



**Review Artikel: Pemanfaatan Kimia Komputasi Dengan Berbagai Metode Dalam Menentukan Desain Senyawa Baru**

**Review Article: Utilization of Computational Chemistry with Various Methods in Determining the Design of New Compounds**

**Lina Nurfadhila<sup>1\*</sup>, Diah Muldianah<sup>1</sup>, Diany Aprillia Nurdimayanthi<sup>1</sup>, Dinda Shafira Rahmawati<sup>1</sup>, Hajar Hartati<sup>1</sup>, Hana Fadhilah<sup>1</sup>**

*Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.*

\*e-mail author: [lina.nurfadhila@fikes.unsika.ac.id](mailto:lina.nurfadhila@fikes.unsika.ac.id), [1910631210029@unsika.ac.id](mailto:1910631210029@unsika.ac.id)

**ABSTRACT**

Research in the pharmaceutical field is helped by the development of technology and science, one of which is in the field of medicinal chemistry related to drug discovery and treatment development design. Computation is one of the techniques in drug development with molecular docking and Quantitative Structure Activity (HKSA) methods which include synthesis, purification, design, identification and activity testing of a compound. The method used is to conduct studies from various sources with a total of 29 journals found on various official websites and which are used as the main journal as many as 10 journals with various computational techniques, namely molecular docking, PM3 semiempirical, AM1 semiempirical, in silico and HKSA. The potential of compounds from various literatures results in several medicinal purposes, namely as anticancer, antimalarial, antibacterial, anti-HIV and covid prevention. The potential of these compounds is obtained from different chemical compounds. The compounds used in this journal include compounds derived from 1,3-dibenzolythiourea, quinine compounds, fluoroquinolone parent compounds, chalcone-derived compounds, kuwanon compounds and their derivatives, leonurin compounds and their derivatives, compounds derived from N-(Benzoil)-N'-phenylthiourea, Beta asaron-derived compounds, meisiindigo-derived compounds and quercetin compounds.

**Keywords** : *New Compound, Docking, HKSA, Semiempiric, Compound Design*

**ABSTRAK**

Penelitian di bidang farmasi terbantu dengan berkembangnya teknologi dan sains, salah satunya di bidang kimia medisinal yang berkaitan dengan penemuan obat maupun desain pengembangan pengobatan. Komputasi merupakan salah satu teknik dalam pengembangan obat dengan metode molecular docking dan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) yang meliputi sintesis, purifikasi, desain, identifikasi serta uji aktivitas dari suatu senyawa. Metode yang digunakan yaitu melakukan kajian dari berbagai sumber dengan total jurnal yang ditemukan diberbagai website resmi sebanyak 29 dan yang dijadikan sebagai jurnal utama sebanyak 10 jurnal dengan berbagai teknik komputasi yaitu molecular docking, semiempirik PM3, semiempirik AM1, in silico dan HKSA.

Adapun potensi senyawa dari berbagai literatur menghasilkan beberapa tujuan pengobatan yaitu sebagai antikanker, antimalaria, antibakteri, anti-HIV dan pencegah covid. Potensi senyawa tersebut didapatkan dari senyawa kimia yang berbeda-beda. Adapun senyawa yang digunakan dalam jurnal ini meliputi senyawa turunan 1,3-dibenzolythiourea, senyawa kuinin, senyawa induk fluorokuinolon, senyawa turunan kalkon, senyawa kuwanon dan turunannya, senyawa leonurin dan turunannya, senyawa turunan dari N-(Benzoil)-N'-feniltiourea, senyawa turunan Beta asaron, senyawa turunan meisiindigo serta senyawa kuersetin.

**Kata kunci :** *Desain Senyawa, Docking, HKSA, Semiempirik, Senyawa Baru.*

## PENDAHULUAN

Pesatnya perkembangan sains dan teknologi sangat membantu studi dan penelitian di bidang farmasi. Salah satu ilmu farmasi yang telah berkembang pesat selama beberapa dekade terakhir ini adalah kimia medisinal. Kimia medisinal merupakan disiplin ilmu yang berkaitan dengan penemuan, desain, pengembangan, dan karakterisasi farmakologis dan analitik zat obat (Imming, 2015). Dewasa ini, kimia medisinal modern yang menggabungkan pendekatan eksperimental dan teknik komputasi semakin banyak diterapkan oleh industri farmasi, yaitu dalam penemuan dan pengembangan obat. Penemuan dan pengembangan obat dengan bantuan komputer banyak diminati karena dapat mengurangi biaya dan waktu dalam alur penelitiannya. Selain itu, juga dapat mengatasi kesulitan yang tidak dapat dijangkau oleh pendekatan eksperimental laboratorium sehingga proses penemuan dan pengembangan obat menjadi lebih efisien (Lin, 2022).

Proses penemuan dan pengembangan obat terdiri dari tiga tahap utama, yaitu penemuan obat, pengembangan praklinis, dan uji klinis. Pada tahapan penemuan obat, dimulai dengan suatu tahapan penting yang disebut sebagai desain obat berbantuan komputer (*computer-aided drug design*) yang bertujuan untuk merancang dan mengembangkan obat yang spesifik, tidak beracun, efektif, aman dan dapat ditoleransi dengan baik (Doytchinova, 2022). Desain obat dengan bantuan komputer atau *in silico* memungkinkan untuk mempercepat dan memfasilitasi identifikasi *hit*, seleksi *hit-to-lead*, memperhitungkan, mensimulasikan dan memprediksi proses pengikatan antara protein target dengan obat ligan atau antara sesama molekul obat, mengevaluasi hubungan antara struktur molekul obat dan aktivitas biologisnya,

mengoptimalkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik, dan juga untuk menghindari masalah keamanan atau toksisitas molekul obat (Al Qaraghuli *et al.*, 2017; Hairunnisa, 2019; Jia *et al.*, 2022; Lin, 2022). Desain obat dengan bantuan komputer ini dapat dilakukan dengan dua metode yang saling melengkapi, yaitu metode berbasis struktur (*structure-based drug design*) dan metode berbasis ligan (*ligand-based drug design*) atau desain obat *de novo* (*molecular docking*, *virtual screening*, pemetaan farmakofor, pencarian kesamaan, pemodelan QSAR, dinamika molekuler, dan pengembangan metode pembelajaran mesin) (Jia *et al.*, 2022).

