

## QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS (QSAR) OF VINCADIFFORMINE ANALOGUES AS THE ANTIPLASMODIAL COMPOUNDS OF THE CHLOROQUINOSENSIBLE STRAIN

### Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Vinkadiformina Sebagai Senyawa Antimalaria Jenis Sensitif Klorokuin

Iqmal Tahir<sup>a,\*</sup>, Mudasir<sup>a</sup>, Irza Yulistia<sup>a</sup> and Mustofa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry (AIC), Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University, Jogjakarta 55281

<sup>b</sup> Pharmacology Laboratory, Medical Faculty, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, 55281.

Received 8 September 2005; Accepted 15 November 2005

#### ABSTRACT

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) analysis of vincadifformine analogs as an antimalarial drug has been conducted using atomic net charges ( $q$ ), moment dipole ( $\mu$ ), LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) and HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) energies, molecular mass ( $m$ ) as well as surface area ( $A$ ) as the predictors to their activity. Data of predictors are obtained from computational chemistry method using semi-empirical molecular orbital AM1 calculation. Antimalarial activities were taken as the activity of the drugs against chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* (Nigerian Cell) strain and were presented as the value of  $\ln(1/IC_{50})$  where  $IC_{50}$  is an effective concentration inhibiting 50% of the parasite growth. The best QSAR model has been determined by multiple linear regression analysis giving QSAR equation:

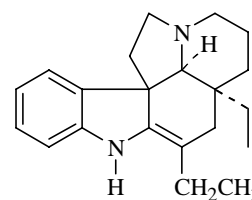
$$\text{Log}(1/IC_{50}) = 9.602 \cdot qC_1 - 17.012 \cdot qC_2 + 6.084 \cdot qC_3 - 19.758 \cdot qC_5 - 6.517 \cdot qC_6 + 2.746 \cdot qC_7 - 6.795 \cdot qN + 6.59 \cdot qC_8 - 0.190 \cdot \mu - 0.974 \cdot E_{LUMO} + 0.515 \cdot E_{HOMO} - 0.274 \cdot \alpha + 0.029 \cdot A - 1.673$$

( $n = 16$ ;  $r = 0.995$ ;  $SD = 0.099$ ;  $F = 2.682$ )

**Keywords:** QSAR analysis, antimalaria, vincadifformine.

#### PENDAHULUAN

Riset penemuan senyawa aktif sebagai antimalaria terus dikembangkan oleh berbagai peneliti dalam rangka pengobatan penyakit malaria. Penyakit malaria saat ini telah dikenal sebagai salah satu jenis penyakit utama yang menyebabkan kematian pada daerah beriklim tropis. Setiap tahun, penyakit malaria dapat menyerang korban sampai 300-500 juta orang dan dapat menyebabkan kematian 1-3 juta orang, kebanyakan di antaranya adalah anak-anak [1]. Di Indonesia, penyakit malaria menyebar hampir di seluruh propinsi dan bahkan Papua dan Maluku merupakan daerah epidemik malaria [2]. Pengobatan pada orang yang terkena malaria telah banyak dilakukan, umumnya menggunakan berbagai jenis obat alam (kina) maupun obat sintetik seperti turunan primakuin, klorokuin atau meflokuin, fenantrolin-1,10 atau artemisinin. Jenis senyawa lain yang diketahui memiliki aktivitas antimalaria adalah senyawa vinkadiformina dengan kerangka struktur seperti disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1** Struktur turunan vinkadiformina.

Beberapa turunan senyawa vinkadiformina telah dapat disintesis dan diuji khasiat antimalariannya oleh Mustofa [3]. Pengujian aktivitas antimalaria dari 61 senyawa tersebut dilakukan terhadap *Plasmodium falciparum* yang tergolong resisten terhadap senyawa klorokuin yaitu sel FcM29-Kamerun dan *P. falciparum* yang tergolong sensitif terhadap senyawa klorokuin yaitu sel Nigerian [4]. Pengembangan dan desain senyawa vinkadiformina baru yang diduga memiliki aktivitas antimalaria dapat dilakukan dengan beberapa macam cara. Salah satu pendekatan dalam upaya mendesain senyawa turunan vinkadiformina baru adalah dengan analisis *Quantitative Structure-*

\* Corresponding author.

