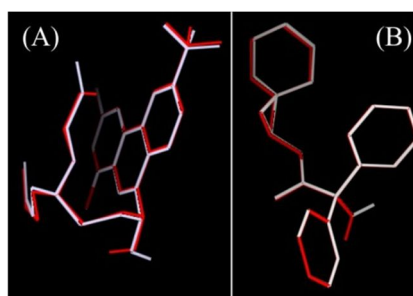
## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Kajian Docking.** Terhadap desain turunan kuinin hasil modifikasi dilakukan kajian *docking* untuk menilai afinitasnya terhadap ferriprotoporfirin IX yang merupakan target kerja kuinin pada plasmodium dan terhadap reseptor muskarinik M2.

Meskipun kuinin memiliki aktifitas antikolinergik namun belum ada literatur yang membahas ikatan antara kuinin dengan reseptor muskarinik. Oleh karena itu, untuk

menilai probabilitas afinitas kuinin terhadap reseptor muskarinik dilakukan kajian *structure alignment* kuinin dengan *original ligand* reseptor muskarinik M2 yaitu QNB. Hasil kajian menunjukkan bahwa 43 dari 48 atom kuinin memiliki keselarasan dengan atom-atom penyusun QNB atau setara dengan kemiripan struktur sebesar 89,58%. Berdasarkan data tersebut diperkirakan bahwa kuinin memiliki potensi afinitas terhadap reseptor muskarinik M2 seperti halnya QNB.

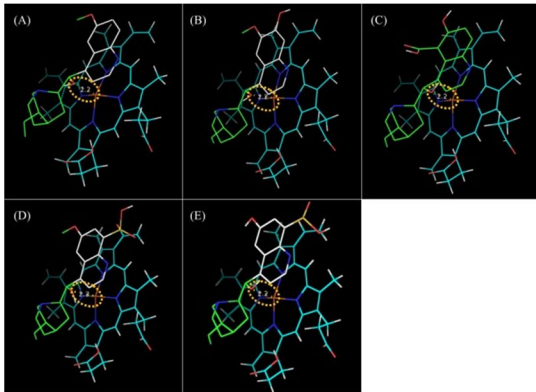
Pada pengujian validasi, hasil tumpang tindih halofantrin menunjukkan nilai RMSD = 0,817 Å, dan QNB menunjukkan nilai RMSD = 0,224 Å, sehingga dapat disimpulkan bahwa metode ini dapat diterima karena nilai RMSD lebih rendah dari nilai RMSD yang disyaratkan oleh Morris dan Lim-Wilby ( $\leq 2\text{Å}$ ). Hasil tumpang tindih kedua ligan tersebut ditampilkan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Hasil tumpang tindih ligan hasil *docking* dengan *original ligand*. (A). Struktur halofantrin hasil docking (putih) dan struktur halofantrin *original ligand* (merah). (B). Struktur QNB hasil docking (putih) dan QNB *original ligand* (merah).

Hasil kajian *docking* menunjukkan bahwa kuinin membentuk kompleks koordinasi dengan ferriprotoporfirin IX dimana atom O pada gugus -OH (R9) kuinin membentuk ikatan dengan atom Fe pada ferriprotoporfirin IX dengan jarak ikatan 2,2 Å (Gambar 3). Menurut Alumasa dkk, kompleks kuinin-ferriprotoporfirin IX yang terbentuk adalah kompleks koordinasi. Gugus hidroksi yang berada diantara gugus kuiniklidin (pada R9) berperan penting dalam membentuk kompleks tersebut. Penghilangan gugus hidroksida tersebut menyebabkan penurunan afinitas kuinin terhadap ferriprotoporfirin IX. Interaksi van

der waals juga terlibat dalam interaksi kedua molekul tersebut (Alumasa dkk, 2011).



**Gambar 3.** Interaksi kuinin dan desain turunan kuinin dengan ferritoporfirin IX, interaksi yang terjadi ditandai dengan garis putus-putus berwarna kuning (dalam lingkaran berwarna orange). (A) kuinin, (B) kuinin tersubstitusi -OH pada atom C7', (C) kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C5' dan -OH pada atom C6', (D) kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8', (E) kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' dan -OH pada atom C6'.

Secara umum, hasil *docking* menunjukkan bahwa substitusi atom hidrogen pada cincin kuinolin dengan gugus fungsi -OH, -COOH dan -SO<sub>3</sub>H dapat menurunkan afinitas turunan kuinin terhadap ferritoporfirin IX (Tabel 1). Substitusi gugus polar meningkatkan *free energy binding* ( $\Delta G$ ). Hal ini terjadi karena gugus tersebut memberikan efek induksi negatif pada kompleks yang terbentuk antara desain turunan kuinin dengan ferritoporfirin IX. Perbedaan posisi substituen mempengaruhi ikatan yang terbentuk, jumlah ikatan hidrogen, dan jarak ikatan, yang menyebabkan perbedaan besarnya energi aktivasi. Semakin besar *free energy binding*, maka semakin kecil potensi afinitas suatu senyawa terhadap suatu reseptor (Kitchen dkk, 2004).