Pada masa sekarang, teknik komputasi yang paling umum digunakan dalam mendesain obat adalah simulasi *molecular docking* atau penambatan molekul, karena memiliki keakurasian yang tinggi dalam memperkirakan konformasi pengikatan ligan molekul kecil ke situs pengikatan target yang sesuai. *Molecular docking* yang termasuk bagian dari penemuan obat berbasis struktur ini merupakan pemodelan komputasi kompleks struktur yang dibentuk oleh dua atau lebih molekul yang berinteraksi, serta menyelesaikan masalah tersebut dalam tiga dimensi (Dnyandev *et al.*, 202); Rezki *et al.*, 2022). Dengan simulasi *molecular docking*, struktur *hit* dapat diidentifikasi melalui *virtual screening* diantara kumpulan besar senyawa yang mengikat ke situs pengikatan tertentu. Dalam proses desain obat, *molecular docking* juga bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan antara dua molekul, orientasi timbal balik molekul, konformasi setiap molekul dan memperkirakan energi bebas, dimana semakin rendah energinya maka semakin stabil kompleks tersebut (Syahputra, 2015; Dnyandev *et al.*, 2021; Doytchinova, 2022).

Teknik komputasi lain yang juga digunakan dalam mendesain obat adalah studi HKSA (Hubungan kuantitatif Struktur-Aktivitas) yang

meliputi sintesis, purifikasi, desain, identifikasi serta uji aktivitas dari suatu senyawa. Pendekatan HKSA dapat dilakukan untuk menentukan model dari suatu senyawa menggunakan bahasa pemrograman seperti algoritma. HKSA menggunakan metode semiempirik juga dapat digunakan sebagai pemodelan dan pencarian desain senyawa baru yang dapat dijadikan sebagai obat terhadap suatu penyakit (Ananto *et al.*, 2018)

Dengan demikian, dibuatlah artikel literatur review ini untuk mengetahui berbagai macam teknik komputasi yang dapat dilakukan untuk mengoptimalkan potensi terapeutik dari suatu senyawa dalam penemuan dan pengembangan obat.

## METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan oleh peneliti adalah *literatur review* yaitu melakukan kajian dari berbagai sumber. Studi literatur ini dilakukan dengan bantuan database seperti Google Scholar, Google Cendekia, Pubmed dan lainnya. Dari beberapa literatur yang kami temukan kami memilih 10 literatur untuk dijadikan perbandingan karena dianggap sesuai dengan judul review artikel yang kami angkat yaitu "Pemanfaatan Kimia Komputasi Dengan Berbagai Metode Dalam Menentukan Senyawa Baru".

## HASIL DAN DISKUSI

Setelah dilakukan studi literatur, didapatkan beberapa sumber artikel mengenai desain senyawa baru dalam beberapa metode yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Desain Senyawa Baru Menggunakan Kimia Komputasi

No.	Sumber	Metode	Senyawa yang Digunakan	Potensi Senyawa	Hasil
1.	(Ruswanto & Hidayat, 2013)	<i>Docking</i>	23 senyawa turunan 1,3-dibenzoylthiourea	Antikanker	Senyawa 1,3-bis({[3-dimethylamino]phenyl]carbonyl})thiourea substituen (3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) dengan energi ikatan -95,6248 yang berpotensi sebagai antikanker
2.	(Kartasasmita <i>et al.</i> , 2015)	<i>Docking</i>	Senyawa kuinin	Antimalaria	Diperoleh 4 desain senyawa turunan kuinin yang berpotensi sebagai antimalaria
3.	(Ananto <i>et al.</i> , 2018)	Semiempirik PM3	Senyawa induk dari fluorokuinolon	Antibakteri	Diperoleh desain senyawa baru turunan fluorokuinolon yaitu senyawa dengan substitusi pada atom C No. 7 dengan propil, siklopropil, butyl dan sikloheksil yang selanjutnya dianjurkan untuk disintesis untuk pembuktian lebih lanjut

4.	(Karlina & Hafshah, 2019)	Molecular docking	20 senyawa turunan kalkon yang dibandingkan dengan senyawa obat pembanding	Antikanker payudara	Turunan kalkon yang memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara adalah kalkon X dengan tetapan inhibisi $2,4783 \times 10$
5.	(Ruswanto <i>et al.</i> , 2018)	In silico	Senyawa Kuwanon-H dan turunannya	Anti-HIV	Senyawa turunan kuwanaon-H dengan modifikasi posisi 1 dan 4 menghasilkan interaksi paling bagus dengan reseptor target, nilai energi bebas yang di dapat adalah -12.5789 kkal/mol.
6.	(Ruslin <i>et al.</i> , 2020)	In silico	Senyawa Leonurin dan turunannya dibandingkan dengan ibuprofen	Antiinflamasi	Senyawa leonurin dan turunannya dapat berinteraksi dengan reseptor – COX sehingga menghasilkan efek antiinflamasi. Turunan senyawa leonurin yang memiliki efek antiinflamasi paling bagus adalah ligan T-11
7.	(Kesuma <i>et al.</i> , 2018)	<i>in silico</i>	23 senyawa turunan dari N-(benzoil)-N'-feniltiourea	Antikanker	Senyawa N-(3,4-dimetilbenzoil)-N'-feniltiourea paling layak untuk disintesis
8.	(Salahuddin, 2021)	studi pemodelan HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas)	menggunakan 31 senyawa turunan beta asaron	Antimalaria	Senyawa baru A5 dan A12 dianggap memiliki aktivitas yang lebih baik dari senyawa induknya yaitu ASN27
9.	(Ananto <i>et al.</i> , 2020)	Semiempirik AM1	20 senyawa turunan meisoindigo yang memiliki aktivitas penghambatan pada CDK4.	Antikanker	Diperoleh model persamaan terbaik yang dijadikan acuan desain senyawa turunan meisoindigo sebagai antikanker payudara baru

