

Ikatan yang terlibat pada interaksi obat - reseptor

Penyaji Kuliah

Prof. Dr. rer. nat. Effendy De Lux Putra, SU, Apt.

- Respons biologis terjadi akibat adanya interaksi molekul obat dgn ggs fungsional molekul reseptor
- Interaksi ini dpt berlangsung krn kekuatan ikatan kimia ttt
- Tipe ikatan kimia yg tlibat dlm interaksi obat reseptor :
 - ikatan kovalen,
 - ikatan ion-ion (reinforce ions),
 - ikatan ion (elektrostatik),
 - ikatan hidrogen,
 - ikatan ion-dipol,
 - ikatan dipol-dipol,
 - ikatan van der waals dan
 - ikatan hidrofob

Tabel 1. Tipe-tipe ikatan kimia pada interaksi obat - reseptor

Tipe ikatan	Kekuatan ikatan (kkal/mol)	Contoh
1. Kovalen	40 - 140	$\text{CH}_3 \text{-----} \text{OH}$
2. Ion-ion yang saling memperkuat	10	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{R} \text{---} \text{N}^+ \text{-----} \text{O}^- \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{H} \text{-----} \text{O} = \text{C} \text{---} \text{R} \end{array}$
3. Ion	5	$\text{R}_4\text{N}^+ \text{-----} \text{I}^-$
4. Hidrogen	1 - 7	$\text{R} \text{---} \text{OH} \text{-----} \text{O} = \text{C} \begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array}$
5. Ion - dipol	1 - 7	$\text{R}_4\text{N}^+ \text{-----} \text{:}\dot{\text{N}}(\text{R})_3$
6. Dipol - dipol	1 - 7	$\begin{array}{c} \\ \text{O}^- = \text{C}^+ \text{-----} \text{:N}(\text{R})_3 \\ \end{array}$
7. Transfer muatan	1 - 7	$\text{R} \text{---} \text{OH} \text{-----} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$
8. van der Waals	0,5 - 1	$\text{CH}_4 \text{-----} \text{CH}_4$
9. Hidrofob	1	

- Pd umumnya ikt O – R bsft tpulihk shg O segera meninggalkan R bila kdr O dlm cairan luar sel menurun
- Utk ini ikt yg tlibat pd interaksi O – R hrs relatif lemah ttpi msh cukup kuat utk bkompetisi dgn ikt lain dgn sisi kehilangan
- Pd ik O dgn sisi R, seny dpt m'hubungk **bbrp ikt yg lemah, spt ikt hidrogen, ion-dipol, dipol-dipol, dan ikt van der Waals**, shg sec total mhslk ikt yg cukup kuat & stabil
- Utk suatu **tujuan ttt, misal efek yg blgsg lama & tak tpulihk spt pd O antibakteri & antikanker**, diperlukan **ikt yg lbh kuat yi ikt kovalen**

A. Ikatan Kovalen

- Tbtk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama
- Mrpkn ikt kimia yg paling kuat dgn rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol
- Dgn kekuatan ikatan yg tinggi ini, pd suhu normal ikt bsft tak tpulihk & hanya dpt pecah if ada pengaruh katalisator ensim ttt.
- Interaksi O-R via ikt kovalen mhsIk kompleks yg cukup stabil, & sft ini dpt digunakan utk tujuan pengobatan ttt.