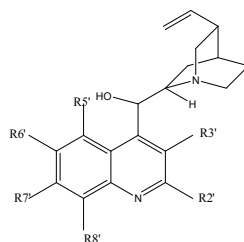
Hasil kajian *docking* antara kuinin dengan reseptor muskarinik M2 menunjukkan bahwa kuinin berinteraksi melalui interaksi van der Waals dengan reseptor tersebut. Substitusi atom hidrogen pada cincin kuinolin dengan gugus fungsi -OH menurunkan afinitas terhadap reseptor muskarinik M2 kecuali kuinin tersubstitusi -OH pada atom C5' yang justru menyebabkan peningkatan afinitas (Tabel 1). Hal ini terjadi karena pengaruh

ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals yang terjadi pada desain turunan kuinin tersebut. Pada kuinin tersubstitusi -OH pada atom C5' terjadi ikatan hidrogen antara atom N pada gugus kuinolin dengan atom H pada gugus -OH reseptor muskarinik M2 dengan jarak ikatan 2,8 Å dan ikatan hidrogen antara atom H pada gugus -OH dengan atom O pada gugus -OH reseptor muskarinik M2 dengan jarak ikatan 2,0 Å. Substitusi dengan gugus fungsi -COOH meningkatkan afinitas terhadap reseptor muskarinik M2 kecuali kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C7' (Tabel 1). Substitusi dengan gugus fungsi -SO<sub>3</sub>H meningkatkan afinitas terhadap reseptor muskarinik M2 kecuali kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C7' dan 8' (Tabel 1).

Jika gugus metoksi pada atom C6' desain turunan kuinin tersubstitusi gugus -OH, -COOH atau -SO<sub>3</sub>H disubstitusi dengan gugus -OH, maka desain hasil modifikasi tersebut memiliki potensi menurunkan log P dengan lebih signifikan. Lipofilisitas senyawa yang lebih rendah dapat menurunkan reabsorpsinya di ginjal sehingga memiliki potensi menurunkan  $t_{1/2}$  eliminasi. Secara umum, pengaruh substitusi dua gugus polar tersebut pada afinitas terhadap ferritoporfirin IX maupun reseptor muskarinik M2 hampir sama dengan substitusi satu gugus polar seperti yang ditampilkan pada Tabel 1. Hal ini terjadi karena substitusi gugus -OH pada atom C6' hanya menggantikan pengaruh induksi yang disebabkan oleh metoksi dan tidak menyebabkan perubahan jumlah dan jarak ikatan yang terbentuk.

#### **Prediksi Lipinski, Absorpsi, Distribusi dan Reabsorpsi Molekul Uji.**

Prediksi Lipinski bertujuan untuk menilai probabilitas absorpsi sistemik secara kualitatif, hal ini sangat penting terutama untuk kandidat obat yang ditujukan untuk penggunaan oral. Menurut aturan Lipinski, secara umum, suatu obat dapat diberikan secara oral jika tidak melanggar lebih dari satu kriteria berikut: donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 dan akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 (atom nitrogen dan oksigen), berat molekul tidak lebih besar dari 500 dalton serta log P tidak lebih besar dari 5 (Lipinski dkk, 2001).