10.	(Gandu <i>et al.</i> , 2021)	Molecular docking	Asam askorbat dan Kuersetin	Pencegah Covid-19	Senyawa kuersetin memiliki potensi sebagai pencegah Covid-19
-----	------------------------------	-------------------	-----------------------------	-------------------	--

## Antikanker

Kanker telah menjadi ancaman nyata bagi kesehatan manusia. Menurut laporan statistik, sekitar 9,6 juta orang diperkirakan meninggal akibat berbagai bentuk kanker setiap tahunnya (GBD 2016 Stroke Collaborators, 2019). Akibatnya, kanker telah menjadi penyakit terbesar kedua penyebab kematian manusia di seluruh dunia (Reimann *et al.*, 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan dalam pengembangan obat antikanker baru terus berlanjut, dan beberapa obat antikanker (antibodi monoklonal, konjugat obat-antibodi, imunomodulator, penghambat tirosin kinase molekul kecil, obat epigenetik, dll.) telah disetujui untuk pengobatan kanker (Olgen, 2018). Banyaknya hambatan terapi antikanker, telah mendesak para ilmuwan untuk terus melakukan penelitian dalam upaya menemukan ataupun mengembangkan obat antikanker baru yang efektif dan aman untuk pengobatan kanker. Penemuan dan pengembangan obat antikanker memiliki rintangan khusus yang terkait dengan kompleksitas penyakit tersebut sehingga membutuhkan kolaborasi dari banyak keahlian di bidang multidisiplin, termasuk kimia medisinal, kimia komputasi, biologi, metabolisme obat, penelitian klinis, dan sebagainya (Cui *et al.*, 2020). Selain itu, tantangan utama dalam penemuan obat kanker adalah pengembangan molekul obat yang dapat berinteraksi secara selektif dengan jaringan neoplastik dan mengurangi efek samping yang terkait dengan penggunaan obat tersebut (Magalhaes *et al.*, 2018). Berikut beberapa penelitian yang telah dilakukan dalam upaya menemukan dan/atau mengembangkan obat antikanker baru.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ruswanto & Hidayat (2013), dilakukan penelitian untuk menemukan salah satu kandidat obat antikanker baru, yaitu inhibitor *Checkpoint kinase 1* (Chk1) yang dapat meningkatkan level apoptosis sel kanker. Penelitian ini dilakukan melalui metode *molecular docking* dengan menggunakan kompleks protein–ligand kode 1NVS (diunduh dari

www.rcsb.org) dan 23 turunan senyawa 1,3-*dibenzoylthiourea*. Pertama-tama dilakukan pemodelan struktur 2D pada ligand 1,3-*dibenzoylthiourea* dan turunannya dengan menggunakan program Marvin Sketch. Sementara protein yang diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) dipreparasi kembali dengan menggunakan program YASARA, sehingga diperoleh file protein yang akan di-*docking*, file ligand yang akan diuji dan file ligand pembanding hasil kristalografi sinar-X. Selanjutnya, tiga file tersebut dilakukan kajian *docking* menggunakan program PLANTS.1.1 yang terhubung dengan program *co-pendrive/linux*. Kajian *docking* ini juga dilakukan terhadap *native ligand* dan ligand 1,3-*dibenzoylthiourea* serta turunannya. Selanjutnya, nilai *best score* ligand asli (pembanding) dibandingkan dengan nilai *best score* dari ligand 1,3-*dibenzoylthiourea* dan turunannya, untuk kemudian dicari tahu nilai RMSD-nya. Untuk mengetahui interaksi-interaksi molekul yang terjadi, file hasil *docking* yang diperoleh selanjutnya divisualisasi dan diinterpretasi dengan menggunakan program *Molegro Molecular Viewer* dan *Molecular Operating Environment* (MOE). Menurut data interaksi protein dan ligand, didapatkan bahwa senyawa turunan 1,3-*dibenzoylthiourea* secara *in silico* memiliki aktivitas sebagai inhibitor Chk1 yang dapat meningkatkan level apoptosis sel kanker. Sementara berdasarkan data energi ikatan, didapatkan satu senyawa yang memiliki energi ikatan paling stabil dan lebih rendah dari senyawa UCM (*native ligand*), yaitu 1,3-*bis*(*3-dimethylamino*)phenyl]carbonyl)thiourea substituen (3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Dengan demikian, dapat diartikan bahwa senyawa tersebut dapat menghambat enzim Chk1 lebih kuat dibandingkan senyawa UCM (*native ligand*) (Ruswanto & Hidayat, 2013)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kesuma *et al.*, (2018) merupakan penelitian dalam menemukan desain senyawa baru yang memiliki aktivitas farmakologi berupa antikanker. Penelitian dilakukan dengan menggunakan pemodelan

molekul yang tengah dikembangkan yaitu uji *in silico* atau biasa dikenal dengan *docking* molekul. *Docking* molekul ini nantinya akan menghasilkan nilai *RS* atau *Rerank Score* yaitu energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan dalam membentuk suatu ikatan antara ligan dan reseptor, yang mana aktivitas yang besar ditandai dengan energi ikatan yang kecil karena ikatan yang kecil akan semakin stabil ikatan yang dimilikinya.