Contoh Obat yang mekanisme kerjanya melibatkan ikatan kovalen

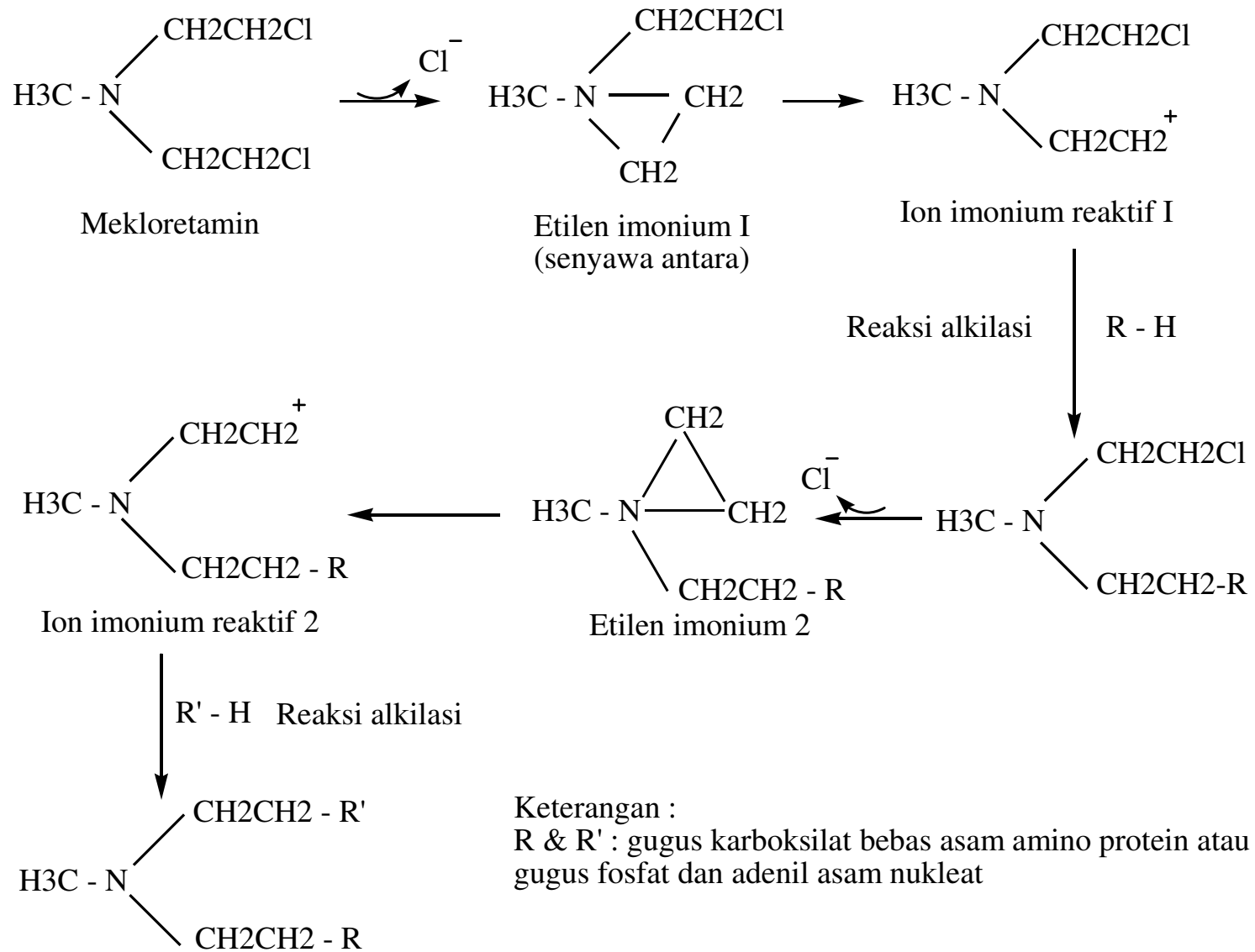
1. Turunan nitrogen mustar

- adalah seny pengalkilasi yg pd umumnya digunakan sebagai obat antikanker
- Cth: mekloreタミン, siklofosamid, klorambusil & tiotepa

Mekanisme kerja:

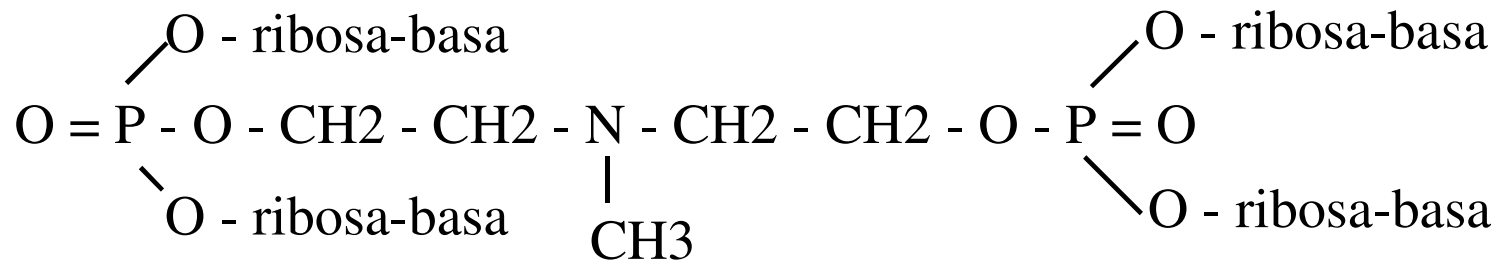
- Seny dpt melepas ion Cl^-
- Mbt kation antara yg tdk stabil yaitu **ion etilen imonium**,
- diikuti pemecahan cincin mbtk **ion karbonium** yg bsft reaktif

- Ion ini dpt bereaksi via reaksi alkilasi, dgn ggs elektron donor, spt ggs karboksilat, fosfat & sulfhidril pd str as amino, as nukleat & protein yg sgt dibutuhkan utk proses biosintesis sel
- Akibatnya proses pbtck sel mjdi tganggu & ptumbuhan sel kanker dihambat



Gambar 1. Mekanisme reaksi alkilasi mekloretamin dengan protein sel kanker

Reaksi alkilasi mekloretoamin dengan gugus fosfat dan adenil asam nukleat

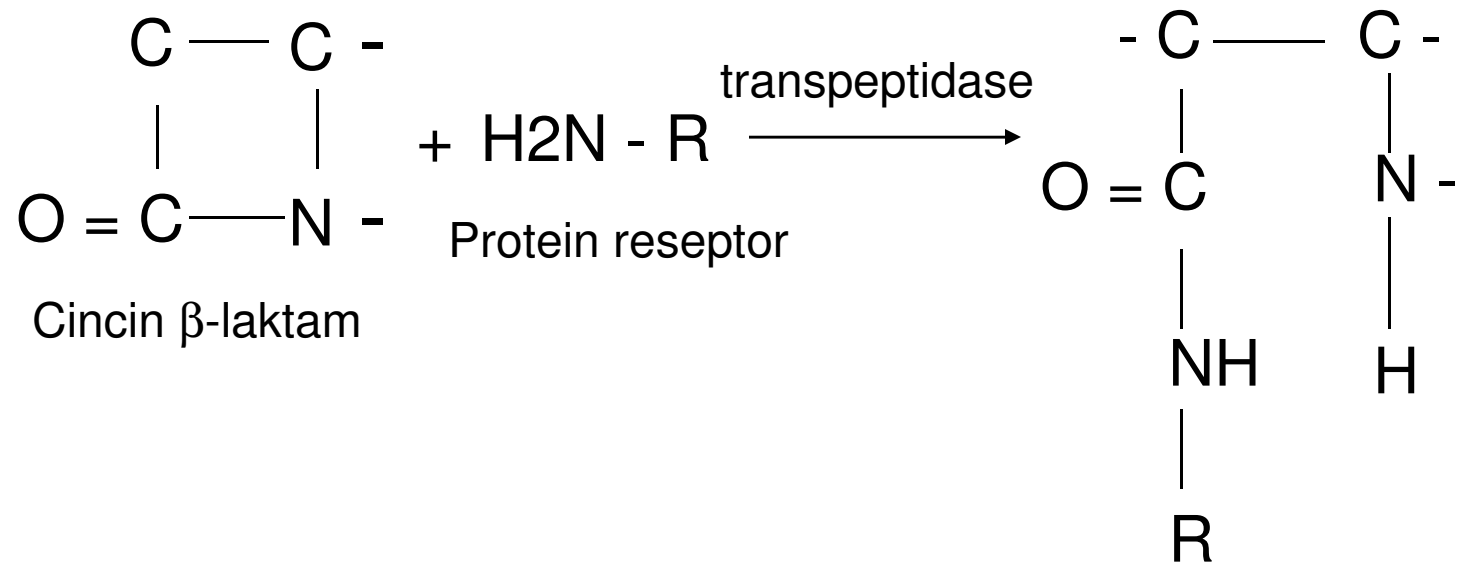


Gambar 2. Reaksi alkilasi mekloretoamin dgn ggs fosfat & adenil asam nukleat

Bentuk ikatan kovalen pada interaksi obat – reseptor menurut konsep **Baker** merupakan hambatan langsung pada sisi aktif yang bersifat takterpulihkan

