

# PEMODELAN SENYAWA PHALERIN BERTANDA <sup>125</sup>I UNTUK UJI ANTIRADANG

Wening Lestari dan A Mutalib

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka-Batan  
Kawasan Puspiptek Gd.11 Serpong, Tangerang  
e-mail : wen\_noke@yahoo.com

## ABSTRACT

A model of <sup>125</sup>I-phalerin was designed in this research. The work was started by designing phalerin based on available data and followed by minimizing energy at bond angles, i.e C4-C5-C7-C8 ( $\phi$ ), C5-C7-C8-C9 ( $\psi$ ), C3-O14-C15-C20 ( $\chi$ ) and C4-C3-O14-C15 ( $\theta$ ). This work was then continued with designing of <sup>125</sup>I-phalerin. Both models were put in overlaid position, then they were characterized. Result showed that phalerin model has characteristic of bond angle with  $\theta_{1,2,3,4} = 40^\circ, 40^\circ, 320^\circ, 280^\circ$  respectively. Energy of phalerin model was 18,7625 kkal/mol. <sup>125</sup>I-phalerin has similarity conformation with phalerin and the RMS for bond length, bond angle 0.0091 Å and 0.5039° respectively.

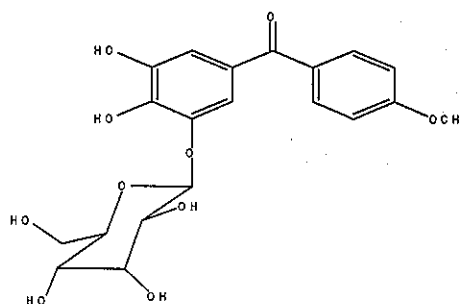
**Keywords:** Phalerin, Model of <sup>125</sup>I-phalerin, Overlay

## PENDAHULUAN

Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) digunakan secara tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit. Penelitian mengenai efek farmakologi mahkota dewa menunjukkan bahwa mahkota dewa memiliki aktivitas antihistamin, antioksidan, antidiabetes, dan antiradang<sup>1,2</sup>. Beberapa senyawa dari mahkota dewa yang telah berhasil diisolasi antara lain 4,4'-dihidroksi-2-metoksibenzofenon-6-O-<sup>2</sup>-D-glukopiranosida, mangiferin, kaempferol-3-O-<sup>2</sup>-D-glukosida, 4',6-dihidroksi-4-metoksibenzofenon-2-O-glukosida, dan phalerin<sup>2,3,4</sup>.

Phalerin merupakan suatu senyawa hidroksi benzofenon glukosida yang salah satu cincin aromatikny tersubstitusi metoksi yang diisolasi dari daun mahkota dewa seperti tampak pada Gambar 1<sup>4</sup>.

Perkembangan kimia komputasi mengalami fase percepatan pada dekade terakhir ini, salah satunya adalah perkembangan penemuan obat baru yang semakin lama diharapkan semakin efektif dan efisien. Dalam kimia komputasi terdapat hubungan antara struktur molekul dengan



Gambar 1. Struktur senyawa phalerin

aktivitas biologis dari suatu molekul. Istilah struktur tidak hanya terbatas pada pengertian pengaturan ruang dan hubungan antaratom dan molekul, tetapi juga sifat fisika dan kimia yang melekat pada susunan tersebut<sup>5</sup>. Program yang banyak digunakan adalah ChemBio Office yang merupakan produk dari ChembridgeSoft Corporation.

ChemBio Office merupakan suatu perangkat lunak yang terdiri ChemDraw® Ultra 8.0 untuk memodelkan molekul dalam bentuk dua dimensi dan Chem3D® Ultra 8.0 untuk