Email address : iqmal@ugm.ac.id

*Activity Relationship* (QSAR) menggunakan 16 senyawa hasil penelitian Mustofa [3].

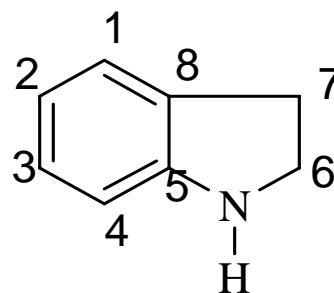
Ada beberapa macam kajian QSAR, salah satu jenis kajian QSAR yang banyak digunakan adalah analisis Hansch dan menggunakan prediktor teoritis. Pada langkah ini aktivitas dikaji sebagai fungsi linear dari beberapa parameter struktur elektronik dan parameter lain yang diperoleh dari hasil perhitungan kimia komputasi. Penggunaan struktur elektronik sebagai prediktor untuk kajian QSAR telah berhasil digunakan pada berbagai jenis obat. Kokpol *et al* [5] dan Rode *et al* [6] telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR senyawa antimalaria turunan khloroquin. Alim *et al* [7] juga menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksisitas suatu seri senyawa fenol. Analisis QSAR pada kasus senyawa nitrobenzena dengan menggunakan pendekatan struktur elektronik juga telah dilakukan oleh Tahir [8]. Metoda Hansch telah berhasil digunakan oleh Tahir *et al* [9] untuk kajian QSAR senyawa fenil etil amina. Metoda-metoda tersebut dapat berhasil baik untuk memilih variabel bebas yang berpengaruh dan hasilnya dapat digunakan untuk mendesain senyawa turunan baru. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, penggunaan deskriptor struktur elektronik diduga juga dapat diterapkan pada senyawa antimalaria turunan vinkadiformina. Kajian QSAR senyawa antimalaria turunan vinkadiformina telah dilakukan oleh Mudasir *et al* [10], yaitu menggunakan data aktivitas inhibisi terhadap sel FcM29.

Pada penelitian ini dilakukan analisis QSAR terhadap 16 senyawa yang sama dan menggunakan aktivitas inhibisi sel Nigerian yang tergolong sensitif terhadap senyawa klorokuin [3]. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi gambaran hubungan antara struktur dan aktivitas antimalaria dari turunan vinkadiformina ini.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Senyawa vinkadiformina merupakan hasil isolasi dari ekstrak tanaman *A. Pyrifolium* dan *A. Megalocarpon* yang merupakan tanaman tradisional sebagai obat antimalaria dari Amerika dan telah diuji oleh Mustofa [3]. Data senyawa disajikan pada Tabel 1 lengkap dengan data aktivitas antimalaria yang dinyatakan dalam  $\log(1/IC_{50})$  dengan  $IC_{50}$  adalah konsentrasi efektif untuk menghambat pertumbuhan parasit dari jenis sensitif klorokuin (*Strain Nigerian*) sampai 50% [8]. Gambar kerangka struktur senyawa vinkadiformina disajikan pada Gambar 2.



**Gambar 2** Kerangka struktur senyawa turunan vinkadiformina. Penomoran atom tidak mengikuti kaidah tatanama senyawa dan hanya digunakan untuk permodelan pada penelitian ini saja.

### Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat lunak *HyperChem for Window versi 6.0 (Hypercube)* dan *SPSS for Window versi 10.0*. Perangkat lunak *Hyperchem* digunakan dalam perhitungan kimia komputasi untuk memperoleh data struktur elektronik senyawa. Perangkat lunak *SPSS* digunakan untuk mengkaji analisis regresi multilinear pada kajian QSAR.

