

STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIFITAS (HKSA), DOCKING MOLEKUL, PENELUSURAN FARMAKOFOR, VIRTUAL SCREENING, UJI TOKSISITAS, DAN PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA TURUNAN 4-AMINOQUINOLIN PIRIMIDIN SEBAGAI ANTIMALARIA SECARA IN SILICO

Afrisusnawati Rauf, Nursalam Hamzah, Ariwanti

Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin,

ABSTRACT

A research of quantitative structure-activity relationship (QSAR), molecular docking, searching pharmacophore, virtual screening, toxicity test, and Pharmacokinetic Profile of 4-Aminoquinoline Pyrimidine Derivative Compounds as Plasmeprin enzyme inhibitor as Antimalarial by in silico has been conducted. This study aims to find the QSAR model equation of 4-Aminoquinoline Pyrimidine derivative compounds, to find pharmacophore features of compounds that responsible for inhibition activity of Plasmeprin enzyme in Plasmodium falciparum, as well as to select compounds from virtual screening results then determine the pharmacokinetic profile, and the toxicity of metabolites for malaria treatment. The procedure begins with the modelling and ab initio geometry optimization of the molecular structure by HyperChem 8.0. QSAR descriptors calculation, pharmacophore feature determination and molecular docking are done by using MOE 2009. Furthermore, toxicity testing by Toxtree and AdmetSAR, as well as pharmacokinetic profile determination by using PreADME done to 150.000 natural product compounds from zinc database. From the experiments, the equation obtained: $1/IC_{50} = 5.3757 + (0.7514 AM1_HOMO) + (-0.3100 \log P (o/w)) + (0.0065 vdw_vol)$, where $r^2 = 0.9282$ dan $q^2 = 0.9282$, beside that molecular docking results for protein code 2IGX compound 13 showed better results with the value of docking score (S) is -129.7491. As for the compounds of zinc database, the result is a compound with code ZINC32501354 and ZINC32501366 are chosen compound among 150.000 compounds in terms of suitability of the pharmacophore query, docking by pharmacophore method, bioavailability prediction using Lipinski rule of five and from the prediction of ADME/T

Keywords : QSAR, molecular docking, pharmacophore, antimalarial, Plasmeprin enzym

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit Plasmodium dan tidak ditularkan oleh nyamuk Anopheles (Lukman Hakim. 2011: 1). Malaria merupakan penyakit yang sampai saat ini masih menjadi

masalah utama kesehatan penduduk dunia. Selama 100 tahun, dunia belum dapat memberikan kontribusi yang jelas terhadap penyakit tersebut tidak hanya menyerang daerah tropis, tetapi juga menyerang daerah subtropis di seluruh dunia Hal tersebut didukung oleh

pernyataan Reisberg (1994) yang mengatakan bahwa kematian banyak terjadi pada negara-negara yang menjadi daerah endemik malaria, antara lain Negara-negara Asia Tenggara termasuk Indonesia, India, Meksiko, Haiti, Amerika Tengah, dan negara-negara Afrika (Hutomo *et al.* 2005 : 1).

Terapi golongan 4-aminoquinoline tetap menjadi garis depan obat pilihan untuk memerangi malaria bahkan setelah beberapa decade upaya pengembangan obat. Keberhasilan farmakofor antimalaria ini didasarkan pada kemanjurannya sangat baik secara klinis, kemudahan administrasi, toksisitas rendah, dan sintesis murah (Manohar (inhibisi). Senyawa-senyawa berbasis pirimidin terkenal dengan berbagai aktivitas biologisnya seperti fungisida, herbisida, analgesik, anti-inflamasi, antitumor, dan aktivitas antimalaria terlepas dari peran mereka dalam sintesis asam nukleat.

Pirimetamin, analog pirimidin, telah digunakan untuk pengobatan malaria dengan keberhasilan yang terbatas. Sebuah review penelitian oleh Manohar, *et al* (2012) yang mengembangkan perancah molekul struktural jenis baru untuk pengobatan malaria, mereka mengusulkan untuk menghubungkan 4-aminoquinoline dan pirimidin bersama-sama melalui

penghubung diaminoalkane-linear yang tersambung secara fleksibel, sehingga molekul memiliki fleksibilitas yang cukup untuk muat pada situs pengikatan target, dan sebagai hasilnya, jenis molekul hibrida dapat menunjukkan aktivitas antimalaria yang lebih baik. Hal ini penting untuk disebutkan di sini bahwa Chauhan *et al.* melaporkan sintesis konjugat 4-aminoquinoline pyrimidine dimana 4-aminoquinoline dan gugus pirimidin dihubungkan melalui cincin aromatik, dan beberapa senyawa ini telah menunjukkan aktivitas moderat (Manohar *et al.* 2012: 3).