2 . Turunan antibiotika β -laktam

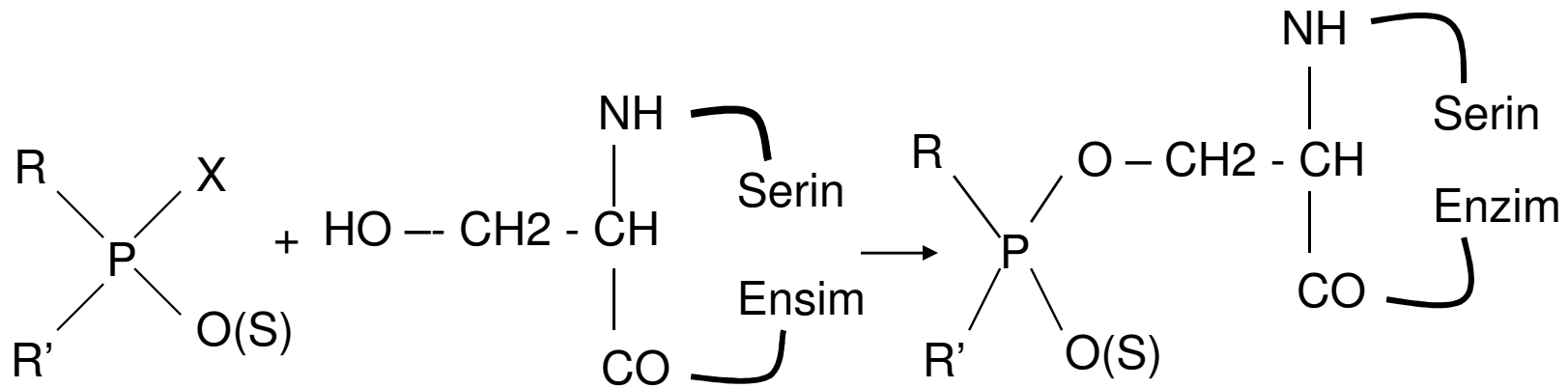
- Turunan penisilin dan sefalosporin mengandung cincin β -laktam
- Cincin β -laktam mrpkn seny p'asilasi kuat & memp kekhasan tinggi thd ggs amino serin dari enzim transpeptidase
- Enzim transpeptidase m'katalisis tahap akhir sintesis dinding sel bakteri
- Reaksi asilasi ini menyebabkan kekuatan dinding sel bakteri mjadi lemah & mdh tjadi lisis shg bakteri mengalami kematian



Gambar 3. Reaksi asilasi ggs amino serin dari enzim transpeptidase oleh turunan antibiotika β -laktam

3. Senyawa organofosfat

- Suatu insektisida dpt berinteraksi dgn ggs serin, suatu ggs fungsional dari sisi aktif enzim asetikolinesterase
- Atom P akan berikatan dgn atom O ggs serin via reaksi fosforilasi mbtk ik kovalen shg fungsi enzim mjadi terganggu
- Hambatan yg tjadi tsb mpengaruhi proses katalitik as amino, shg tjadi penumpukan asetilkolin yg bsifat toksik thd serangga



Senyawa
organofosfat

Gugus serin enzim

R = R' = Isopropil

X = F = Diisopropil fluorofosfat (DFP)

X = S-(1,2-dietoksikarbonil) etil : Malation

Gambar 4. Reaksi fosforilasi gugus serin enzim asetilkolinesterase oleh senyawa organofosfat

Diisopropilfluorofosfat (DFP)

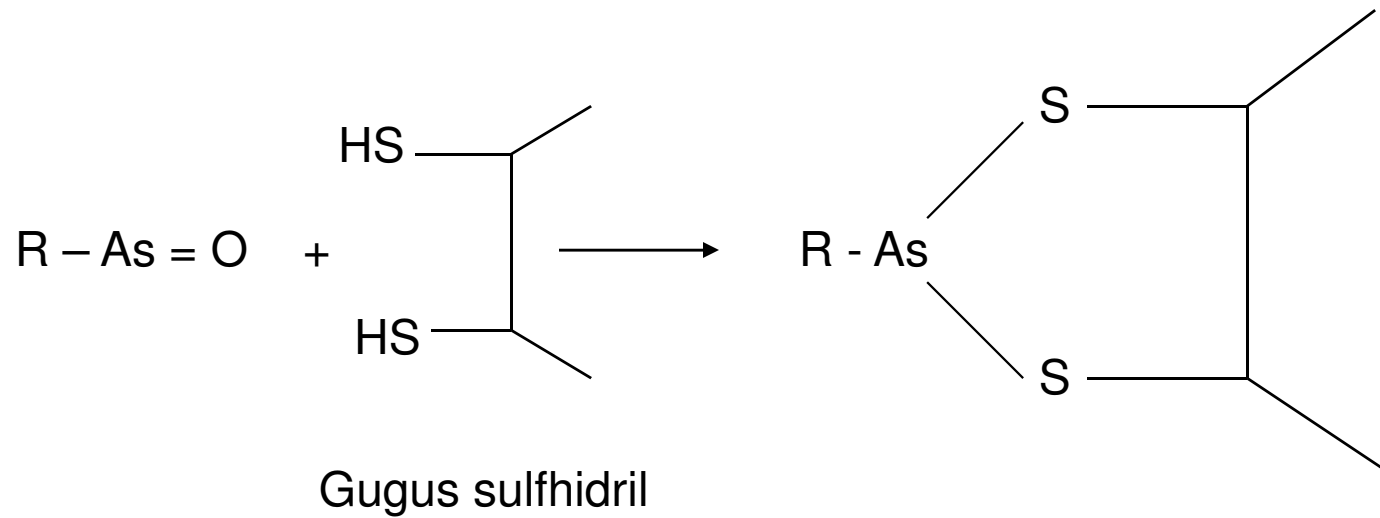
- Bsft toksik & dpt b'interaksi dgn enzim asetilkolinesterase, baik pd manusia maupun serangga, shg jarang digunakan sbg insektisida
- Namun DFP msh banyak digunakan sbg miotik dgn masa kerja yg panjang utk pengobatan glaukoma