**Tabel 1.** Hasil Kajian *Docking* Desain Turunan Kuinin terhadap Ferritopropfirin IX dan Reseptor Muskarinik M2

Senyawa	R2'	R3'	R5'	R6'	R7'	R8'	$\Delta G$ (Kcal/Mol)	
							Ferritopropfirin IX	Muskarinik M2
Kuinin	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,6	- 6,9
1	H	H	H	OH	H	H	- 5,5	- 6,8
2	OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,4	- 6,8
3	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,1	- 6,6
4	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,4	- 7,0
<b>5</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>- 5,4</b>	<b>- 6,7</b>
6	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OH	- 5,4	- 6,9
7	OH	H	H	OH	H	H	- 5,4	- 6,9
8	H	OH	H	OH	H	H	- 5,1	- 6,6
9	H	H	OH	OH	H	H	- 5,4	- 7,0
10	H	H	H	OH	OH	H	- 5,4	- 6,7
11	H	H	H	OH	H	OH	- 5,4	- 6,7
12	COOH	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,2	- 7,1
13	H	COOH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,0	- 7,2
14	H	H	COOH	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,4	- 7,0
15	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	COOH	H	- 5,3	- 6,9
16	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	- 5,4	- 7,2
17	COOH	H	H	OH	H	H	- 5,1	- 6,9
18	H	COOH	H	OH	H	H	- 4,9	- 7,4
<b>19</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>COOH</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>- 5,4</b>	<b>- 6,6</b>
20	H	H	H	OH	COOH	H	- 5,4	- 7,0
21	H	H	H	OH	H	COOH	- 5,4	- 7,1
22	SO <sub>3</sub> H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 5,2	- 7,2
23	H	SO <sub>3</sub> H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 4,9	- 7,4
24	H	H	SO <sub>3</sub> H	OCH <sub>3</sub>	H	H	- 4,7	- 7,2
25	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>3</sub> H	H	- 4,8	- 6,8
<b>26</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>OCH<sub>3</sub></b>	<b>H</b>	<b>SO<sub>3</sub>H</b>	<b>- 5,3</b>	<b>- 6,7</b>
27	SO <sub>3</sub> H	H	H	OH	H	H	- 5,2	- 7,2
28	H	SO <sub>3</sub> H	H	OH	H	H	- 4,9	- 8,4
29	H	H	SO <sub>3</sub> H	OH	H	H	- 4,7	- 7,3
30	H	H	H	OH	SO <sub>3</sub> H	H	- 4,9	- 7,1
<b>31</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>SO<sub>3</sub>H</b>	<b>- 5,2</b>	<b>- 6,5</b>

**Tabel 2.** Hasil Prediksi Lipinski, Absorpsi, Distribusi dan Reabsorpsi Desain Turunan Kuinin

Senyawa	Prediksi Lipinski				Absorpsi		Distribusi	
	BM	Log P	HBD <sup>a</sup>	HBA <sup>b</sup>	HIA <sup>c</sup> , %	MDCK cell permeability (nm/sec)	Plasma protein binding (%)	Brain Barrier Penetration (c.brain/c.blood)
Kuinin	324,42	2,849	1	4	96,0915	36,9877	59,4599	0,1889
5	340,42	2,382	2	5	94,1560	2,0225	48,5065	0,3005
19	354,41	1,845	3	6	94,6382	14,1606	47,3244	0,0577
26	404,49	1,200	2	7	95,1662	0,1353	40,1619	0,0148
31	390,46	0,642	3	7	92,1057	0,4623	40,6739	0,0372

Keterangan : a. HBD = *hydrogen bond donor*, b. HBA = *hydrogen bond acceptor*, c. HIA = *human intestinal absorptin*

Dari hasil kajian *docking*, prediksi Lipinski, absorpsi, distribusi, dan reabsorpsi di ginjal (Tabel 1 dan 2) diperoleh 4 desain senyawa turunan kuinin yang potensial sebagai antimalaria. Keempat desain senyawa tersebut adalah :

- Kuinin tersubstitusi -OH pada atom C7' ( $\Delta G_{\text{ferri}} = -5,4$  kcal/mol,  $\Delta G_{\text{M2}} = -6,7$  kcal/mol, Log P = 2,38, HIA= 94,17%, MDCK *permeability* = 2,02 nm/sec, Ikatan protein-plasma = 48,51%),
- Kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C5' dan -OH pada atom C6' ( $\Delta G_{\text{ferri}} = -5,4$  kcal/mol,  $\Delta G_{\text{M2}} = -6,6$  kcal/mol, Log P = 1,85, HIA= 94,64%, MDCK *permeability* = 14,16 nm/sec, Ikatan protein-plasma = 47,32%),
- Kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' ( $\Delta G_{\text{ferri}} = -5,3$  kcal/mol,  $\Delta G_{\text{M2}} = -6,7$  kcal/mol, Log P = 1,2, HIA=95,17%, MDCK *permeability* = 0,14 nm/sec, Ikatan protein-plasma = 40,16%),
- Kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' dan -OH pada atom C6' ( $\Delta G_{\text{ferri}} = -5,2$  kcal/mol,  $\Delta G_{\text{M2}} = -6,5$  kcal/mol, Log P = 0,64, HIA=92,11%, MDCK *permeability* = 0,46 nm/sec, Ikatan protein-plasma = 40,67%).

Keterangan :

$\Delta G_{\text{ferri}}$  = *Free binding energy* antara desain molekul uji dengan ferriprotoporfirin IX.