Manohar, dkk (2012) juga telah melakukan studi SAR (*Structure Activity Relationship*) senyawa-senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin tersebut terhadap aktivitasnya sebagai inhibitor *Plasmodium falciparum* berdasarkan afinitas pengikatan reseptornya yang sangat baik melalui radiometric assays sehingga dihasilkan aktivitas transkripsional antagonis (inhibisi) *Plasmodium f.* berupa IC₅₀ hasil evaluasi secara *in vitro* yaitu *HepG2 cell reporter Gene assays* terhadap satu seri senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin.

Pada penelitian ini akan dilakukan studi HKSA *docking* molekuler penelusuran farmakofor, *virtual screening*, uji toksisitas, dan profil farmakokinetik terhadap senyawa turunan 4-

aminoquinolin pirimidin. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA), dalam artian yang paling sederhana, adalah metode untuk membangun model komputasi atau matematika yang mencoba untuk menemukan korelasi yang signifikan secara statistik antara struktur dan fungsi menggunakan teknik *chemometric* (Jitender Verma, 2010).

Docking molekuler adalah penggunaan komputerisasi dalam memasang suatu molekul kecil pada reseptor (bagian ini sering didefinisikan sebagai sisi aktif dari enzim) melalui representasi yang dihasilkan komputerisasi, yang diikuti oleh evaluasi struktur molekul dalam hal ini yaitu bentuk dan karakteristiknya seperti parameter elektrostatik (Gao, 2007; Abraham, 2003; Nadendla, 2004). *Searching* farmakofor secara hipotetik digambarkan sebagai *pharmacophore query*, yaitu seperangkat fitur *query* yang biasanya dibuat dari titik anotasi ligan.

METODOLOGI PENELITIAN

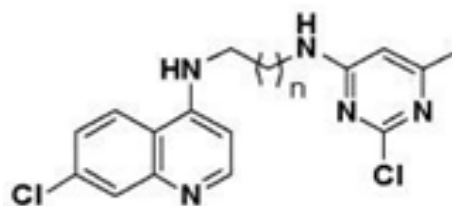
Bahan dan Alat

Pada penelitian ini digunakan base struktur molekul dan aktivitas inhibitor (IC₅₀) hasil eksperimen secara *in vitro* dari 20 senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin dari penelitian Sunny Manohar *et al* (2012). Data ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 0-1. Data aktivitas inhibisi (IC₅₀) senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin terhadap *Plasmodium falciparum* (Manohar, *et al*, 2012: 2)

Nama Senyawa	IC ₅₀	Log1/IC ₅₀
6a	0.16	0.79579997
6b	0.33000001	0.48140001
6c	0.12	1.9208
6d	0.44	0.35600001
7a	0.20999999	0.67760003
7b	0.23999999	0.61900002
7c	0.17	0.76950002
7d	0.14	0.85360003
8b	0.02	1.6989
8c	0.02	1.6989
8d	0.05999999	1.2218
8e	0.02	1.6989
8f	0.02	1.6989
8h	0.02999999	1.5228
8i	0.005	2.3010001
8j	0.007	2.1547999
8k	0.02	1.6989
8l	0.007	2.1547999
8m	0.006	2.2218001
8n	0.02	1.6989

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras berupa satu buah komputer jinjing (notebook) dengan spesifikasi : Processor Intel® Pentium® Dual Core T4300 @ 2.1 GHz 2.1 GHz, RAM 2,00 GB dan harddisk 160 GB, yang memiliki perangkat lunak berupa sistem operasi Windows™ 8.1, Hyperchem® release 8.0, Molecular Operating Environment (MOE) release 2009.10 dan SPSS 17.0 for Windows.



Gambar 1. Struktur dasar 4-aminoquinolin pirimidin

Prosedur Kerja

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Studi HKSA diawali dengan pemodelan struktur senyawa turunan 4-aminoquinolin- pirimidin menggunakan program HyperChem. Selanjutnya struktur senyawa dioptimasi menggunakan metode *Ab initio* dengan parameter basis set *small*

Setelah itu dilakukan kalkulasi descriptor menggunakan program MOE. Deskriptor yang dihitung adalah AM1_E, AM1_Eele, AM1_HOMO, AM1_LUMO, AM1_dipole, AM1_HF, log P (o/w), log S, glob, ASA_H, ASA_P, mr, vol, vdW_vol dan VSA. Selanjutnya dilakukan perhitungan statistik. Semua variable dianalisis menggunakan regresi multilinear metode *backward*. Selanjutnya model-model yang terpilih divalidasi silang dengan metode *Leave One Out*. Persamaan HKSA yang terpilih adalah persamaan dengan nilai kriteria statistic terbaik dan memenuhi kriteria validasi yaitu $q^2 \geq 0.5$ dan memiliki jumlah signifikansi tinggi pada analisis korelasi *pearson*.