Malation

- Bsft sgt khas thd enzim asetilkolinesterase serangga, shg banyak digunakan dlm bidang pertanian sbg insektisida

4. Senyawa As-organik & Hg-organik

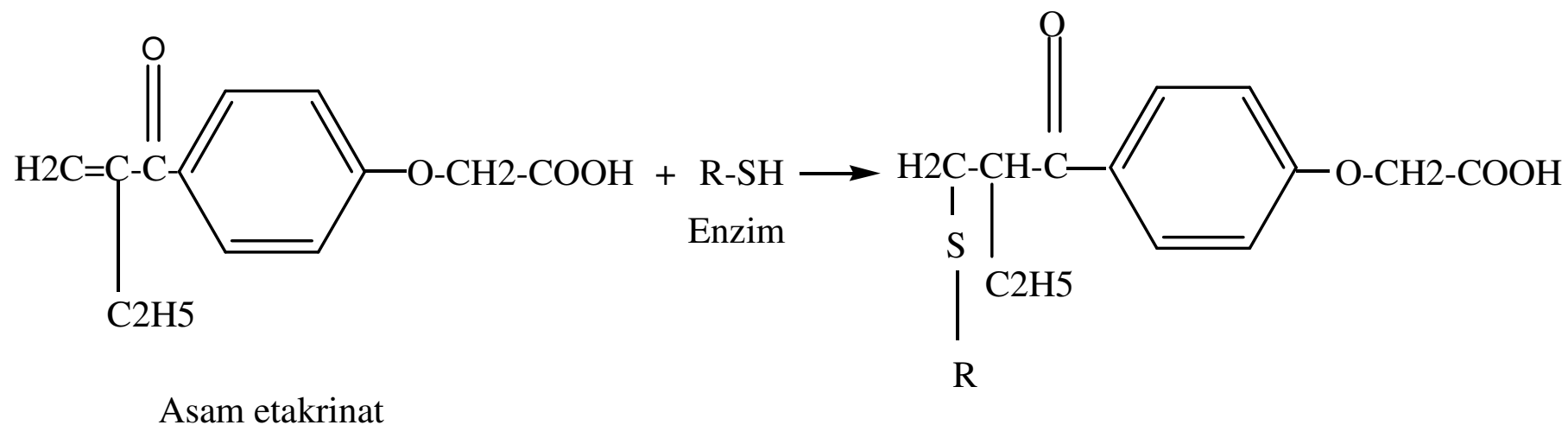
- Seny As-organik: Salvarsan & Karbarson sebagai antibakteri
- Seny Hg-organik: Merkaptomerin & Klormerodrin merupakan diuretik
- Seny-seny ini dpt m'ikat ggs sulfhidril dari enzim atau sisi reseptor mbtk **ikatan kovalen** dan mhslk hambatan yg bsft takterpulihkan shg enzim tdk dpt bekerja normal



Gambar 5. Reaksi antara As-organik & Hg-organik dengan gugus sulfhidril enzim

5. Asam etakrinat

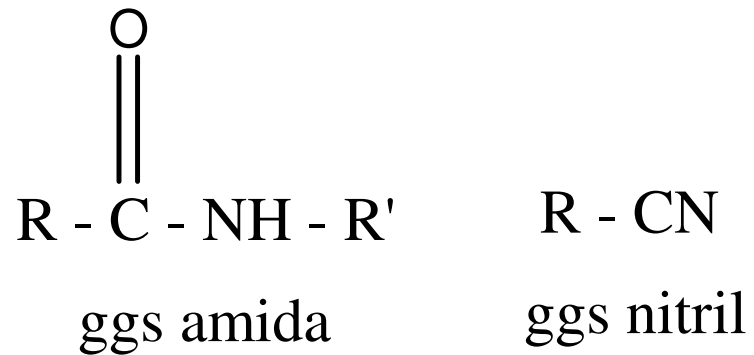
- Merupakan suatu diuretik
- Strukt mengandung ggs α , β -keto tdk jenuh
- Dpt mbtk ikt kovalen dgn ggs SH dari enzim yg btjawab thd produksi energi yg diperlukan utk penyerapan kembali ion Na^+ di tubulus renalis
- Ion Na^+ yg tdk diserap kembali, kmd dikeluarkan dgn diikuti sejumlah air shg tjadi efek diuresis