Uji *in silico* dalam menentukan desain senyawa baru ini dilakukan dari 23 senyawa turunan *N*-(benzoil)-*N'*-feniltiourea dan 2 senyawa pembanding yaitu sorafenib dan hidroksiurea yang menargetkan reseptor VEGF. Hal itu dikarenakan perkembangan kanker erat kaitannya dengan ekspresi VEGF dan jalur sinyal VEGF/VEGFR2 yang dianggap sebagai mediator utama dari tumor angiogenesis. Secara teoritis dalam mendapatkan turunan dari *N*-(benzoil)-*N'*-feniltiourea bisa dilakukan dengan mereaksikan bahan dasar turunan benzoil klorida dengan amonium tiosianat dan anilin.

*Docking* molekul yang dilakukan tentunya memiliki persyaratan agar desain senyawa turunan tersebut memberikan efektivitas yang besar yaitu salah satunya dengan melihat sifat fisikokimia dari senyawanya. Hukum lima Lipinski adalah acuan apakah senyawa turunan yang ada telah memenuhi syarat sifat fisikokimia yang baik atau tidak, dimana hukum ini menyatakan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah jika mempunyai: berat molekul >500; nilai log P >+5; ikatan H donor (HBD) >5, dan ikatan H-akseptor (HBA) >10. Berdasarkan persyaratan tersebut, data yang telah diperoleh dalam penelitian ini menunjukkan bahwa semua senyawa turunan *N*-(benzoil)-*N'*-feniltiourea yang diteliti telah memenuhi persyaratan. Sementara pada prediksi aktivitas dan toksisitas senyawanya didapatkan bahwa semua senyawa turunan menunjukkan nilai *RS* yang kecil kecuali pada 3 senyawa turunan yaitu senyawa 6,7 dan 11. Data yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa semua senyawa turunan yang diteliti memiliki nilai *RS* yang lebih besar dari senyawa pembanding sorafenib tetapi lebih kecil dari nilai *RS* senyawa pembanding hidroksiurea. Kemudian pada senyawa 10 dan 20 menunjukkan bahwa keduanya memiliki nilai *RS* yang paling kecil yaitu -106,332 dan -106,231 secara berturut-turut. Diantara senyawa turunan lainnya hal ini menunjukkan bahwa senyawa 10

dan 20 memiliki kemungkinan aktivitas farmakologi yang besar namun ditinjau dari toksisitasnya senyawa 10 dan 20 memberikan efek hepatotoksik sehingga tidak bisa dijadikan desain senyawa baru pilihan untuk antikanker. Dengan demikian jika dilihat dari nilai *RS* yang kecil dan tidak memberikan efek hepatotoksik senyawa 5 yaitu *N*-(3,4 dimetilbenzoil)-*N'*-feniltiourea dengan nilai *RS* = -105,792 bisa dikatakan layak untuk disintesis dan dilakukan uji aktivitas lanjutan baik uji *in vivo* atau *in vitro* sebagai senyawa baru antikanker.

Senyawa yang berpotensi sebagai antikanker salah satunya adalah senyawa turunan dari meisoindigo. Penelitian sebelumnya yang disebutkan oleh literatur bahwa senyawa turunan meisoindigo yang berikatan dengan enzim Cyclin Dependent Kinase 4 (CDK4) berperan dalam siklus sel sehingga pembelahan sel dapat dicegah (Ananto, 2018). Data yang digunakan pada literatur menggunakan 20 senyawa turunan meisoindigo yang mempunyai aktivitas penghambatan enzim CDK4.

Metode yang digunakan yaitu dengan metode semiempiris secara *in silico* untuk mengetahui model terbaik dari turunan meisoindigo sebagai antikanker payudara baru. Metode AM1 semiempirik digunakan untuk menentukan model dari senyawa organik. Penelitian yang dilakukan oleh literatur menggunakan senyawa induk meisoindigo yang di optimasi menggunakan metode yang telah divalidasi yaitu metode semiempirik AM1. Program yang digunakan untuk visualisasi model struktur dua dimensinya menggunakan *Hyperchem*. Struktur kemudian diubah menjadi tiga dimensi dan energi molekul di minimasi sehingga konformasi struktur stabil. Hasil *output* data kemudian di evaluasi menggunakan persamaan HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas) dengan analisis regresi multilinear menggunakan program SPSS.

Metode semiempirik AM1 dilakukan untuk mengoptimasi struktur senyawa dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol berdasarkan algoritma Polak-Ribiere dengan senyawa baru yang akan disusun. Pada literatur hasil optimasi senyawa meisoindigo yang dihasilkan dengan model *stick* dan *symbol*.

Variabel terikat yang digunakan pada literatur yaitu persamaan log 1/IC50 untuk menghitung aktivitas antikanker senyawa turunan meisoindigo baru. Variabel bebas yang digunakan dalam proses analisis HKSA pada literatur yaitu

parameter elektronik sterik dan hidrofobik. Semakin besar nilai log 1/IC<sub>50</sub> maka senyawa mempunyai aktivitas yang semakin baik. Perhitungan kemudian dibandingkan antara log 1/IC<sub>50</sub> eksperimen dengan log 1/IC<sub>50</sub> prediksi untuk menentukan model terbaik. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh literatur, diperoleh model persamaan terbaik untuk desain senyawa turunan meisoinidigo dengan nilai log 1/IC<sub>50</sub> prediksi yang besar sehingga senyawa turunan meisoinidigo dengan model tersebut dapat berpotensi sebagai antikanker payudara.