Docking Molekuler

Pada docking molekuler setelah ligan dalam bentuk struktur tiga dimensi dioptimasi dengan metode *Ab initio*, struktur diprotonasi dengan Protonasi 3D. Selanjutnya protein diunduh dari situs *RSCB.PDB* dengan kode 1G50 dan 3ERT. Molekul air kemudian dihapus dari struktur. Protein kemudian

diprotonasi dengan langkah yang sama pada preparasi ligan. Setelah itu dilakukan simulasi docking. Posisi *docking* terbaik dipilih berdasarkan nilai *rmsd* (≤ 2) dan nilai *scoring* terendah.

Penelusuran Farmakofor

Penentuan Sidik Jari Interaksi Ligan Protein (Protein-Ligand Interaction Fingerprint/PLIF): Sidik jari interaksi protein dengan ligan dibuat dengan menggunakan struktur-struktur protein reseptor yang diunduh dari situs RCSB PDB. Seluruh struktur kemudian dibuka pada Jendela MOE dan disejajarkan sehingga rantai memiliki struktur yang sama yang akan bergerak bersama-sama sebagai satu unit. Dengan cara ini kompleks protein-ligan dapat disejajarkan. File kemudian disimpan sebagai database.

Searching fitur farmakofor : Skema anotasi farmakofor otomatis membuat *query pharmacophore*, sehingga pada Jendela MOE akan terlihat fitur-fitur farmakofor yang terdapat pada senyawa penuntun. Kemudian dijalankan *pharmacophore search*, dan perbaikan *query*. Setelah itu penyelarasan (*alignment*) senyawa-senyawa dalam database konformasi. Virtual skrining: dengan mendownload terlebih dahulu beberapa ribu senyawa dari zinc12 database. Senyawa-senyawa yang telah didownload kemudian disimpan sebagai database.

Studi bioavailabilitas

Senyawa yang memiliki kelarutan

dan permeabilitas yang buruk dapat diprediksi menggunakan rule of 5 lipinski. Pada rule of 5 lipinski menyatakan bahwa absorbs dan permeasi yang kurang baik ketika suatu senyawa memiliki lebih dari lima donor ikatan hidrogen (ditunjukkan dengan jumlah OH dan NH), berat molekul lebih dari 500, Log P lebih dari 5 (atau MLogP lebih dari 4.15), terdapat lebih dari 10 akseptor ikatan H (ditunjukkan oleh jumlah N dan O).

Uji toksistas

Prediksi ini dilakukan dengan menginput file struktur dalam bentuk *.mol. Selanjutnya memilih metode penentuan kriteria toksistas pada senyawa. Estimasi dilakukan untuk melihat penentuan kriteria toksistas suatu senyawa berdasarkan toxtre. Sebelum melakukan estimasi maka dipilih *verbose explanation* untuk menentukan tingkatan dan detail dari hasil yang didapatkan. Selain Toxtree, digunakan juga admetSAR untuk mengetahui nilai toksistas.

Studi farmakokinetik

Prediksi ini dilakukan dengan bantuan dari situs preadmet.bmdrc.org yang merupakan aplikasi berbasis web untuk memprediksi data ADME dan membangun sifat sifat *drug-like* menggunakan metode in siliko

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Dari sepuluh kombinasi tiga descriptor yang digunakan, persamaan yang dipilih berdasarkan kriteria-kriteria statistik yaitu adalah persamaan pertama (Tabel 2) yaitu, $\log 1/IC_{50} = 5.3757 + (0.7514 \text{ AM1_HOMO}) + (-0.3100 \log P (o/w)) + (0.0065 \text{ vdw_vol})$. Regresi multilinier terbaik yang berisi tiga deskriptor ini menghasilkan korelasi yang baik dengan hasil eksperimen ($r^2 = 0.9282$) dan validasi silang LOO q^2 0.9282.