### Prosedur Kerja

#### Perhitungan struktur elektronik senyawa

Untuk setiap senyawa turunan vinkadiformina pada Tabel 1 digambar struktur secara dua dimensi (2D) dengan paket program *Hyperchem*. Selanjutnya ditambah dengan atom hidrogen pada setiap atom untuk melengkapi struktur sebenarnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D). Proses dilanjutkan dengan optimisasi geometri struktur berupa minimisasi energi molekul untuk memperoleh konformasi struktur molekul paling stabil. Metode semiempirik yang digunakan adalah metoda Austin Model 1 (AM1) dan batas konvergensi ditentukan berdasarkan pengamatan orientasi. Metode optimisasi yang dilakukan adalah metode Polak-Ribiere. Setelah diperoleh struktur terstabil selanjutnya dilakukan perhitungan satu langkah dan dilanjutkan perhitungan muatan atom dengan metode analisis populasi Mulliken.

Untuk kajian QSAR dalam penelitian ini digunakan analisis regresi multilinear dengan data  $\log(1/IC_{50})$  sebagai variabel tidak bebas, sedangkan data muatan bersih atom pada rantai utama senyawa vinkadiformina serta beberapa deskriptor molekular lain sebagai variabel bebas. Muatan bersih atom ( $q$ ) yang melibatkan hanya untuk atom pada struktur utama struktur vinkadiformina (Gambar 1) yang meliputi atom-atom N, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, dan C<sub>8</sub>. Deskriptor molekular yang digunakan adalah momen dwikutub ( $\mu$ ), energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) dan

**Tabel 1** Struktur senyawa dan data aktivitas senyawa vinkadiformina terhadap sel malaria sensitif klorokuin *strain Nigerian*

No. Senyawa	Struktur Kimia	log (1/IC <sub>50</sub> )
1		-2,1455
2		-1,5416
3		-1,9274
4		-1,1614
5		-1,3784
6		-2,3555
7		-2,2363
8		-1,3802
9		-1,1399
10		-1,3181
11		-1,7973
12		-1,4298
13		-2,0535
14		-2,0233
15		-1,0253
16		-2,0418

energi HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), indeks polarisabilitas ( $\alpha$ ), berat molekul ( $m$ ) dan luas permukaan molekuler ( $A$ ). Analisis statistika dilakukan dengan bantuan paket program SPSS dengan dasar analisis regresi multilinear dengan metode *stepwise regression*.

Analisis statistik yang pertama kali dilakukan berupa analisis korelasi untuk setiap variabel-variabel bebas dan dihubungkan dengan harga variabel tak bebas. Hasil perhitungan digunakan untuk menunjukkan urutan variabel bebas paling signifikan yang berfungsi sebagai prediktor. Analisis regresi multilinear dilakukan terhadap data luaran berupa parameter statistik meliputi koefisien korelasi  $r$ , *Standard Error* (SE) dan harga  $F$ . Model persamaan regresi akan diperoleh dengan variabel terpilih untuk setiap kombinasi. Model-model ini digunakan sebagai persamaan prediksi alternatif untuk kajian QSAR.

Semua model persamaan prediksi alternatif dianalisis dengan melakukan pengujian tiap model terhadap enam belas senyawa vinkadiformina untuk memperoleh persamaan terbaik. Analisis dilakukan sehingga diperoleh model hubungan yang dinyatakan secara matematik untuk merepresentasikan nilai  $\log(1/IC_{50})$  sebagai fungsi linear dari harga-harga setiap deskriptor. Hubungan akhir dari kajian QSAR ini secara umum dinyatakan dengan persamaan regresi sebagai berikut:

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = \sum P_{(qi)} Q_{(i)} + P_{(\mu)} + P_{(E_{LUMO})} E_{LUMO} + P_{(E_{HOMO})} E_{HOMO} + P_{(\alpha)} \alpha + P_{(m)} m + P_{(A)} A + D$$

dengan  $P$  adalah koefisien *fitting* dari setiap deskriptor dan  $D$  adalah konstanta.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil perhitungan seluruh deskriptor senyawa antimalaria vinkadiformina dengan metode semiempirik AM1 diberikan pada Tabel 2. Dalam upaya pencarian model persamaan yang sesuai berdasarkan persamaan (1), deskriptor yang memiliki pengaruh paling besar antara lain yang dapat dikenali dari ukuran koefisien variabel ( $P$ ) dan hasil analisis korelasi hubungan antar variabel menggunakan metode varian ganda. Metode ini memungkinkan untuk mengeluarkan secara bertahap deskriptor yang mempunyai pengaruh paling sedikit pada daerah pusat aktif obat.