Menurut Karlina & Hafshah (2019) Tumbuhan memiliki senyawa aktif yang berpotensi sebagai antikanker, yaitu kalkon. Kalkon memiliki beberapa aktivitas biologis seperti sitotoksik, antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Kalkon menunjukkan aktivitas antikanker payudara melalui penelitian terhadap MCF-7 dengan gugus trimetoksi fenil yang memiliki efek sitotoksik. Enzim juga menjadi salah satu penyebab tumbuhnya sel kanker, salah satunya enzim 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase yang berfungsi sebagai target pengobatan kanker payudara. Selanjutnya dilakukan pengujian secara *in silico* menggunakan komputer (*Molecular Docking*) terhadap turunan kalkon dan desain turunan kalkon yang baru menggunakan reseptor 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase.

Docking molekul dilakukan pada 23 struktur senyawa yang terdiri dari 20 senyawa turunan kalkon dan 3 senyawa pembanding. Hasil docking antara ligan dan protein di pusat grid menunjukkan bahwa senyawa kalkon X merupakan senyawa kalkon desain baru yang berpotensi sebagai antikanker payudara karena memiliki nilai *inhibition constant* yang paling rendah dan *binding energy* yang kecil. Semakin kecil nilai IC, semakin kuat penempelan ligan/semakin tinggi afinitas ligan dengan protein.

### Antimalaria

Pada penelitian yang dilakukan oleh Salahuddin (2021) merupakan penelitian dalam menemukan desain senyawa baru antimalaria menggunakan studi HKSA yaitu hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas. Senyawa turunan dari penelitian ini diperoleh dari beta asaron dengan senyawa induk ASN27 pada 31 senyawa turunan dengan tujuan untuk mendapatkan

senyawa turunan baru yang lebih potensial sebagai antimalaria.

Penelitian diawali dengan identifikasi senyawa pencilan (outlier) yaitu senyawa yang nilai aktivitasnya berada di luar daerah kurva normal sehingga belum bisa dilakukan analisis selanjutnya jika senyawa pencilan belum dieliminasi. Kemudian dilakukan optimasi geometri senyawa dan perhitungan deskriptor pada 23 senyawa turunan, yang mana pemilihan deskriptor ini dilakukan dengan mempertimbangkan sifat elektronik, hidrofobitas dan sterik senyawa yang menentukan farmakokinetika dan farmakodinamika obat. Lalu membangun model HKSA dengan menggunakan analisis regresi multi linier dengan bantuan aplikasi SPSS pada penelitian menggunakan SPSS versi 19. Pembangunan model HKSA ini nantinya akan menghubungkan deskriptor sebagai variabel bebas dan nilai pIC<sub>50</sub> aktivitas penghambatan MEK sebagai variabel terikatnya. Lalu membuat desain senyawa baru dan penambatan molekul dengan menambahkan substituen pada senyawa aktif yang dipilih, senyawa tersebut adalah senyawa yang memiliki aktivitas penghambatan paling tinggi yaitu senyawa 27 dengan IC<sub>50</sub> 1,8 nM dan turunannya. Substituen ini dipilih menggunakan pendekatan skema *Topliss* pada model HKSA *Hansch*.

Dari setiap tahapan yang telah dilakukan oleh peneliti didapatkan bahwa dari sekian banyak senyawa turunan terdapat 7 senyawa yang diantaranya ada 2 senyawa yaitu A5 dan A18 yang memiliki aktivitas antimalaria dan menunjukkan bahwa potensinya lebih baik daripada senyawa induk. Selain itu juga hasil *docking* yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa afinitas senyawa baru lebih baik dari senyawa ligan alami. Berdasarkan hal ini hasil penelitian dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait pengembangan senyawa baru turunan untuk antimalaria.

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit hemato protozoa intraseluler dari keluarga Plasmodium yang ditularkan ke manusia oleh spesies nyamuk anopheles tertentu (Narula *et al.*, 2019). Malaria masih menjadi masalah kesehatan global utama yang menyebabkan kematian dan kesakitan yang signifikan setiap tahunnya (Belete, 2020). Beberapa penelitian juga telah melaporkan adanya peningkatan resistensi parasit malaria terhadap

hampir semua obat antimalaria yang tersedia, sehingga memperkuat kebutuhan akan obat antimalaria baru yang mendesak untuk mengendalikan penyakit ini (Mishra *et al.*, 2017); Narula *et al.*, 2019; Rasmussen *et al.*, 2022). Obat antimalaria baru tersebut dapat diperoleh melalui beberapa pendekatan mulai dari memodifikasi obat antimalaria yang sudah ada hingga mendesain obat antimalaria baru yang memiliki mode aksi baru (Abd-Rahman *et al.*, 2022)