Gambar 6. Mekanisme reaksi asam etakrinat dengan gugus SH enzim

B. Ikatan Ion-Dipol & Dipol-Dipol

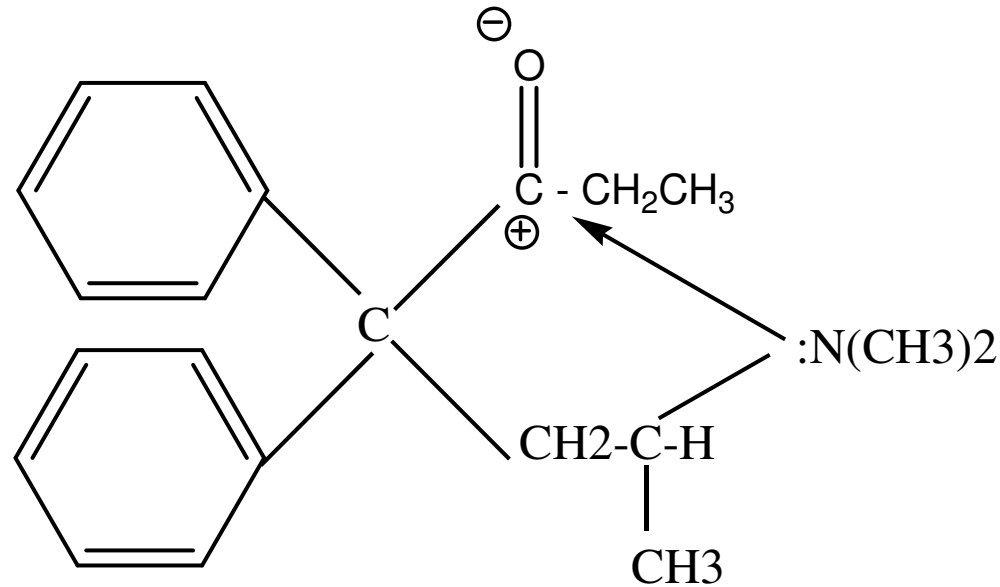
- Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dgn atom lain, spt: O & N akan mbtk distribusi elektron tdk simetrik atau dipol, yg mampu mbtk ikatan dgn ion atau dipol lain, baik yg memp daerah kerapatan elektron tinggi maupun yg rendah
- Ggs-ggs yg memp fungsi dipolar a.l.: ggs karbonil, ester, amida, eter & nitril
- Ggs tsb sering ddptkn pd senyawa yg berstruktur khas



Gambar 7. Gugus-gugus karbonil, ester, eter, amida, nitril

- **Turunan metadon & meperidin**

- Merupakan narkotik analgesik
- Strukt mgndung ggs N-basa & karbonil yg dlm lrtm dpt mbtk siklik akibat adanya **daya tarik menarik dipol-dipol**
- Dlm btk siklik inilah obat-obat tsb berinteraksi dgn reseptor analgesik



Gambar 8. Bentuk siklik metadon yang diakibatkan oleh adanya interaksi dipol-dipol

Bila ggs C=O dihilangkan atau diganti dgn ggs lain, misal CH₂, aktivitas analgesiknya akan hilang

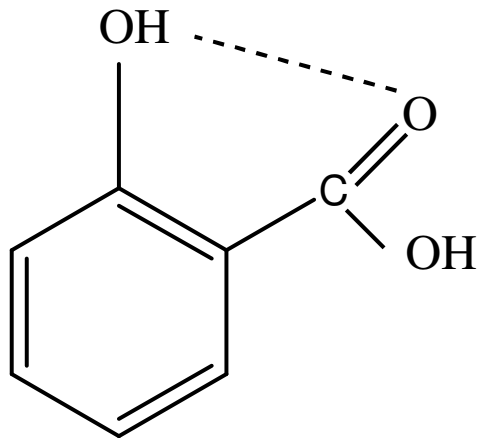
Hal ini disebabkan oleh hilangnya daya tarik menarik dipol-dipol dan kemampuan mbtk siklik, shg seny tdk dpt berinteraksi secara serasi dgn reseptor analgesik

C. Ikatan Hidrogen

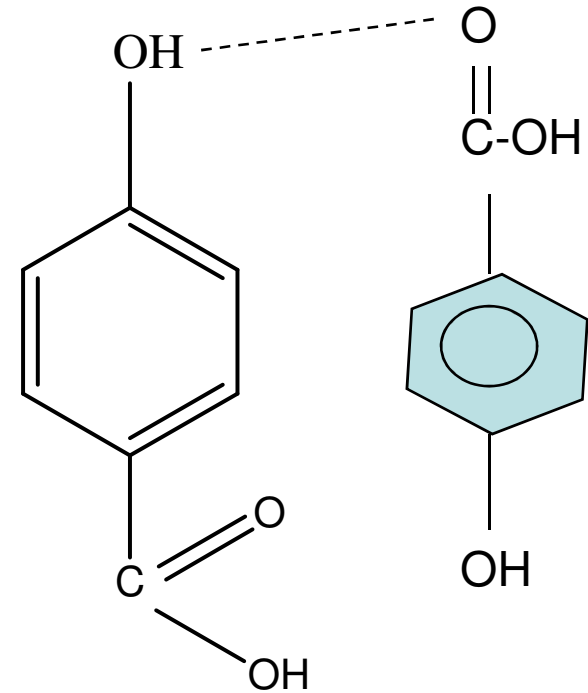
- Adalah suatu ikatan antara atom H dgn atom lain yg bsft elektronegatif & memp sepasang elektron bebas dgn oktet yg lengkap, spt: O, N, dan F
- Kekuatan bervariasi antara 1-10 kkal/mol.
- Pd umumnya terjadi pd seny yg memp ggs-ggs spt OH...O, NH....O, NH....N, OH....N, NH...F dan OH...F

Ikatan Hidrogen ada dua, yaitu:

- a. Ikt Hidrogen intramolekul : ikatan hidrogen yang terjadi dalam 1 molekul
 - b. Ikt Hidrogen intermolekul : ikatan hidrogen yg terjadi antar molekul-molekul
- Kekuatan ikt hidrogen intermolekul lbh lemah dibanding ikt hidrogen intramolekul
 - Ikt hidrogen dpt mempengaruhi sifat-sifat kimia fisika senya, spt: T.D; T.L; Kelarutan dlm air, kemampuan pembtkn kelat & keasaman
 - Perubahan sifat-sifat tsb dpt berpengaruh thd aktivitas biologis senyawa



Asam orto hidroksi benzoat
(asam salisilat)