memodelkan molekul dalam bentuk tiga dimensi. Dengan perangkat lunak ini dapat dihitung berbagai parameter fisikokimia, muatan parsial, jarak interatom, sudut ikatan, kepadatan muatan total, potensial elektrostatik, orbital molekular, dan berbagai parameter lain berdasar metode mekanika molekular, semi empirik maupun ab initio. Dalam jendela Chem3D<sup>®</sup> Ultra 8.0 juga disediakan menu penumpangtindihan (*overlay*) untuk mengkaji kemiripan struktur tiga dimensi suatu molekul<sup>6</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati perubahan sifat fisikokimia senyawa phalerin bertanda <sup>125</sup>I dengan membandingkan senyawa tersebut dengan senyawa asalnya. Perubahan sifat fisikokimia diamati dari kemiripan senyawa phalerin dan phalerin bertanda <sup>125</sup>I dengan dua cara yaitu cara *overlay* dan cara perhitungan *Root Mean Square (RMS)* panjang ikatan dan sudut ikatan dari senyawa hasil pemodelan. Apabila penggunaan isotop radioaktif tidak mengubah sifat fisikokimia dari senyawa tersebut maka metode penandaan ini dapat dilakukan secara eksperimental di laboratorium untuk menguji fungsi phalerin sebagai antiradang.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR), Badan Tenaga Nuklir Nasional (Batran) pada tahun 2007–2008. Data-data yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur dua dimensi senyawa phalerin yang bersumber dari hasil penelitian yang telah dipublikasikan oleh Hartati<sup>4</sup>.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras untuk pemodelan antara lain *notebook* Presario V3320 yang dilengkapi dengan prosesor Intel<sup>®</sup> Core™2 Duo, *hard disk* 80 GB, dan keping memori Kingston 512 MB. Perangkat lunak yang digunakan adalah paket program *ChemBio Office for Windows*.

Penelitian diawali dengan pemodelan struktur 3D senyawa phalerin. Struktur tiga dimensi phalerin dibangun dengan menggunakan paket program Chem3D versi 8.0. Minimisasi energi dilakukan dengan perhitungan mekanika molekular yang memiliki medan gaya *MM2 (mechanical molecular version 2)* dengan variasi sudut torsi pada posisi C4-C5-C7-C8 ( $\phi_1$ ), C5-C7-C8-C9 ( $\phi_2$ ), C3-O14-C15-C2 ( $\phi_3$ ), dan C4-C3-O14-C15 ( $\phi_4$ ). Struktur model energi

minimum selanjutnya disimpan dalam format *file c3d*. Model yang diperoleh digunakan untuk pemodelan struktur 3D phalerin bertanda <sup>125</sup>I.

Struktur tiga dimensi hasil minimisasi dihitung muatannya menggunakan perhitungan *Molecular Orbital PACkage (MOPAC)* yang terdapat di dalam paket program Chem3D versi 8.0. Hasil perhitungan digunakan untuk mendapatkan struktur 3D phalerin bertanda <sup>125</sup>I di mana <sup>125</sup>I terikat pada atom karbon (atom C) yang mempunyai muatan paling negatif. Selanjutnya struktur 3D phalerin bertanda <sup>125</sup>I di simpan dalam format *file c3d*.

Model 3D phalerin bertanda <sup>125</sup>I yang telah diperoleh digunakan untuk tahap *overlay* phalerin dan phalerin bertanda <sup>125</sup>I. Tahap ini dilakukan untuk melihat kemiripan struktur phalerin dan phalerin bertanda <sup>125</sup>I. *Feature overlay* tersedia di dalam paket program Chem3D versi 8.0. Selain dengan cara *overlay* kemiripan konformasi juga diamati dengan membandingkan panjang ikatan dan sudut ikatan antara model struktur phalerin dengan phalerin bertanda <sup>125</sup>I. Perhitungan panjang ikatan dan sudut ikatan dilakukan dengan menggunakan jendela *measurement* yang terdapat dalam program ChemDraw versi 8.0. Panjang ikatan antara phalerin dengan bertanda <sup>125</sup>I dibandingkan dan dihitung nilai RMS (*Root Mean Square*)-nya. Cara yang sama dilakukan terhadap sudut ikatan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemodelan senyawa <sup>125</sup>I-phalerin diawali dengan memodelkan phalerin untuk mendapatkan model struktur yang stabil dengan energi yang rendah. Model yang diperoleh ini akan digunakan untuk tahap berikutnya. Model struktur phalerin diperoleh dengan cara minimisasi energi pada beberapa variasi sudut sehingga diperoleh sudut dengan energi yang rendah. Sudut yang divariasikan adalah sudut C4-C5-C7-C8 ( $\phi_1$ ), C5-C7-C8-C9 ( $\phi_2$ ), C3-O14-C15-C20 ( $\phi_3$ ), dan C4-C3-O14-C15 ( $\phi_4$ ), di mana posisi tersebut merupakan posisi yang mudah bergerak. Model struktur phalerin yang diperoleh tampak pada Gambar 2 dengan sudut  $\phi_1 = 40^\circ$ ,  $\phi_2 = 40^\circ$ ,  $\phi_3 = 320^\circ$ , dan  $\phi_4 = 280^\circ$ .