Kuinin adalah obat antimalaria pertama yang berasal dari kulit pohon *Cinchona* dan merupakan obat lini pertama di sebagian besar negara Afrika (Narula *et al.*, 2019; Belete, 2020). Kini penggunaan kuinin telah dibatasi karena adanya strain *P. falciparum* yang resisten dan masalah toksisitas, seperti efek samping yang cukup berat. Namun, kuinin masih digunakan untuk melawan malaria berat dan dikombinasikan dengan obat lain untuk mengurangi durasi pengobatan dan meminimalkan efek sampingnya (Belete, 2020). Oleh karena itu, Kartasasmita dan para peneliti lainnya melakukan penelitian untuk menemukan obat antimalaria baru yang memiliki aktivitas antimalaria yang setara atau lebih baik dengan efek samping yang lebih ringan dari senyawa kuinin dengan menggunakan metode *molecular docking*. Pada tahap awal penelitian ini, peneliti memodifikasi struktur molekul kimia kuinin menggunakan perangkat lunak ChemOffice (ChemDraw dan Chem3D) dan HyperChem® dengan mensubstitusikan atom hidrogen pada cincin kuinolin dengan gugus fungsi polar -OH, -COOH, dan -SO<sub>3</sub>H. Lalu, dilakukan kajian *docking* terhadap senyawa turunan kuinin yang diperoleh sebagai senyawa antimalaria, Ferriprotoporfirin IX sebagai target kerja antimalaria dan reseptor muskarinik M2 sebagai target kerja lain yang diperkirakan menyebabkan efek samping dengan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina dan Pymol versi 1.3. Selain itu, dilakukan juga prediksi aspek farmakokinetik secara kualitatif menggunakan aturan Lipinski melalui perangkat lunak MedChem Designer™, dan secara kuantitatif menggunakan program PreADMET untuk memprediksi ADME senyawa turunan kuinin yang diperoleh secara *in silico*. Selanjutnya, senyawa turunan kuinin diseleksi berdasarkan hasil kajian *docking* dan prediksi aspek farmakokinetik yang sudah dilakukan sehingga diperoleh 4 desain senyawa turunan kuinin yang berpotensi sebagai kandidat obat antimalarial baru, 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' (Kartasasmita *et al.*, 2015).

### Antibakteri

Untuk menemukan senyawa baru diperlukan beberapa tahapan dalam eksperimen laboratorium yaitu desain, sintesis, identifikasi, purifikasi dan uji aktivitas. Salah satu kelemahan dari eksperimen tersebut adalah produk yang diperoleh tidak lebih baik dari senyawa yang telah ada. Oleh karena itu, solusi yang dapat dilakukan dengan pemodelan menggunakan komputer. Perhitungan dalam eksperimen komputer ditulis menggunakan bahasa pemrograman dengan resep algoritma. Perhitungan metode semiempiris secara *insilico* sudah pernah dilakukan dalam penelitian sebelumnya dengan cara menghubungkan struktur dengan aktivitas senyawa turunan fluorokuinolon. Penelitian selanjutnya yang memungkinkan yaitu terkait senyawa baru turunannya.

Fluorokuinolon dapat menghambat pertumbuhan bakteri, salah satunya bakteri *Salmonella typhimurium*. Bakteri tersebut biasanya terdapat pada kasus keracunan makanan dengan gejala awal bila terinfeksi yaitu diare, demam, perut keram selama 12-72 jam.

Penelitian ini menggunakan analisis Hansch menggunakan paket program Hyperchem untuk membuat model struktur dua dimensi pada setiap senyawa, selanjutnya dibentuk menjadi struktur 3D agar sesuai dengan senyawa sebenarnya. Setelah dibentuk model 3D, lalu dilakukan optimasi geometri struktur berupa minimasi energi molekul agar diperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Evaluasi HKSA dilakukan berdasarkan analisis regresi multilinier dengan program SPSS menggunakan metode Backward. Langkah selanjutnya mendesain senyawa baru yaitu senyawa turunan fluorokuinolon dengan aktivitas yang lebih baik dari senyawa yang sudah ada menggunakan modifikasi jenis dan posisi substituen yang difokuskan pada daerah pusat aktif. Tahap berikutnya melakukan perhitungan dengan metode semiempirik PM3 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/ A. mol.



## Anti-HIV

HIV merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengan menyerang sel darah putih pada tubuh, menyebabkan menurunnya sistem kekebalan tubuh (Nuzzilah & Sukendra, 2017). Untuk saat ini pasien yang mengidap HIV diberikan terapi antiretroviral (ART) dengan jangka waktu seumur hidup. Terapi menggunakan ART tidak selalu berjalan mulus, kegagalan terapi ini dapat menimbulkan resistensi terhadap virus. Reverse Transcriptase HIV dapat menyebabkan terjadinya evolusi genetik yang terjadi secara cepat dan berkembangnya resistensi obat antiretrovirus. Pengembangan obat anti-HIV dilakukan untuk menangani resistensi tersebut, salah satunya adalah dengan melakukan pengembangan dan pengujian secara *in silico* terhadap senyawa kuwanon-H dan turunannya. Kuwanon-H merupakan senyawa yang terkandung dalam akar murbei dan merupakan senyawa antioksidan kuat serta memiliki aktivitas anti-HIV pada uji *in vitro*. Pada penelitian senyawa kuwanon-H terhadap reseptor Reverse Transcriptase HIV menerapkan peraturan Lipinski's yang diharapkan hasil dari penelitian ini nantinya memiliki efek anti-HIV yang lebih baik dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Ruswanto *et al* (2018) melakukan penelitian tersebut dengan melakukan validasi menggunakan aplikasi ArgusLab 4.0.1 pada reseptor HIV-1 RT dengan ligan nya berupa senyawa kuwanon-H dan turunannya. Desain turunan senyawa kuwanon-H dilakukan dengan menggunakan metode pendekatan Topliss dan memodifikasi 60 senyawa yang terdapat pada rantai samping alifatik. Diketahui terdapat 5 posisi yang memiliki potensi untuk dilakukannya modifikasi struktur pada rantai samping alifatik senyawa kuwanon-H. Proses validasi pada senyawa kuwanon-H dan turunannya mendapatkan nilai RMSD kurang dari 2.0 Å, hasil penambatan antara ligan uji dengan reseptor menghasilkan nilai  $\Delta G$  (energi bebas). Nilai energi bebas yang paling baik ditemukan pada turunan senyawa kuwanon dengan modifikasi 1 dan 4, substituen CH<sub>2</sub>-siklo-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> yaitu nilai  $\Delta G$  sebesar -12.5798, dimana nilai  $\Delta G$  berbanding terbalik dengan nilai afinitasnya. Penapisan terhadap senyawa kuwanon-H dan turunannya menunjukkan hasil bahwa semua senyawa tersebut tidak memenuhi aturan Lipinski, yang

artinya molekul senyawa tersebut tidak bersifat drug-like.