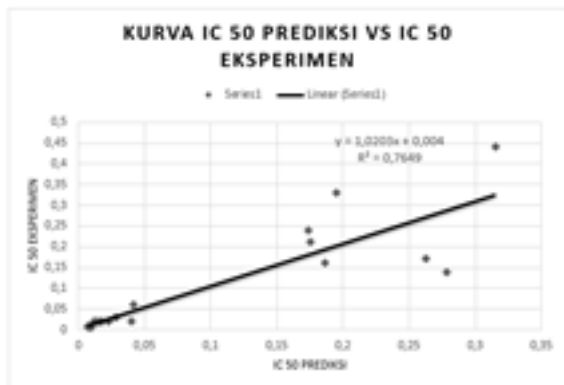
Tabel 2. Kombinasi deskriptor dengan nilai kriteria statistik, validasi Leave One Out (q^2), dan jumlah signifikansi pearson

No.	Deskriptor	r	r ²	F	S	q ²	Sig. Korelasi Pearson	R Kuva 2C ₀ Eksperimen vs 2C ₀ Prediksi
1	AM1_HOMO, log S, vdw_vol	0.9606	0.9323	69.0795	5.21E-09	0.9323	2	0.6018
2	AM1_HOMO, log S, mr	0.9604	0.9321	68.6483	5.44E-09	0.9321	2	0.7377
3	AM1_HOMO, log S, VSA	0.9604	0.9320	68.5356	5.51E-09	0.9320	2	0.7326
4	AM1_HOMO, log S, vol	0.9648	0.9310	67.4704	6.14E-09	0.9310	2	0.7333
5	AM1_HOMO, log P (o/w), vdw_vol	0.9634	0.9282	64.6305	8.26E-09	0.9282	2	0.7649
6	AM1_HOMO, log P (o/w), VSA	0.9630	0.9274	63.9138	8.26E-09	0.9274	2	0.7565
7	AM1_HOMO, log P (o/w), mr	0.9628	0.9270	63.5232	9.33E-09	0.8883	2	0.6179
8	AM1_HOMO, log P (o/w), vol	0.9627	0.9267	63.3043	9.55E-09	0.9267	2	0.7605
9	AM1_Elec, AM1_HOMO, log S	0.9625	0.9264	62.9179	9.92E-09	0.9264	2	0.7604
10	AM1_E, AM1_HOMO, log S	0.9606	0.9247	61.4353	1.17E-08	0.9247	2	0.7397

Dari model persamaan yang terpilih, aktivitas senyawa turunan OBHS dipengaruhi oleh descriptor deskriptor yaitu AM1_HOMO, log P (o/w), dan vdw_vol, yang artinya dapat diusulkan untuk meningkatkan aktivitas senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin

Tabel 3. perbandingan aktivitas IC₅₀ eksperimen dan aktivitas IC₅₀ prediksi

Nama Senyawa	IC ₅₀ (Eksperimen)	IC ₅₀ (Prediksi)
6a	0.16	0.186884
6b	0.33000001	0.195053
6c	0.12	0.314977
6d	0.44	0.175835
7a	0.20999999	0.173908
7b	0.23999999	0.262849
7c	0.17	0.279183
7d	0.14	0.6232
8a	0.02	0.040282
8c	0.02	0.041427
8d	0.03999999	0.016427
8e	0.02	0.01654
8f	0.02	0.028508
8h	0.02999999	0.009211
8i	0.003	0.007712
8j	0.007	0.014031
8k	0.02	0.007047
8l	0.007	0.007502
8m	0.006	0.01167
8n	0.02	0.186884



Gambar 2. Kurva hubungan aktivitas IC₅₀ eksperimen dan aktivitas IC₅₀ prediksi model persamaan terbaik

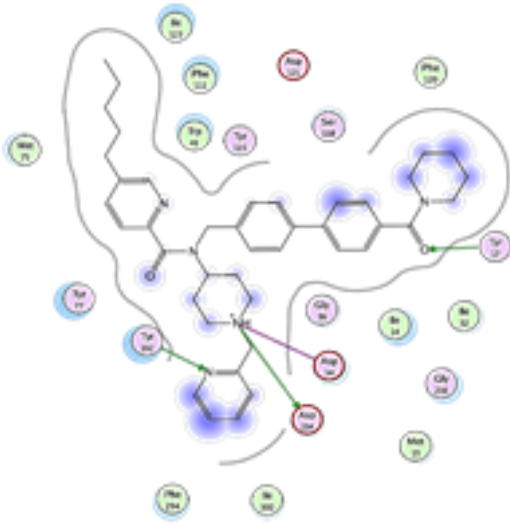
Docking Molekuler

Tabel 4 menunjukkan bahwa senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin dapat mengikat Trp41, Phe111, Asp214 dan Asp34 pada protein kode 2IGX. Dari percobaan yang dilakukan diperoleh