Model struktur ini mempunyai energi yang lebih rendah dibandingkan dengan model phalerin sebelum diminimisasi. Energi sebelum minimisasi sebesar 39,1950 kkal/mol dan energi phalerin

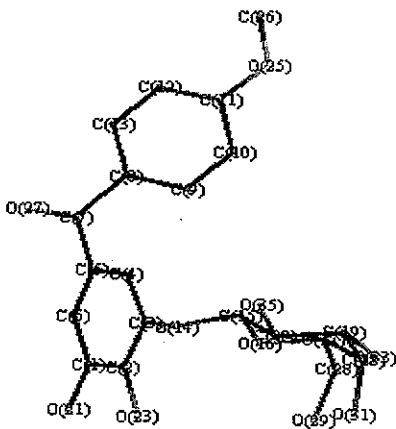
setelah minimisasi sebesar 18,7625 kkal/mol sehingga model phalerin yang diperoleh ini merupakan model yang lebih stabil.

Senyawa phalerin dapat direaksikan dengan Na<sup>125</sup>I menggunakan metode kloramin-T maupun iodogen di mana <sup>125</sup>I teroksidasi menjadi <sup>125</sup>I<sup>+</sup>. Ion <sup>125</sup>I<sup>+</sup> akan terikat pada atom C dengan muatan paling negatif atau dengan kerapatan elektron tinggi. Hasil perhitungan muatan atom dan kerapatan elektron ditampilkan pada Tabel 1.

Atom karbon (atom C) dengan muatan paling negatif berada pada posisi nomor 12 yaitu sebesar -0.235872 dengan kerapatan elektron sebesar 4.2359. Atom C12 yang bermuatan negatif ini akan menarik ion <sup>125</sup>I<sup>+</sup> sehingga ion <sup>125</sup>I<sup>+</sup> terikat pada posisi tersebut, seperti tampak pada Gambar 3.

<sup>125</sup>I pada C12 menimbulkan adanya perubahan panjang ikatan pada atom disekitarnya di antaranya panjang ikatan C10-C11, C11-C12 dan C12-C13 seperti tampak pada Tabel 2. Hal ini terjadi karena sifat iod yang elektronegatif dan mempunyai jari-jari yang besar sehingga atom-atom di sekitarnya menyusun konformasi sedemikian sehingga gaya tolak-menolaknya sekecil mungkin.

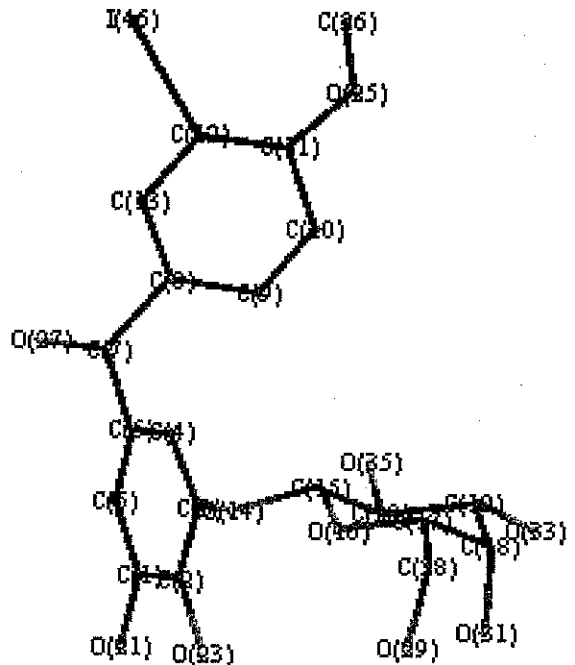
Metode penandaan senyawa phalerin dengan radioaktif untuk uji antiradang dapat dilakukan apabila tidak merubah sifat fisikokimia dari senyawa tersebut. Perubahan tersebut dapat diamati secara visual dengan *overlay* dan perhitungan RMS. Cara *overlay* dilakukan dengan menumpangtindihkan model struktur



**Gambar 2.** Model struktur phalerin yang diperoleh dari proses minimisasi energi. Semua atom hidrogen tidak diperlihatkan di sini untuk kejelasan.