## Antiinflamasi

Inflamasi dapat terjadi apabila terjadi peradangan pada tubuh yang disebabkan oleh beragam hal seperti trauma fisik, infeksi bakteri dan lainnya. Terapi yang umum dilakukan untuk mengobati inflamasi adalah obat AINS yang memiliki efek terapi sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Salah satu obat AINS yang digunakan adalah ibuprofen, yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim COX. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Liu *et al* (2012) menyatakan bahwa leonurin memiliki potensi sebagai senyawa yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Oleh karena itu Ruslin *et al* (2020) mencoba untuk melakukan penelitian senyawa leonurin dan turunannya sebagai antiinflamasi secara *in silico*.

Desain dari turunan senyawa leonurin dirancang dengan menggunakan aplikasi ChemDraw Pro 15.0, dengan melakukan penambahan atau perubahan gugus fungsi tertentu, atau dengan penambahan rantai induk, pada penelitian ini dibuat sebanyak 17 turunan senyawa leonurin. Proses validasi dilakukan dengan menggunakan AutoDock Tools dimana ligan native yaitu S58 ditambatkan pada reseptor COX-2, hasil penambatan menghasilkan 100 konformasi yang berbeda-beda dan konformasi terbaik mendapatkan nilai RMSD sebesar 0,31 Å dan nilai  $\Delta G$  sebesar -10,50 kkal/mol. Setelah itu dilakukan proses penambatan antara ligan leonurin dan turunannya dengan reseptor COX-2, diantara turunan senyawa leonurin lainnya, yang memiliki nilai  $\Delta G$  paling kecil adalah leonurin turunan 11 dengan nilai -7,95 kkal/mol sementara nilai  $\Delta G$  dari senyawa ibuprofen adalah -6,14 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  yang kecil dari senyawa turunan 11 leonurin dengan nama kimia 4-((3-(4-amina-5-oksoheksil) guanidin)karbonil)-2,6-dimetoksi asam benzoat, menjadikan konformasi yang stabil dengan nilai afinitas yang terbaik dari senyawa turunan leonurin lainnya.

## Pencegah Covid-19

Penelitian yang dilakukan terhadap senyawa asam askorbat dan kuersetin oleh (Gandu *et al.*, 2021) dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa tersebut dari tumbuhan jambu biji merah

(*Psidium Guajava L.*) sebagai pencegah Covid-19. Metode yang dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa tersebut yaitu dengan *molecular docking* menggunakan aplikasi Autodock tools dan Autodock vina. Hasil dari docking kemudian di visualisasi menggunakan Discovery studio untuk melihat dalam bentuk 2D dan 3D.

Berdasarkan literatur, sifat dari senyawa kuersetin memiliki aktivitas farmakologi yang lebih aktif jika diberikan secara oral dibandingkan dengan senyawa asam askorbat. Hal ini terjadi karena hasil penelitian menurut aturan Lipinski nilai Log P kuersetin lebih besar dibandingkan dengan asam askorbat. Semakin negatif nilai Log P maka senyawa semakin bersifat hidrofilik sehingga sulit untuk melewati lapisan lipid bilayer. *Molecular docking* yang dihasilkan dari penelitian literatur antara kuersetin dan main protease Covid-19 (6LU7) yaitu nilai binding affinity yang rendah dibandingkan dengan proses *docking* antara asam askorbat dan main protease Covid-19 (6LU7). Semakin rendah nilai binding affinity maka interaksi antara ligan dan reseptor semakin baik atau semakin stabil. Jika nilai binding affinity besar maka afinitas atau interaksi antara ligan dan reseptor semakin tidak stabil. Hasil visualisasi dari proses *docking* senyawa kuersetin dan asam askorbat yaitu beberapa jenis ikatan. Jenis interaksi ikatan yang dihasilkan dari kedua senyawa tersebut salah satunya yaitu ikatan van der Waals dan banyak dari residu asam amino yang berasal dari senyawa asam askorbat dan kuersetin yang bekerja pada bagian sisi aktif main protease Covid-19.

Antivirus yang digunakan sebagai pembanding pada penelitian literatur yaitu remdesivir. Jika dibandingkan dengan senyawa lainnya yaitu hasil binding affinity senyawa kuersetin lebih rendah dari hasil asam askorbat dan remdesivir sehingga senyawa kuersetin lebih memiliki potensi sebagai pencegah Covid-19. Pada penelitian literatur masih harus dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerja dari senyawa kuersetin sebagai pencegah virus Covid-19.

## KESIMPULAN

Hasil dari literatur review yang dilakukan terhadap 10 judul jurnal yang berbeda menghasilkan berbagai potensi senyawa dari senyawa kimia yang berbeda sebagai pengobatan kedepannya diantaranya sebagai antikanker,

antimalaria, antibakteri, anti-HIV, dan pencegah covid.