### Pemilihan Model QSAR Terbaik

Penentuan model terbaik yang dapat mengkorelasikan variabel bebas (deskriptor) dengan variabel tak bebas (aktivitas biologis) dilakukan dengan analisis regresi multilinear menggunakan program statistika SPSS versi 10.0.

Sebanyak 15 deskriptor yang terdiri atas 9 muatan bersih atom:  $qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qC_7, qN$  dan  $qC_8$  serta 6 deskriptor molekuler meliputi momen dwikutub, energi LUMO, energi HOMO, polarisabilitas, massa molekuler dan luas permukaan diterapkan pada analisis ini. Langkah pertama proses analisis adalah semua deskriptor dimasukkan dalam model dan selanjutnya deskriptor yang memiliki pengaruh paling kecil dihilangkan satu demi satu dari model menggunakan metode *backward*. Prosedur diulangi dengan menghilangkan salah satu deskriptor berdasarkan analisis korelasi dan dilanjutkan dengan analisis metode *backward* kembali. Pada akhir prosedur ini dihasilkan 10 model QSAR seperti tercantum pada Tabel 3 dan Tabel 4. Dengan melihat data pada Tabel 3 dapat diketahui bahwa semua model terpilih mempunyai korelasi yang baik antara aktivitas biologis dengan deskriptor terpilih (nilai koefisien korelasi :  $r \geq 0,9$ ).

Meskipun demikian, pemilihan model terbaik tidak cukup hanya dengan mengandalkan pada harga  $r$  saja, khususnya untuk model 1, 2, dan 6 karena pada model-model ini memiliki nilai  $r$  yang relatif hampir sama. Pertimbangan parameter statistika lain perlu digunakan yaitu  $F$  (signifikansi model) dan SE (*Standard Error*). Dengan membandingkan parameter statistika  $F$  dan SE dari 3 model dapat diketahui bahwa model 1 merupakan model terbaik dengan pertimbangan mempunyai harga  $F$  terbesar dan harga SE terkecil. Dengan beberapa alasan tersebut model 1 merupakan model yang dipilih sebagai model QSAR terbaik.

### Pengujian Model QSAR

Parameter lain yang juga dapat digunakan untuk menguji tingkat validasi model adalah parameter PRESS (*Predictive Residual Sum of Square*). Parameter ini didefinisikan sebagai jumlah kuadrat selisih antara aktivitas observasi dan aktivitas prediksi dari model yang terkait. Model paling baik akan memberikan harga PRESS yang paling kecil karena perbedaan antara hasil observasi dengan hasil prediksi akan minimum. Hasil perhitungan PRESS untuk masing-masing model diberikan pada Tabel 4 dan data tersebut membuktikan bahwa model 1 adalah model terpercaya, karena menghasilkan PRESS paling kecil.

Setelah ditetapkan bahwa model 1 merupakan model terbaik dinilai dari sudut pandang parameter statistika dengan analisis multilinear kemudian dilakukan pengujian seberapa baik model ini mampu meramalkan aktivitas farmakologi. Hasil perhitungannya ( $\log(1/IC_{50})_{\text{prediksi}}$ ) diplotkan dengan ( $\log(1/IC_{50})_{\text{eksperimen}}$ ) dengan metode regresi untuk melihat seberapa baik korelasinya (Gambar 3).