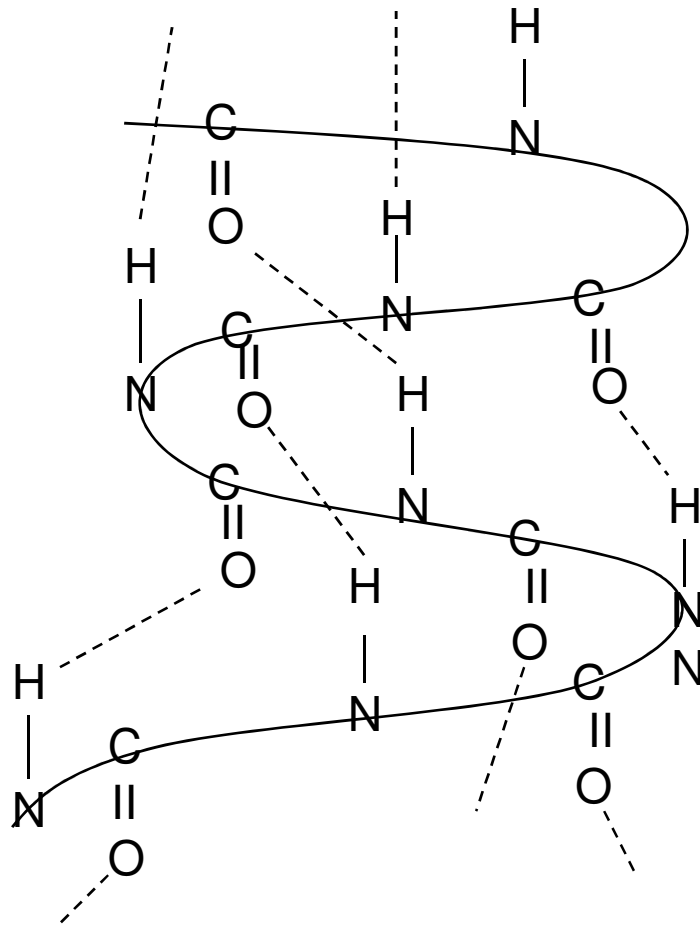


Asam para hidroksi benzoat

Gambar 9. Asam orto hidroksi benzoat dan asam para hidroksi benzoat

- Asam orto hidroksi benzoat memp ikt hidrogen intramolekul dan sec efektif mengurangi aktivitas gugus OH dan COOH thd mol air shg klrtn dlm air ↓
- Btk orto memp keasaman yg lbh tinggi & kemampuan mbtk kelat > dbnding btk meta & para
- Btk meta & para hidroksibenzoat dpt mbtk ikt hidrogen intermolekul shg memp klrtn dlm air > dbnding btk orto
- Prbhn sft kimia fisika tsb bpengaruh thd aktivitas analgesik & antibakteri turunan hidroksi benzoat

- Ikt hidr juga mbantu thd kestabilan konformasi α -heliks peptida-peptida & interaksi pasangan basa khas, spt purin & pirimidin pada ADN
- Obat antikanker ttt, spt gol senyawa pengalkilasi, dpt m'alkilasi pasangan basa ADN & mcegah pbtkn ikt hidr shg replikasi normal dari ADN tidak terjadi



Gambar 10. Struktur α -heliks protein

D. Ikatan Van Der Waals

- adalah kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya $\pm 4-6 \text{ \AA}$
- Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom
- Intensitas ikatan Van Der Waals (V) dapat dihitung melalui persamaan sebagai berikut

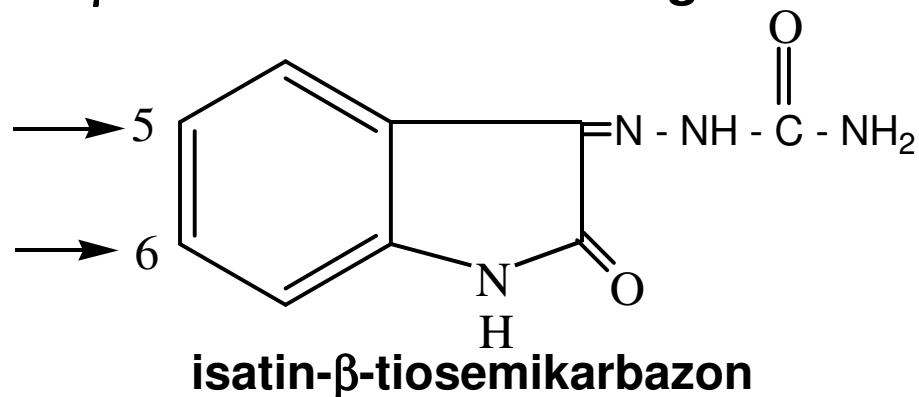
$$V = \frac{-A}{r^6} + \frac{B}{r^{12}}$$

A dan B : tetapan khas struktur elektronik atom
r : jarak yang memisahkan dua pusat atom

- Meskipun sec individu lemah ttpi hsl penjumlahan ikt Van Der Waals mrpkn faktor pengikat yg cukup bmakna, terutama utk seny yg memp BM tinggi
- Ikt Van Der waals tlibat pd interaksi cincin benzen dgn daerah bidang datar reseptor & pd interaksi rantai hidrokarbon dgn makromolekul protein atau reseptor

- Contoh ikatan hidrogen:
 1. n-alkana dgn jml atom C > 80 memp kekuatan ikatan 80 kkal/mol, dan ini hampir sama dgn kekuatan ikatan kovalen
 2. Cincin benzen mgndung 6 atom C memp kekuatan ikatan yang hampir sama dgn kekuatan ikt hidrogen
 3. Turunan isatin- β -tiosemikarbazon, suatu Obat antivirus, aktivitasnya ternyata berhubungan dgn radius Van Der Waals dari substituen pada posisi 5 dan 6

Tabel 2. Hubungan struktur dan aktivitas antivirus turunan isatin- β -tiosemikarbazon dengan radius van der Waals



Substituen	Radius(\AA)	Aktivitas relatif	
		Posisi 5	Posisi 6
-	1,2	100	100
F	1,35	43,1	43,1
Cl	1,80	4,2	11,7
Br	1,95	3,1	10,5
CH ₃	2	0	0,3
I	2,5	0	3,9

Terlihat bahwa semakin besar radius senyawa, aktivitas antivirusnya makin rendah

E. Ikatan Ion

- Adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatis antara ion-ion yang muatannya berlawanan
- Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh & pengurangan tsb bbanding tbalik dgn jaraknya
- Energi (E) dari ikatan ion dpt dihitung melalui persamaan sbb:

$$E = \frac{q' \cdot q''}{D \cdot r}$$

q' dan q'' : muatan ion 1 dan 2
D : tetapan dielektrik medium
r : jarak antar ion