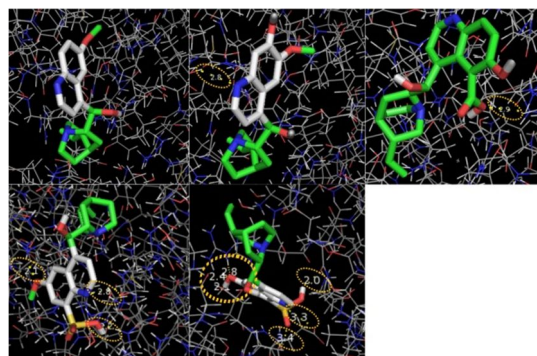
$\Delta G_{\text{M2}}$  = *Free binding energy* antara desain molekul uji dengan reseptor muskarinik M2.

Interaksi desain turunan kuinin terpilih dengan ferriprotoporfirin IX dan reseptor muskarinik M2 dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.

## KESIMPULAN

Dari hasil studi diperoleh 4 kandidat desain senyawa turunan kuinin yang dapat dikembangkan untuk tahapan pengujian lebih lanjut sebagai obat antimalaria, yaitu kuinin tersubstitusi -OH pada atom C7', kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C5' dan -OH pada atom C6', kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' serta kuinin tersubstitusi

-SO<sub>3</sub>H pada atom C8' dan -OH pada atom C6'. Ke-4 desain senyawa tersebut memiliki afinitas terhadap ferriprotoporfirin IX setara dari kuinin dan afinitas terhadap reseptor muskarinik lebih rendah dari kuinin. Disamping itu, desain senyawa tersebut memiliki lipofilisitas yang lebih rendah dari kuinin, tidak melanggar aturan Lipinski, diabsorpsi dengan baik pada usus tetapi tidak terlalu banyak direabsorpsi pada ginjal serta ikatan protein plasmanya rendah.



**Gambar 4.** Interaksi kuinin dan desain turunan kuinin dengan reseptor muskarinik M2, ikatan hidrogen ditandai dengan garis putus-putus berwarna kuning (dalam lingkaran berwarna orange) . (A) kuinin, (B) kuinin tersubstitusi -OH pada atom C7', (C) kuinin tersubstitusi -COOH pada atom C5' dan -OH pada atom C6', (D) kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8', (E) kuinin tersubstitusi -SO<sub>3</sub>H pada atom C8' dan -OH pada atom C6'.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani serta kepada Nursalam Hamzah, S.Si., M. Si., Apt saran dan masukan-masukan selama pelaksanaan penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alkaldi OH, 2007, 'Antimalarial drug toxicity', *Chemotherapy*, Vol.53, pp.385-391.
- Alumasa JN, Gorka AP, Casabianca LB, Comstock E, Dios AC, Roepe PD, 2011, 'The hydroxyl functionality and a rigid proximal N are required for forming a

- novel non-covalent quinine-heme complex', *J of Inorganics Biochemistry*, Vol.105, No.3, pp.467-475.
- Brunton LL, 2006, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th Edition, Dalam: Shapiro TA, Goldberg DE, *Chemotherapy of protozoal infections*, USA: McGraw-Hill Companies Inc, pp.1035-1041.
- Egan TJ, 2008, 'Haemozoin formation', *J Molecular & Biochemical Parasitology*, Vol.157, pp.127-136.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, 2008 Harrison's principle of internal medicine, 17th Edition, Dalam: White NJ, Breman JG, *Malaria*, USA: McGraw-Hill Companies Inc, pp.1280-1281.
- Haga K, Kruse AC, Asada H, Yurugi KT, Shiroishi M, Zhang C, dkk, 2012, 'Structure of the human M2 muscarinic acetylcholine receptor bound to an antagonist', *Nature*, Vol.482, pp.547-551.
- Kathreine AV, Marques HM, Egan TJ, 2008, 'The crystal structure of halofantrine-ferriprotoporphylin IX and the mechanism of action arylmethanol antimalarials', *J of Inorganics Biochemistry*, Vol.102, pp.1660-1667.
- Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J, 2004, 'Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications', Vol.3, pp.935-949.
- Lee SK, Lee IH, Chang GS, Chung JE, No KT, 2003, 'The preADMET approach : Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties', *Blackwell Publishing*, pp. 418-420.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney FJ, 2001, 'Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings'. *Adv. Drug Deliv.Rev*, Vol.46 No.1-3, pp.3-26.
- Marydele JO, 2001, *Merck Index*, Thirteenth Edition, USA: Merck & Co, Inc, pp.8151.
- Morris GM, Lim-Wilby M, 2008, *Molecular docking, methods in molecular biology*, Dalam: Kukul A, *Molecular Modeling of Proteins*, New Jersey: Humana Press, pp. 365-382.
- Trott A.O, J Olson, 2010, 'AutoDock vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading', *J of Computational Chemistry*, Vol.31, pp.455-461.
- WHO, 2010, *Guidelines for the treatment of malaria*, pp.18.
- WHO, 2012, *World malaria report 2012: Fact Sheet*, pp.1-2.