Tabel 2 Deskriptor struktur elektronik hasil perhitungan metode AM1 sebagai variabel bebas pada analisis QSAR

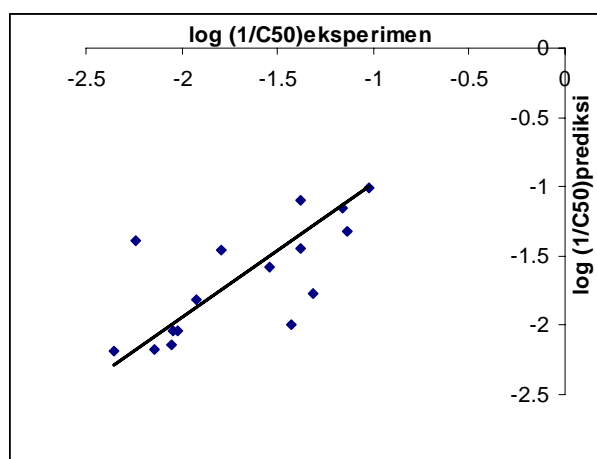
No Senyawa	Muatan bersih atom (coulomb)										Momen dwikutub (debye)	E <sub>OMO</sub> (kkal/mol)	E <sub>HOMO</sub> (kkal/mol)	Polarisasi bitilas (Å <sup>3</sup> )	Massa molekul (gram/mol)	Luas permukaan molekuler (Å <sup>2</sup> )
	qC <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qC <sub>6</sub>	qC <sub>7</sub>	qN	qC <sub>8</sub>	qC <sub>9</sub>						
1	-0,161	-0,099	-0,163	-0,071	-0,122	0,015	0,121	-0,241	0,045	1,920	-0,104	-8,371	37,46	322,45	355,32	
2	-0,87	-0,025	-0,180	-0,008	-0,143	0,019	0,108	-0,246	0,104	6,146	-1,108	-8,952	39,94	383,45	433,85	
3	-0,154	-0,097	-0,157	-0,069	-0,123	0,016	0,153	-0,241	0,046	5,508	-0,696	-8,741	35,45	325,45	341,41	
4	-0,178	-0,026	-0,173	-0,007	-0,141	0,019	0,138	-0,245	0,100	2,559	-1,487	-9,337	37,39	370,41	401,84	
5	-0,159	-0,068	-0,200	-0,043	-0,126	0,017	0,148	-0,242	0,062	3,993	-0,905	-8,856	38,17	404,31	391,52	
6	-0,064	-0,132	-0,122	-0,105	-0,097	-0,045	-0,013	-0,101	-0,060	7,498	-0,795	-8,120	38,01	371,44	354,08	
7	-0,082	-0,105	-0,166	-0,068	-0,102	-0,015	-0,043	-0,084	0,050	5,349	-1,004	-8,200	40,64	450,33	426,51	
8	-0,087	-0,131	-0,125	-0,101	-0,100	-0,037	-0,015	-0,113	-0,054	2,475	-0,580	-7,674	38,10	360,88	382,55	
9	-0,099	-0,066	-0,136	-0,032	-0,115	-0,016	-0,016	-0,079	0,012	5,007	-1,535	-9,397	41,64	417,89	478,83	
10	-0,078	-0,130	-0,119	-0,097	-0,073	-0,045	-0,065	-0,042	0,063	3,454	-1,065	-8,332	40,73	439,78	456,41	
11	-0,092	-0,130	-0,133	-0,102	-0,108	-0,040	-0,003	-0,102	0,044	4,313	-0,119	-7,749	38,01	340,47	375,08	
12	-0,091	-0,132	-0,126	-0,089	-0,106	-0,013	-0,025	-0,103	-0,064	3,974	-0,591	-7,430	37,71	376,88	394,53	
13	-0,159	-0,070	-0,201	-0,058	-0,127	0,004	0,015	-0,265	0,040	2,284	-0,158	-8,132	41,06	452,35	477,59	
14	-0,081	-0,133	-0,126	-0,094	-0,097	-0,104	-0,044	-0,068	-0,062	2,448	-0,578	-9,127	39,80	372,59	421,21	
15	-0,099	-0,142	0,060	-0,175	-0,062	-0,116	0,147	-0,182	-0,018	3,326	0,319	-8,384	40,43	382,46	417,59	
16	-0,130	-0,107	0,002	-0,114	-0,091	-0,114	0,149	-0,192	0,025	6,807	-0,134	-8,821	45,54	439,51	510,29	