## REFERENSI

- Abd-Rahman, A. N., Zaloumis, S., McCarthy, J. S., Simpson, J. A., & Commons, R. J. (2022). Scoping Review of Antimalarial Drug Candidates in Phase I and II Drug Development. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(2), 1–18. <https://doi.org/10.1128/aac.01659-21>
- al Qaraghuli, M. M., Qaraghuli, A., & Ar, A. (2017). Issue 6 | Article 1061 Where Traditional Drug Discovery Meets Modern Technology in the Quest for New Drugs. In *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics* (Vol. 2, Issue 6).
- Ananto, A. D., Putu, G. A., Erwinayanti, S., & Muliastari, H. (2018). Desain Turunan Fluorouinolon Baru sebagai Zat Antibakteri terhadap *S. typhimurium* melalui Komputasi Kimia. *Jurnal Kedokteran Unram*, 7(2), 1–5.
- Belete, T. M. (2020). Recent progress in the development of new antimalarial drugs with novel targets. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3875–3889. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S265602>
- Cui, W., Aouidate, A., Wang, S., Yu, Q., Li, Y., & Yuan, S. (2020). Discovering Anti-Cancer Drugs via Computational Methods. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00733>
- Dnyandev, K. M., Babasaheb, G. V., Chandrashekar, K. V., Chandrakant, M. A., & Vasant, O. K. (2021). A Review on Molecular Docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, 60–68. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396>
- Doytchinova, I. (2022). Drug Design—Past, Present, Future. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27051496>
- Dwi Ananto, A., Muliastari, H., & Hadisaputra, S. (2020). Desain Senyawa Turunan Meisoindigo Baru Sebagai Anti Kanker Payudara Design New Derivative of Meisoindigo as Antibreast Cancer. | *Majalah Farmasetik*, 16(1), 9–15.

- <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.43072>
- Gandu, I. v, Budiarso, F. D. H., Kepel, B. J., Fatimawali, Manampiring, A., & Bodhi, W. (2021). Molecular Docking Senyawa Asam Askorbat dan Kuersetin Pada Tumbuhan Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) Sebagai Pencegah COVID-19. *EBiomedik*, 9(2), 170–175. <https://doi.org/10.35790/ebm.9.2.2021.31846>
- Hairunnisa, H. (2019). Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Farmasetika.Com (Online)*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i1.22517>
- Imming, P. (2015). Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, Drug Activity Phases, Drug Classification Systems. In *The Practice of Medicinal Chemistry: Fourth Edition* (pp. 3–13). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417205-0.00001-8>
- Jia, P., Pei, J., Wang, G., Pan, X., Zhu, Y., Wu, Y., & Ouyang, L. (2022). The roles of computer-aided drug synthesis in drug development. In *Green Synthesis and Catalysis* (Vol. 3, Issue 1, pp. 11–24). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2021.11.007>
- Karlina, L., & Hafshah, M. (2019). Desain Turunan Kalkon Baru Sebagai Antikanker Payudara Berdasarkan Molecular Docking. *Walisongo Journal of Chemistry*, 2(2), 57. <https://doi.org/10.21580/wjc.v2i2.6025>
- Kartasasmita, R. E., Anugrah, R., & Tjahjono, D. H. (2015). Kajian Docking Dan Prediksi Beberapa Aspek Farmakokinetika Desain Molekul Turunan Kuinin Sebagai Upaya Menemukan Kandidat Senyawa Antimalaria Yang Baru. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 6–13.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Lin, Y. (2022). Review of Modern Computer-aided Drug Design Methods. *International Journal of Biology and Life Sciences*, 1(1), 47–50.
- Magalhaes, L. G., Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2018). Recent advances and perspectives in cancer drug design. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 90(1), 1233–1250. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170823>
- Mishra, M., Mishra, V. K., Kashaw, V., Iyer, A. K., & Kashaw, S. K. (2017). Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 125, pp. 1300–1320). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.025>
- Narula, A. K., Azad, C. S., & Nainwal, L. M. (2019). New dimensions in the field of antimalarial research against malaria resurgence. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 181). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.043>
- Nuzzilah, N. A., & Sukendra, M. D. (2017). Analisis Pengetahuan Dan Sikap Narapidana Kasus Narkoba Terhadap Perilaku Berisiko Penularan Hiv/Aids. *Journal of Health Ecudation*, 2(1), 11–19. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jhealthedu/>
- Rasmussen, C., Alonso, P., & Ringwald, P. (2022). Current and emerging strategies to combat antimalarial resistance. In *Expert Review of Anti-Infective Therapy* (Vol. 20, Issue 3, pp. 353–372). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1962291>
- Reimann, Z., Miller, J. R., Dahle, K. M., Hooper, A. P., Young, A. M., Goates, M. C., Magnusson, B. M., & Crandall, A. A. (2020). Executive functions and health behaviors associated with the leading causes of death in the United States: A systematic review. In *Journal of Health Psychology* (Vol. 25, Issue 2, pp. 186–196). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1359105318800829>
- Rezki, M. N., Andika, & Rahmawati. (2022). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) Yang Berpotensi Sebagai Anti Inflamasi Melalui Inhibisi Cox-2 Molecular Docking Study of Secondary Metabolites Of Watermelon (*Citrullus Lanatus*) Potentially As Anti-Inflammatory Through Cox-2 Inhibition. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(3), 609–620.

- Ruslin, Az Yana, N. R., & Leorita, M. (2020). Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika: Galenika Journal of Pharmacy (e-Journal)*, 6(1), 2442–7284. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1>
- Ruswanto, & Hidayat, T. (2013). Dibenzoil Tiourea Sebagai Inhibitor Chk1 Secara In Silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 9(1), 3. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Lestari, T. (2018). Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV. *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(1), 57–66. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.6867>
- Salahuddin. (2021). Penambatan Molekul Senyawa Turunan Beta Asaron Sebagai Antimalaria. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceutical Conferences*, 13(1), 261–268. <https://doi.org/10.25026/mpc.v13i1.476>
- Syahputra, G. (2015). Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *BioTrends*, 1(1), 26–27.