**Tabel 1.** Muatan Atom Dan Kerapatan Elektron dari Model Struktur Phalerin

Atom	Muatan	Kerapatan Elektron
C1	0.011259	3.9887
C2	0.078927	3.9211
C3	0.029975	3.97
C4	-0.09395	4.0939
C5	-0.16701	4.167
C6	-0.128998	4.129
C7	0.414041	3.586
C8	-0.209617	4.2096
C9	-0.057742	4.0577
C10	-0.215887	4.2159
C11	0.110029	3.89
C12	-0.235872	4.2359
C13	-0.061226	4.0612
O14	-0.271157	6.2712
C15	0.168694	3.8313
O16	-0.345442	6.3454
C17	-0.02968	4.0297
C18	-0.018421	4.0184
C19	-0.001185	4.0012
C20	-0.050636	4.0506



**Gambar 3.** Model struktur phalerin bertanda <sup>125</sup>I. Semua atom hidrogen tidak diperlihatkan untuk kejelasan

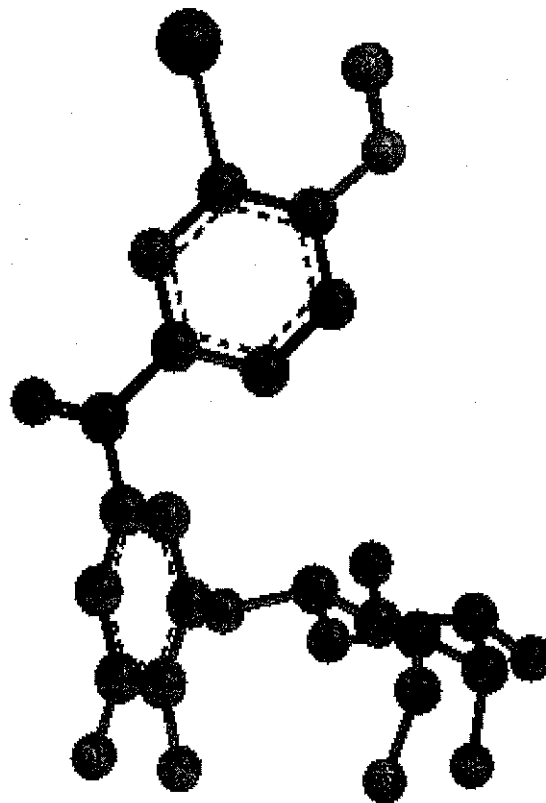
**Tabel 2.** Panjang Ikatan Model Struktur Phalerin dan Phalerin Bertanda  $^{125}\text{I}$  (dalam satuan Angstrom)

Panjang ikatan	phalerin	$^{125}\text{I}$ -phalerin
C(1)-C(2)	1.397	1.397
C(1)-C(6)	1.401	1.401
C(1)-O(21)	1.360	1.360
C(2)-C(3)	1.410	1.410
C(2)-O(23)	1.362	1.362
C(3)-C(4)	1.395	1.395
C(3)-O(14)	1.366	1.366
C(4)-C(5)	1.402	1.402
C(5)-C(6)	1.391	1.391
C(5)-C(7)	1.494	1.494
C(7)-C(8)	1.494	1.494
C(7)-O(27)	1.225	1.225
C(8)-C(9)	1.398	1.398
C(8)-C(13)	1.396	1.396
C(9)-C(10)	1.394	1.394
C(10)-C(11)	1.403	1.359
C(11)-C(12)	1.404	1.420
C(11)-O(25)	1.372	1.372
C(12)-C(13)	1.398	1.420
O(14)-C(15)	1.424	1.424
C(15)-O(16)	1.426	1.426
C(15)-C(20)	1.511	1.511
O(16)-C(17)	1.416	1.416
C(17)-C(18)	1.522	1.522
C(17)-C(28)	1.521	1.521
C(18)-C(19)	1.514	1.514
C(18)-O(31)	1.429	1.429
C(19)-C(20)	1.519	1.519
C(19)-O(33)	1.428	1.428
C(20)-O(35)	1.430	1.430
O(25)-C(26)	1.414	1.414
C(28)-O(29)	1.429	1.429

phalerin bertanda terhadap model struktur phalerin tak bertanda.

Hasil penumpangtindihan phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  terhadap phalerin tak bertanda tampak pada Gambar 4. Secara visual model struktur phalerin bertanda dapat berimpit dengan phalerin tak bertanda. Hal ini menunjukkan kemiripan struktur antara model struktur phalerin bertanda dengan model struktur phalerin.