Tabel 3 Sepuluh model persamaan QSAR terpilih dan hasil parameter statistik yang terkait

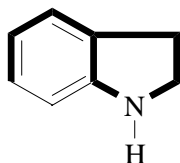
Model QSAR	Variabel										r	r <sup>2</sup>	F <sub>hitung</sub> /F <sub>tabel</sub>	SE	PRESS
1	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,995	0,990	2,682	0,100	0,012
2	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,989	0,977	2,425	0,131	0,252
3	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,984	0,869	2,990	0,137	5,850
4	qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,980	0,860	3,554	0,142	0,328
5	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,984	0,869	1,772	0,152	1,800
6	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,984	0,967	1,667	0,157	0,297
7	qC <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>3</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,882	0,864	2,579	0,147	0,245
8	qC <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,969	0,940	1,501	0,191	0,179
9	qC <sub>1</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qN, qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,868	0,838	2,221	0,177	0,290
10	qC <sub>1</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qC <sub>8</sub> , μ, E <sub>HOMO</sub> , E <sub>LUMO</sub> , α, A										0,964	0,930	2,798	0,174	0,311

Tabel 4 Koefisien variabel bebas pada 10 model persamaan QSAR terpilih

Model QSAR	Koefisien variabel bebas										μ	E <sub>LUMO</sub>	E <sub>HOMO</sub>	α	m	A	Konstanta
	qC <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qC <sub>6</sub>	qC <sub>7</sub>	qC <sub>8</sub>	qN	qC <sub>9</sub>							
1	9,602	-17,012	6,084	-19,758	-19,978	-6,517	2,746	-6,795	8,590	-0,190	-0,974	0,515	-0,274	0,029	-1,425		
2	5,140	-17,807	8,513	-17,335	-4,567	-4,389	6,399	-4,871	6,399	-0,203	-1,083	0,512	-0,280	0,028	-0,879		
3		-14,210	7,122	-10,528	-3,506			-5,498	7,709	-0,169	-0,871	0,494	-0,297	0,027	-0,765		
4		-20,476	9,327	-13,728				-4,559	6,404	-0,190	-1,081	0,570	-0,267	0,029	-1,389		
5		-14,912	6,914	0,836	-10,149	-4,210		1,292	7,347	-0,166	-0,872	0,614	-0,304	0,028	-0,814		
6	5,002	-24,845	9,924	-20,087				1,292	8,493	-0,212	-1,241	0,614	-0,291	0,031	-3,306		
7	3,227	-23,979	10,639	-18,879				-7,362	8,798	-0,216	-1,257	0,596	-0,250	0,030	-2,853		
8	5,950			-1,397	-8,165	-9,206	4,453	-1,837		-0,087	-0,329	0,342	-0,302	0,021	-3,724		
9	5,388				-7,172	-10,489	3,961	-1,900		-0,083	-0,307	0,331	-0,320	0,021	-4,402		
10	1,546				-3,652	-8,110	3,958			-0,072	-0,211	0,342	-0,323	0,022	-4,742		



**Gambar 3.** Grafik ukuran prediksi persamaan model 1 untuk aktivitas terhadap sel Nigerian



**Gambar 4** Struktur hipotetik daerah aktif senyawa

Dari gambar 3 dapat diketahui bahwa model 1 mampu memprediksikan secara baik aktivitas farmakologi dari seri senyawa vinkadiformina. Hal ini dapat dilihat dari harga koefisien korelasi ( $r$ ) yang mempunyai harga cukup signifikan yaitu 0,995.