Protein & asam nukleat memp ggs kation & anion potensial ttpi hanya bbrp saja yg dpt terionisasi pd pH fisiologis

Ggs kation protein berupa

- ggs amino yg tdpt pd asam-asam amino, spt lisin, glutamin, asparagin, arginin,, glisin dan histidin

Ggs anion protein berupa:

- ggs karboksilat : pd asam aspartat & glutamat;
- ggs sulfhidril : pd sistein & metionin
- Ggs fosforil : pd asam nukleat

Obat yg mengandung :

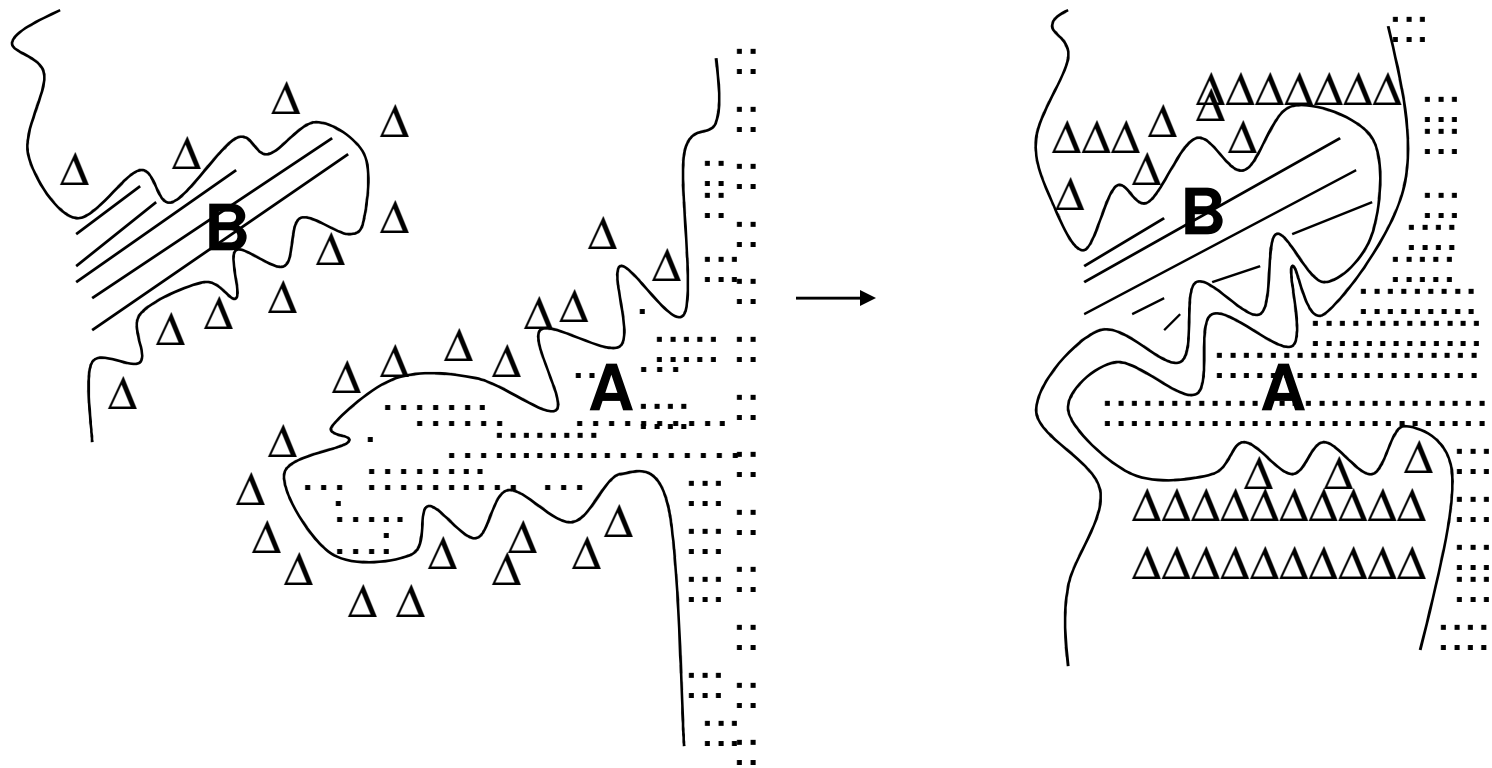
- Ggs kation potensial : R_3NH^+ , R_4N^+ dan $R_2C=NH_2^+$
- Ggs anion potensial : $RCOO^-$, RSO_3^- dan $RCOS^-$ dpt mbtk ikatan ion dgn ggs-ggs reseptor atau protein yg muatannya berlawanan
- Kemampuan interaksi ggs-ggs yg muatannya berlawanan tsb tergantung pada susunan makromolekul reseptor

F. Ikatan Hidrofob

- Merupakan salah satu kekuatan penting pd proses penggabungan daerah nonpolar molekul obat dgn daerah nonpolar reseptor biologis
- Daerah nonpolar mol O yg tdk lrt dlm air & mol mol air di sekelilingnya, akan bgabung melalui ikt hidrogen mbtk struktur quasi-crystalline (icebergs)

- Bila dua daerah non polar, spt ggs hidrokarbon mol O & daerah non polar reseptor, bersama-sama berada dlm lingk air, maka akan mengalami suatu penekanan shg jml mol air yg kontak dgn daerah-daerah non polar tsb mjd berkurang
- Akibatnya, strukt quasi-crystalline akan pecah mhslk \uparrow entropi yg digunakan utk isolasi struk non polar
- \uparrow energi bebas ini dpt mstblk mol air shg tdk kontak dgn daerah non polar
- Penggabungan demikian disebut ikatan **hidrofob**