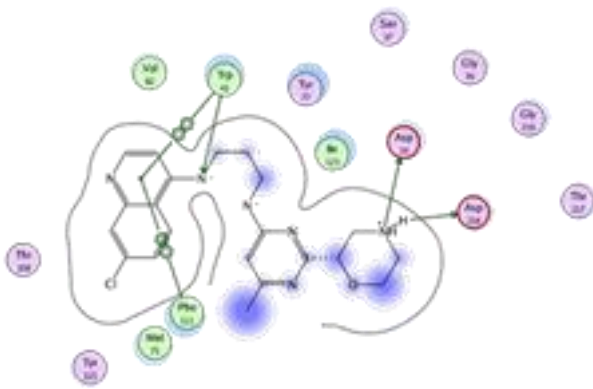
hasil dimana senyawa 13 memiliki interaksi dengan ligan protein 2IGX yang kuat dibandingkan senyawa lain dengan docking score (S) -129.7491. Kecocokan interaksi dari senyawa dan ligan protein dapat dilihat pada interaksi ligan protein 2IGX dimana jika hasil dari docking senyawa

Tabel 4. Hasil docking senyawa turunan 4-aminoquinolin pirimidin dengan protein 2IGX.

No	Senyawa	Score	Residu	Interaksi	Residu	Interaksi
6a	6a	-102.8191	His609	2	3.02	Tyr 77
6b	6b	-80.5620	His609	3	3.44	Tyr 77
6c	6c	-84.3568	His609	2	2.52	Tyr 77
6d	6d	-89.5271	His609	3	3.25	Tyr 77
6e	6e	-96.9878	His609	2	2.31	Tyr 77
6f	6f	-97.6054	His609	3	3.69	Tyr 77
6g	6g	-107.1090	His609	2	2.7	Tyr 77
6h	6h	-99.5157	His609	4	2.59	Thr 217
6i	6i	-102.1195	His609	4	3.04	Ser 118
6j	6j	-82.4296	His609	3	3.63	Tyr 77
6k	6k	-129.7491	His609	5	3.7	Tyr 41
6l	6l	-128.1075	His609	5	3.34	Tyr 41
6m	6m	-101.0087	His609	3	3.85	Tyr 41
6n	6n	-100.9794	His609	2	3.35	Tyr 77
6o	6o	-112.1561	His609	6	2.1	Thr 217
6p	6p	-101.2133	His609	3	2.84	Thr 217
6q	6q	-88.0158	His609	2	2.02	Tyr 77
6r	6r	-74.6215	His609	3	3.37	Tyr 77



Gambar 3. Validasi Ligan asli 2IGX

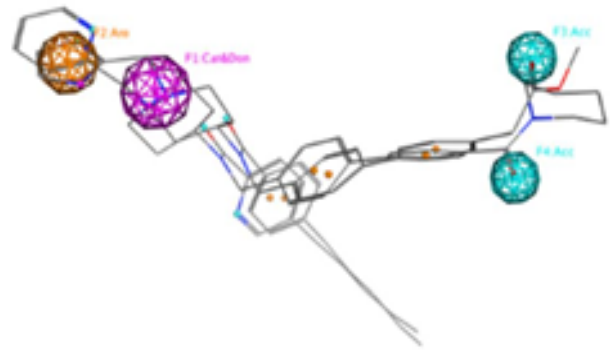


Gambar 4. Interaksi senyawa 13 terhadap protein 2IGX

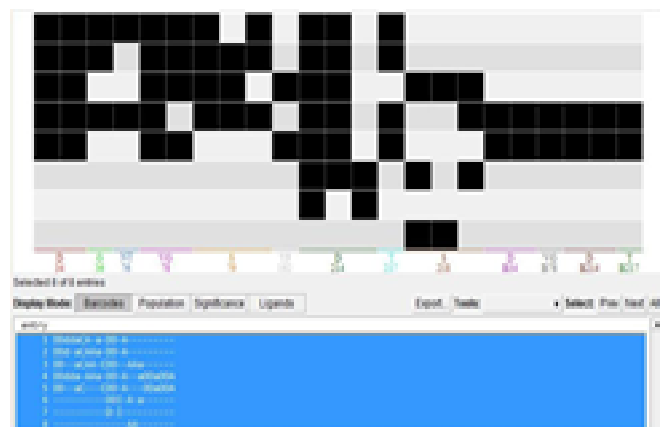
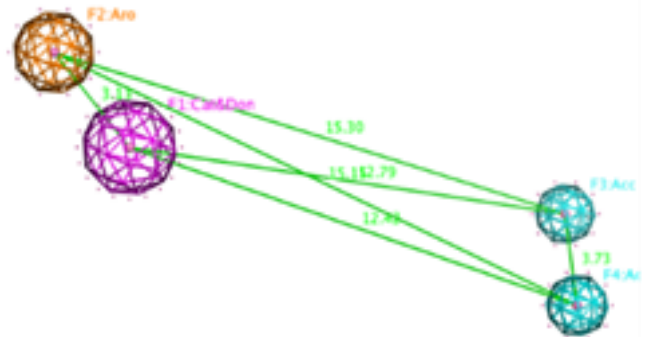
Penelusuran Farmakofor