#### Prediksi Daerah Aktif Senyawa

Berdasarkan koefisien parameter dari deskriptor yang terlibat pada persamaan QSAR terpilih (persamaan QSAR model 1) terutama dilihat pada deskriptor muatan bersih atom, daerah aktif senyawa vinkadiformina tersebut dapat diprediksi. Deskriptor muatan atom yang mempunyai pengaruh terhadap aktivitas antimalaria adalah muatan untuk atom-atom  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  dan N. Daerah tersebut dapat diilustrasikan pada Gambar 4. Garis tebal pada gambar ini menunjukkan daerah pusat aktif yang diduga memberikan efek antimalaria. Hal ini dapat terjadi, karena dianggap memberi sumbangan pengaruh yang cukup sensitif terhadap kuantitas aktivitas biologis. Perubahan nilai-nilai muatan atom pada daerah sensitif tersebut akan berakibat pada perubahan nilai aktivitas antiplasmodial. Untuk senyawa-senyawa antiplasmodial yang lain, pencarian hubungan antara muatan bersih atom dan aktivitas farmakologi senyawa menunjukkan bahwa atom-atom yang berperan sebagai farmakofor adalah atom-atom pada cincin heterosiklik yang mengandung atom nitrogen (N) dan beberapa substituen terikat atom N tersebut serta cincin benzena yang mengandung substituen amino [5-6]. Daerah hipotetik senyawa

vinkadiformina seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4 juga membuktikan hal tersebut. Hal ini diduga yang menyebabkan interaksi antara senyawa dengan kerangka basa nukleat dari RNA pada sel plasmodium yang mungkin terjadi melalui mekanisme ikatan hidrogen antara atom N dari senyawa dengan gugus fungsional dari basa RNA. Interaksi tersebut akan menyebabkan situasi di mana bagian lain senyawa memblok dan menghalangi replikasi lebih lanjut.

#### KESIMPULAN

Dari hasil penelitian telah dibuktikan bahwa struktur elektronik senyawa vinkadiformina hasil perhitungan semiempirik AM1 terkait erat dengan aktivitas antimalaria dari jenis sensitif klorokuin (Strain Nigerian). Model persamaan QSAR terbaik dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = 9,602.qC_1 - 17,012.qC_2 + 6,084.qC_3 - 19,758.qC_5 - 6,517.qC_6 + 2,746.qC_7 - 6,795.qN + 6,59.qC_8 - 0,190.\mu - 0,974.E_{LUMO} + 0,515.E_{HOMO} - 0,274.\alpha + 0,029.A - 1,673$$

$$(n = 16, \quad r = 0,995, \quad SD = 0,099, \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 2,682)$$

#### DAFTAR PUSTAKA

- Hoffman, S.L., Subramanian, G.M., Collins, F.H., and Venter, J.C., 2002, *Nature*, 415, 702-709.
- Anonim, Surat Kabar Kompas, 27 Januari 2003
- Mustofa, 2001, *Dissertation Laboratoire d'Immunologie et Parasitologie UFR Sciences Pharmatiques*, Montpellier, pp. 103-107
- Wernsdorfer, W.H., 1991, *Parasitology Today*, 7, 297-231.
- Kokpol, S.U., Hannongbua, S.V., Thongrit, N., and Rode, B.M., 1988, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
- Rode, B.M., Schwendinger, M.G., Kokpol, S.U., Hannongbua, S.V., and Polman, S., 1989, *Monatshfte fur Chemie*, 120, 913-921.
- Alim, A.H., Pradipta, M.F. dan Tahir, I., 2000, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26.
- Tahir, I., 2000, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena*, Makalah Seminar Jurnal Nusantara Kimia, Semarang 17 Oktober 2000.
- Tahir, I., Setiaji, B. dan Yahya, M.U., 2001, *Berkala Ilmiah MIPA*, 1, XI, 1-29.
- Mudasir, Tahir, I., Yulistia, I., and Rode, B.M., 2003, *Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis (QSAR) of Antimalarial Vincadiformine Analogues Compounds*, Proceeding 8<sup>th</sup> Scandinavian Symposium on Chemometrics