Sifat fisikokimia suatu senyawa juga dapat diamati dari panjang ikatan dan sudut ikatan model struktur senyawa tersebut. Perubahan sifat fisikokimia model phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  diamati dari perbedaan panjang ikatan antara



**Gambar 4.** Overlay phalerin bertanda terhadap phalerin tak bertanda. Model struktur phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  (warna merah) ditumpangtindihkan dengan phalerin (warna hijau). Semua atom hidrogen tidak diperlihatkan di sini untuk kejelasan.

senyawa tersebut dengan panjang ikatan model senyawa phalerin. Panjang ikatan model senyawa phalerin dan phalerin bertanda terdapat pada Tabel 2, sedangkan sudut ikatan ditampilkan dalam Tabel 3.

Besarnya perubahan panjang ikatan, sudut ikatan dapat diamati dari nilai RMS, semakin kecil RMS maka semakin kecil perbedaannya. Pada penelitian ini diperoleh nilai RMS untuk panjang ikatan dan sudut ikatan secara berturut-turut sebesar 0,0091  $\text{\AA}$  dan 0,5039 $^\circ$ . Kecilnya nilai RMS ini menunjukkan bahwa perbedaan panjang ikatan antara phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  dengan phalerin dapat diabaikan. Demikian juga dengan sudut ikatan sehingga perubahan sifat fisikokimia dari phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  dapat diabaikan. Hal ini menunjukkan bahwa metode penandaan phalerin untuk uji antiradang dapat dilakukan di laboratorium.

Sintesis  $^{125}\text{I}$ -phalerin telah dilakukan dengan metode kloramin-T dan diperoleh rendemen

**Tabel 3.** Sudut Ikatan Phalerin dan Phalerin Bertanda  $^{125}\text{I}$  (dalam satuan derajat)

sudut ikatan	Phalerin	$^{125}\text{I}$ -phalerin
C(2)-C(1)-C(6)	119.438	119.438
C(2)-C(1)-O(21)	120.070	120.084
C(6)-C(1)-O(21)	120.460	120.477
C(1)-C(2)-C(3)	121.278	121.278
C(1)-C(2)-O(23)	118.438	118.437
C(3)-C(2)-O(23)	120.285	120.283
C(2)-C(3)-C(4)	117.889	117.889
C(2)-C(3)-O(14)	119.606	119.606
C(4)-C(3)-O(14)	121.257	121.257
C(3)-C(4)-C(5)	121.301	121.301
C(4)-C(5)-C(6)	119.762	119.762
C(4)-C(5)-C(7)	120.194	120.194
C(6)-C(5)-C(7)	120.045	120.045
C(1)-C(6)-C(5)	120.108	120.108
C(5)-C(7)-C(8)	115.840	115.840
C(5)-C(7)-O(27)	121.976	121.974
C(8)-C(7)-O(27)	122.184	122.182
C(7)-C(8)-C(9)	119.900	119.900
C(7)-C(8)-C(13)	120.743	120.743
C(9)-C(8)-C(13)	119.358	119.358
C(8)-C(9)-C(10)	119.711	119.711
C(9)-C(10)-C(11)	122.519	122.832
C(10)-C(11)-C(12)	116.314	118.223
C(10)-C(11)-O(25)	118.407	118.407
C(12)-C(11)-O(25)	125.095	123.367
C(11)-C(12)-C(13)	122.226	120.000
C(8)-C(13)-C(12)	119.809	119.809
C(3)-O(14)-C(15)	117.674	117.674
O(14)-C(15)-O(16)	98.409	98.409
O(14)-C(15)-C(20)	114.903	114.903
O(16)-C(15)-C(20)	110.507	110.507
C(15)-O(16)-C(17)	114.083	114.083