Terdapat 28 struktur protein Plasmepsin yang telah dilaporkan dan dapat di download dari situs RCSB PDB (www.rcsb.org), tetapi hanya 8 struktur kompleks plasmepsin yang mengikat ligan yaitu dengan kode 1LEE, 1LF2, 1LF3, 1WH6, 2ANL, 2BJU, 2IGX dan 2IGY. Terlihat bahwa Tyr192A

(pusat aromatik), Tyr17A (akseptor ikatan hidrogen), Asp214 (akseptor ikatan hydrogen), Asp3 (atom kationik dan donor ikatan hydrogen) merupakan asam amino yang penting dalam pengikatan antara ligan an enzim plasmepsin.



Gambar 5. Query Farmakofor

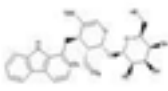
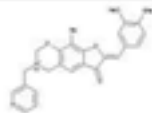
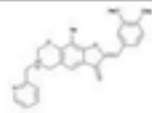
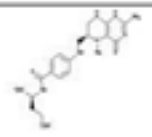


Gambar 7. Sidik jari interaksi ligan-protein

Studi Bioavailabilitas

Dari 28 senyawa hasil virtual screening yang selanjutnya di docking dan didapatkan hasil docking dengan metode farmakofor diperoleh 4 senyawa dan 2 senyawa dengan angka Lipinski yang sama dengan 0, artinya tidak ada satupun aturan Lipinski yang dilanggar dan 2 senyawa tidak mengikuti aturan Lipinski. Dengan demikian 2 senyawa yang sesuai tersebut diprediksikan memiliki bioavailabilitas yang baik sehingga jika dikonsumsi peroral dapat diabsorpsi dengan baik secara sistemik.

Tabel 5. Aturan Lipinski dari 10 senyawa hits terbaik

Senyawa	xLogP	H-bond donors	BM	H-bond acceptors	Aturan Lipinski
 ZINC35454579	1.02	6	512.515	11	1
 ZINC32501354	3.03	1	445.495	7	0
 ZINC32501366	3.10	1	445.495	7	0
 ZINC34633488	-2.42	7	458.455	13	1

Keterangan:

Aturan lipinski:



0 = Tidak ada masalah terdeteksi

1 = Kemungkinan memiliki absorpsi dan permeasi yang buruk

Uji Toksisitas

Berdasarkan toxtree secara umum, kedua senyawa hits terbaik hasil virtual screening masuk dalam kelas 3 yaitu memiliki risiko toksisitas yang tinggi menurut aturan Kramer. Menurut Benigni/Bossa Rulebase, tidak ada senyawa yang bersifat genotoksik karsinogenik. Berdasarkan prediksi Kroes TTC, ketiga senyawa memiliki risiko yang tinggi. Secara umum, 2 senyawa hits terbaik hasil virtual screening dapat dimetabolisme pada sitokrom P450. Ditinjau dari LD50 pada tikus, berikut urutan LD50 2 senyawa hits terbaik hasil virtual screening dari yang tertinggi hingga yang terendah yaitu ZINC32501354, ZINC32501354. Ditinjau dari pLC50 toksisitas pada ikan dengan urutan toksisitas tertinggi hingga terendah ZINC32501366, ZINC32501354. Nilai dari masing-masing LD50, pLC50, dan pIGC50 dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil prediksi toksisitas dengan menggunakan toxtree dan AdmetSAR

NO	Senyawa Utama	Cramer Rules	Benigni/Bossa Rulebase	CYPs	Kroes TTC	Fat Acute Toxicity mol/kg	Fish Toxicity mg/L	Toxicity/Pyrithin Toxicity ug/L
1	 ZINC32501354	3	3,9	1,3,3,4	1	2.8460	0.8795	0.3723
2	 ZINC32501366	3	3,9	1,3,3,4	1	2.7881	0.9075	0.3860

Keterangan :

* Micronucleous assay in rodent

** The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity

and carcinogenicity

***Cytochrome P450-mediated drug metabolism

- = Baik √ = Kurang baik



Prediksi Farmakokinetik

Berdasarkan prediksi farmakokinetik, 2 senyawa hits hasil virtual screening terbaik memiliki persentase penyerapan usus pada manusia berkisar antara 70-100% yang menandakan bahwa senyawa tersebut dapat diserap dengan baik. Sedangkan seluruh senyawa memperlihatkan permeabilitas yang sedang pada sel Caco-2. Sel Caco-2 merupakan turunan dari kolon adenokarsinoma manusia memiliki berbagai jalur transport obat melalui epitel usus.