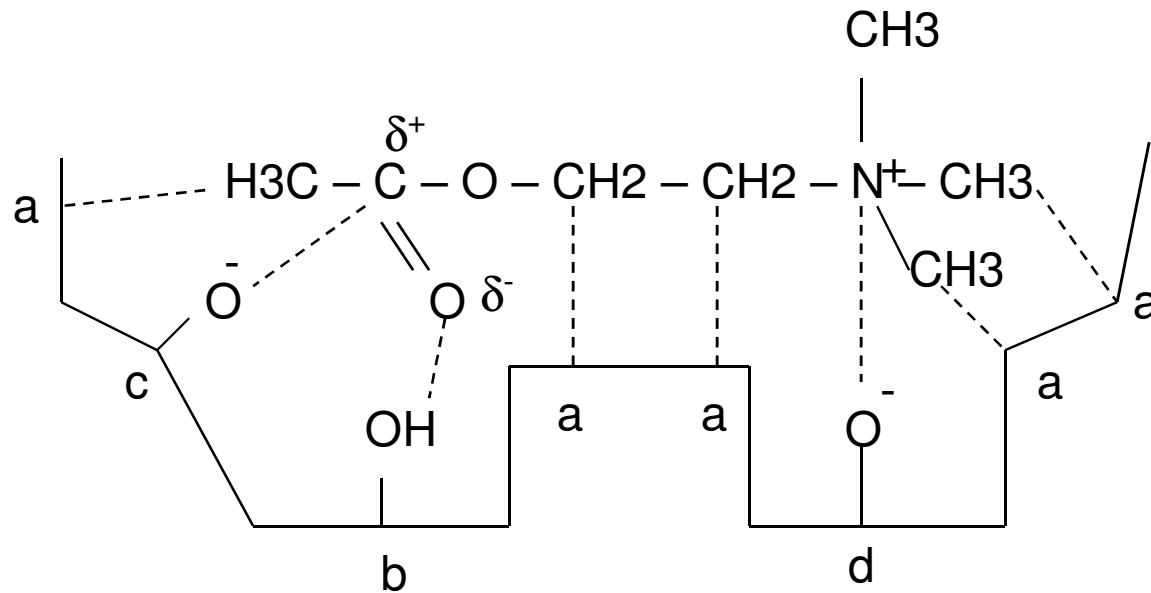
A=Rantai nonpolar reseptor
B=Rantai nonpolar obat



Gambar 11. Pembentukan ikatan hidrofob akibat penggabungan rantai-rantai non polar molekul obat dan reseptor

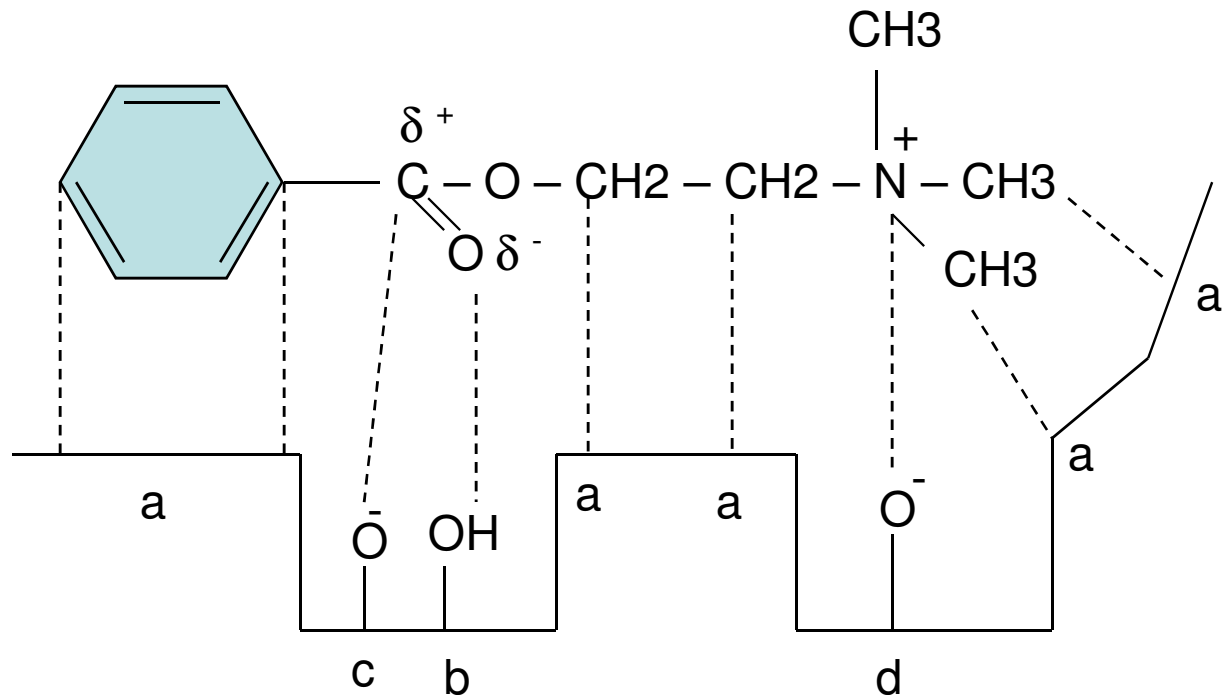
- Seny dgn derajat kekhasan tinggi dpt memadukan bbgai ikatan lemah ikt hidrogen, ion, ion-dipol dipol-dipol & van der waals pd interaksinya dgn reseptor shg sec total akan mhslk ikt yg cukup kuat & stabil
- Contoh :
 1. Ikatan asetilkolin dgn enzim asetilkolinesterase
 2. Ikatan prokain dgn reseptor

- 1. Ikatan asetilkolin dgn asetilkolinesterase



- a = Ikatan van der Waals atau ikatan hidrofob
- b = Ikatan hidrogen
- c = Ikatan dipol-dipol
- d = Ikatan ion (elektrostatik)

2. Ikatan prokain dengan reseptor



- a = Ikatan van der Waals atau ikatan hidrofob
b = Ikatan hidrogen
c = Ikatan dipol-dipol
d = Ikatan ion (elektrostatik)