sebesar 6,5%. Sintesa ini dilakukan dengan mereaksikan 20  $\mu\text{g}$  phalerin dengan larutan  $\text{Na}^{125}\text{I}$  aktivitas sekitar 1 mCi, 10 ml bufer fosfat 0,5 M pada pH 7,5, 20  $\mu\text{g}$  kloramin-T dalam 10 ml bufer fosfat 0,05 M pada pH 7,5, waktu inkubasi selama 1 menit dan kemudian ditambahkan 25 mg  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  dalam 25 ml bufer fosfat 0,05 M pada pH 7,4. Semua proses sintesa dilakukan pada suhu kamar. Hasil yang diperoleh ini jauh lebih kecil daripada hasil penandaan phalerin dengan  $^{131}\text{I}$  yang dilakukan oleh Kusumawati<sup>7</sup>. Sintesis  $^{131}\text{I}$ -phalerin dengan rendemen 90,2% diperoleh pada kondisi reaksi memakai phalerin 20  $\mu\text{g}$ , iodogen 100  $\mu\text{g}$  dengan aktivitas larutan  $\text{Na}^{131}\text{I}$  sebesar 1 mCi dalam 20  $\mu\text{l}$  buffer fosfat 0,5 M pada pH 7,4 dengan waktu reaksi selama 1 menit pada suhu kamar. Senyawa tersebut diuji biodistribusinya pada mencit yang telah diinduksi radang, dan diperoleh nilai penimbunan relatif  $^{131}\text{I}$ -phalerin dalam jaringan yang meradang lebih tinggi daripada dalam jaringan normal untuk waktu 1, 4, dan 24 jam setelah penyuntikan berturut-turut sebesar 69,2, 26,4, dan 4,7%<sup>7</sup>.

Pada penelitian ini, pemodelan dan sintesis phalerin bertanda menggunakan isotop  $^{125}\text{I}$  dengan harapan hasil yang diperoleh lebih stabil. Perbedaan mendasar antara  $^{125}\text{I}$  dan  $^{131}\text{I}$  terletak pada waktu paruh kedua isotop tersebut. Waktu paruh  $^{125}\text{I}$  adalah 60 hari sedangkan waktu paruh  $^{131}\text{I}$  adalah 8 hari sehingga  $^{125}\text{I}$  lebih sesuai untuk uji *invitro*. Selain itu  $^{125}\text{I}$  merupakan pemancar gamma murni dengan energi yang lebih rendah sehingga dosis radiasi yang diterima pekerja rendah, namun masih dapat dideteksi dengan alat pencacah gama dengan kepekaan tinggi.

## KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah model struktur phalerin diperoleh pada energi total 18,7625 kkal/mol dengan  $(\phi_1) = 40^\circ$ ,  $(\phi_2) = 40^\circ$ ,  $(\phi_3) = 320^\circ$ ,  $(\phi_4) = 280^\circ$ ,  $^{125}\text{I}$  terikat pada atom C12 dan sifat fisikokimia phalerin bertanda  $^{125}\text{I}$  mirip dengan senyawa asalnya dengan RMS untuk panjang ikatan dan sudut ikatan berturut-turut 0,0091  $\text{\AA}$  dan 0,5039 $^\circ$ . Rendemen sintesis  $^{125}\text{I}$ -phalerin dengan metode kloramin-T sebesar 6,5 %

Saran yang diajukan adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai *docking* senyawa phalerin  $^{125}\text{I}$  terhadap reseptor untuk antiradang

sehingga energi ikat  $^{125}\text{I}$ -phalerin dengan reseptornya dapat diketahui dan dilakukan sintesis  $^{125}\text{I}$ -phalerin dengan metode iodogen.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka, Dr. Abdul Mutalib dan Prof. Dr. Tarzan Sembiring atas masukan, saran, dan bimbingannya hingga terselesainya penelitian dan makalah ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- <sup>1</sup>Harmanto, N. 2001. *Mahkota Dewa: Obat Pusaka Para Dewa*. Jakarta: Agromedia.
- <sup>2</sup>"Mahkota Dewa". 2007. (<http://wikipedia.org>).
- <sup>3</sup>Zhang, Y.B., Xiang J. X. and Hong M. L. 2006, Chemical Constituents from Mahkota Dewa, *J. Asian Nat. Product Res.*, 8: 119–123.

<sup>4</sup>Hartati Mae Sri W. *et al.* 2005. Phalerin, glukosida benzofenon baru diisolasi dari ekstrak metanolik daun Mahkota Dewa, [*Phaleria macrocarpa* (scheff). Boerl.]. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16 (1): 51–57.

<sup>5</sup>Istyastono.E. P. *et al.* 2003. Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Kurkumin dan Turunannya Sebagai Inhibitor GST Berdasarkan Perhitungan Kimia Komputasi Indonesian. *Journal of Chemistry*, 3 (3 ):179–186.

<sup>6</sup>Chem Bio & Office User's Guide. Chembridge Soft, Software & Information Industry Association. Washington D.C.

<sup>7</sup>Kusumawati, Arina. 2008. "Penandaan Phalerin dengan  $^{131}\text{I}$  dan Penggunaannya sebagai Perunut Lokasi Radang". *Skripsi*. Sekolah Farmasi Bandung: Institut Teknologi Bandung.