Senyawa ZINC32501354 dan ZINC32501366 menunjukkan angka masing-masing 0.195999 dan 0.254946 yang berarti kedua senyawa ini memiliki absorpsi yang sedang pada sistem saraf pusat.

Senyawa Senyawa ZINC32501354 dan ZINC32501366 menunjukkan pengikatan dibawah 90% yang menandakan bahwa kedua senyawa tersebut secara kimia terikat lemah pada protein plasma.

Tabel 7. Hasil prediksi farmakokinetik menggunakan PreADMET

No	Senyawa	BBB (Blood-Brain Barriers) Penetration*	BBB (Woman Intestinal Absorption) (%)**	Plasma Protein Binding (%)***	Skin Permeability	Caco2 cell permeability (nm/sec)****	ADME permeability
1	 ZINC32501354	0.195999	94.157919	61.643550	-3.98114	32.1478	0.248866
2	 ZINC32501366	0.254946	94.156545	65.783826	-3.88197	29.8373	0.144099

* Blood Brain Barriers, lebih dari 2.0 high absorption to CNS, 2.0 ~ 0.1 middle absorption to CNS, kurang dari 0.1 low absorption to CNS
** Human Intestinal Absorption, 0-20% poorly absorbed compounds, 20 ~ 70% moderately absorbed compounds, 70 ~ 100% well absorbed compounds

*** Plasma Protein Binding, lebih dari 90% chemicals strongly bound, kurang dari 90% chemicals weakly bounds

**** Caco-2 cell permeability, kurang dari 4 low permeability, 4 ~ 70 middle permeability, lebih dari 70 high permeability

KESIMPULAN

1. Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa turunan Benzimidazole sebagai inhibitor enzim psmepsin menunjukkan bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa sebagaimana ditunjukkan dengan persamaan HKSA terbaik: $\log 1/IC50 = 5.3757 + (0.7514 AM1_HOMO) + (-0.3100 \log P (o/w)) + (0.0065 vdw_vol)$.
2. Senyawa turunan 4-Aminoquinolin Pirimidin dapat mengikat Trp41, Phe111, Asp214 dan Asp34 pada protein 2IGX. Interaksi yang terjadi antara senyawa-senyawa turunan 4-Aminoquinolin Pirimidin dengan reseptor ditunjukkan dengan nilai docking score (S), makin rendah nilai S maka interaksi antara keduanya makin kuat. Dari penelitian yang dilakukan diperoleh hasil dimana pada protein kode 2IGX senyawa 13 menunjukkan hasil yang lebih baik dengan nilai docking score (S) -

129.7491.

3. Asam amino yang penting dalam interaksi reseptor dengan beberapa senyawa inhibitor enzim plasmepsin adalah Tyr192A (pusat aromatik), Tyr 17A (akseptor ikatan hidrogen), Asp214 (akseptor ikatan hidrogen), Asp34 (atom kationik dan donor ikatan hidrogen) merupakan asam amino yang penting dalam pengikatan antara ligan dan enzim plasmepsin.
4. Hasil virtual screening menggunakan 150.000 senyawa natural product dari zinc database menunjukkan senyawa dengan kode ZINC32501354 dan ZINC32501366 merupakan senyawa yang terpilih diantara 150.000 senyawa dilihat dari sisi kecocokan pada query farmakofor, docking dengan metode farmakofor, prediksi bioavailabilitas menggunakan rule of 5 Lipinski, dan prediksi ADME/T.

KEPUSTAKAAN

- Abraham DJ, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 6th ed. Volume 1. New York Willey Interscience. 2003 : h. 289
- Dluwzewski A.R., Mitchell G.H., Fryer P.R., Griffiths S., Wilson R.J.M, and Gratzer W. B., 1992. Origin of the Parasitoporous Vacuole membran of the malaria parasite Plasmodium falciparum, in human red blod cells. journal of the Cell Science 102: 527-532
- Dinakaran Murugesan, Alka Mital, Marcel Kaiser, David M. Shackleford, Julia Morizzi, Kasiram Katneni, Michael Campbell, Alan Hudson, Susan A. Charman, Clive Yeates, Ian H. Gilbert. Discovery and Structure-Activity Relationships of Pyrrolone Antimalarials. Medicinal Chemistry. 2013, 56: 2975-2990
- Dorta Simamora, Loeki Enggar Fitri. Antimalarial Drug Resistance: Mechanism and The Role of Drug Combination in Preventing It. Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXIII, No. 2, 2007: 82-91.
- Gao H, Nishida J, Saito S dan Kawabata J. Inhibitory Effect of 5,6,7-Trihydroxyflavones on Tyrosinase. Molecules. 2007 : h. 12, 90.
- Jitender Verma, Vijay M. Khedkar, Evans C. Coutinho. 3D-QSAR in Drug Design- A Review. Medicinal Chemistry. 2010. 10: h. 95-115.
- Jo-Anne Chan, Katherine B. Howell, Linda Reiling, Ricardo Ataide, Claire L. Mackintosh, Freya J.I.Fowkes, Michaela Petter, Joanne M. Chesson, Christine Langer, George M. Warimwe, Michael F. Duffy, Stephen J. Rogerson, Peter C. Bull, Alan F. Cowman, Kevin Marsh, and James G. Beeson. Targets of antibodies against Plasmodium falciparum-infected erythrocytes in malaria immunity. The Journal of Clinical Investigation, 122 (9). 2012: 3227-3238.
- Jong Yeon Hwang, Takashi Kawasuji, David J. Lowes, Julie A. Clark, Michele C. Connelly, Fangyi Zhu, W. Armand Guiguemde, Martina S. Sigal, Emily B. Wilson, Joseph L. DeRisi, and R. Kiplin Guy. Synthesis and evaluation of

- 7-substituted 4-aminoquinoline analogs for antimalarial activity. *J Med Chem.* 2011; 54(20): 7084–7093
- Lukman Hakim. Malaria: Epidemiologi dan Diagnosis. *Aspirator* Vol. 3 No. 2 Tahun 2011 : 107-116.
- M. Rudrapal & D. Chetia. Novel 4-aminoquinoline analogues as antimalarial agents: A review. *Der Pharmacia Lettre*, 2011, 3(3): 29-36.
- Nadendla RR. Molecular Modelling : A powerfull Tool for Drug Design and Molecular Docking. *J. Resonance.* 9(5). 2004 : h. 51-60.
- Olliaro PL and Bloland PB. Clinical and public health implications of antimalarial drug resistance. In *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery* (ed. P. J. Rosenthal) Totowa, NJ: Humana Press. 2001; 65-83.
- Rahadi Hutomo, Sutarno, Wien Winarno, Kusmardi. 2005. Uji Antimalaria Ekstrak Buah *Morinda citrifolia* dan Aktivitas Makrofag pada Mencit (*Mus musculus*) setelah Diinfeksi *Plasmodium berghei*. *Biofarmasi.* 2005, 3 (2): 61-69
- Sardjono T.W., dan Fitri L.E. 2007. Malaria, Mekanisme terjadinya Penyakit dan Pedoman Penanganannya. Malang: Lab Parasit FKUB.
- Shikha S. Chauhan, Moni Sharma, Prem M. S. Chauhan. Trioxaquinones: hybrid molecules for the treatment of malaria. *Drug News & Perspective*, 23(10), 2010: 632-646.
- Siswandono dan Soekardjo Bambang. 2000. *Kimia Medisinal.* Airlangga University Press: Surabaya.
- Sunny Manohar, U. Chinna Rajesh, Shabana I. Khan, Babu L. Tekwani, Diwan S. Rawat. Novel 4-Aminoquinoline-Pyrimidine Based Hybrids with Improved in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity. *Medicinal Chemistry.* 2012, 3: 555-559
- Talisuna AO, Bloland P and Alessandro AB. History. Dynamics, and Public Health Importance of Malaria Parasite Resistance. *Am. Soc. For Micro.* 2004; (17) 1: 235-254.
- Teun Bousema and Chris Drakeley. Epidemiology and Infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Gametocytes in Relation to Malaria Control and Elimination. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011: 377–410.
- Wellem TE & Plowe CV. Chloroquine Resistant Malaria. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 770-776.
- White NJ. Delaying Antimalarial Drug Resistance with Combination Chemotherapy. *Parasitologia* 1999; 41: 301-308.
- White NJ. Antimalarial Drug Resistance. *The Journal of Clin. Inves.* 2004; 113: 1084-1092.