

ANALISIS QSAR SENYAWA TURUNAN MEISOINDIGO SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Agus Dwi Ananto*, Handa Muliasari

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

*E-mail: agus_da@unram.ac.id

Abstract: *An analysis of Quantitative Structure and Relationship (QSAR) of meisoindigo derivative compounds was successfully carried out. The purpose of this study is to find out the best model of meisoindigo derivative compounds as the breast anticancer. The method of this research is the semiempirical PM3 method. The method was chosen as a better method because the model resulted by the method was more representative in the term of physicochemical aspects. The best mathematical model was done by multilinear regression statistical analysis of the calculation data obtained. The results of this study propose model 5 as the best model with a formula $\text{Log } 1/IC_{50} = 44.316 + (-0.0000282 * E_{is.at}) + (-0.257 * \mu) + (-0.054 * \text{Log}P) + (0.014 * EH) + (-7.241 * qC6) + (-1.734 * qC9) + (25.711 * qO10) + (7.309 * qN11) + (94.825 * qC13) + (58.794 * qO14) + (5.866 * qC15)$.*

Keywords: QSAR, PM3, Meisoindigo, Anticancer

Abstrak: Analisis hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas (QSAR) senyawa turunan meisoindigo telah berhasil dilakukan. Tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk mengetahui model terbaik senyawa turunan meisoindigo sebagai antikanker payudara. Metode penelitian yang dilakukan menggunakan metode semiempirik PM3. Metode semiempirik PM3 dipilih sebagai metode yang lebih baik karena memiliki hasil model yang lebih mewakili aspek secara fisikokimia. Pemilihan model matematika terbaik dilakukan dengan analisis statistik regresi multilinear terhadap data-data perhitungan yang diperoleh. Hasil penelitian ini merumuskan model 5 sebagai model terbaik dengan formula atau rumusan dalam nilai logaritmis $\text{Log } 1/IC_{50} = 44.316 + (-0.0000282 * E_{is.at}) + (-0.257 * \mu) + (-0.054 * \text{Log}P) + (0.014 * EH) + (-7.241 * qC6) + (-1.734 * qC9) + (25.711 * qO10) + (7.309 * qN11) + (94.825 * qC13) + (58.794 * qO14) + (5.866 * qC15)$.

Kata Kunci: QSAR, PM3, Meisoindigo, Antikanker

PENDAHULUAN

Penelitian di bidang kimia dengan menggunakan media komputer atau lebih dikenal dengan istilah kimia komputasi akhir-akhir ini berkembang sangat pesat.

Salah satu disiplin ilmu dibidang farmasi yang sangat terbantu dengan perkembangan tersebut adalah Kimia Medisinal, terutama untuk studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity*

Relationship (QSAR). Hal ini sinergis dengan perkembangan penemuan obat baru yang semakin lama diharapkan semakin efektif dan efisien (Ananto, 2018).

Dalam eksperimen komputer, perhitungan dilakukan dengan resep algoritma yang ditulis dalam bahasa pemrograman, dengan menggunakan model dari para pakar teoritis. Metoda ini memungkinkan penghitungan sifat molekul yang kompleks dengan hasil yang berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen (Jensen, 1999).

Hubungan kuantitatif struktur – aktivitas yang diperoleh dapat digunakan sebagai alat untuk merancang struktur senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik. Penelitian ini mencoba untuk mendesain struktur senyawa turunan meisoindigo baru melalui pendekatan QSAR. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), dilaporkan bahwa pada tahun 2012 terdapat sekitar 14 juta kasus baru kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker. Kasus kanker yang paling banyak menyebabkan kematian berturut-turut adalah : kanker paru (19,7 %), kanker payudara (12,9 %), kanker hati (9,5 %), dan kanker perut (8,9 %). Angka penderita kanker diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya dan diperkirakan mencapai 23,6 juta kasus baru per tahun pada 2030 (Kemenkes RI, 2016).

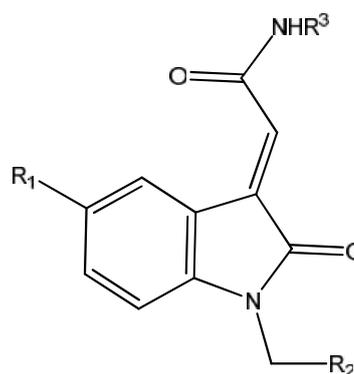
Jenis kanker yang paling banyak menyebabkan kematian pada wanita khususnya usia 40 tahun ke atas adalah kanker payudara. Kanker tersebut lebih banyak menyerang payudara sebelah kiri pada bagian atas yang mendekati lengan (Wijayakusuma, 2008).

Tingginya angka kematian oleh kanker payudara menyebabkan penelitian terkait dengan obat antikanker semakin berkembang. Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antikanker adalah senyawa turunan meisoindigo. Beberapa senyawa turunan meisoindigo memiliki aktivitas baik terhadap sel kanker payudara yang telah ujikan secara *in vitro*. Senyawa turunan meisoindigo akan berikatan dengan enzim Cyclin Dependent Kinase 4 (CDK4) yang berperan dalam

siklus sel sehingga mencegah pembelahan sel (Chiou dkk, 2015).

METODE

Bahan penelitian yang digunakan adalah data berjumlah 20 senyawa turunan meisoindigo yang diperoleh dari hasil penelitian Chiou dkk (2015) yang memiliki aktivitas penghambatan pada CDK4. Struktur senyawa induk turunan meisoindigo dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Senyawa induk turunan meisoindigo

Penelitian ini dikerjakan dengan menggunakan perangkat komputer dengan spesifikasi prosesor Pentium core i5 6600, RAM 2 GB, Harddisk 1 TB. Sedangkan perangkat lunak (software) yang digunakan yaitu Hyperchem 8.0 for Windows untuk melakukan pemodelan molekul senyawa, dan perangkat lunak SPSS 16.0 for Windows untuk analisis persamaan QSAR.

Setiap senyawa pada penelitian ini dibuat model struktur dua dimensinya menggunakan paket program Hyperchem. Kemudian model tersebut dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D) supaya sesuai dengan senyawa sebenarnya. Proses selanjutnya adalah melakukan optimasi geometri struktur berupa minimasi energi molekul guna memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Setelah diperoleh struktur terstabil, data mulai disimpan dengan melakukan Start log, kemudian dilakukan perhitungan single point, dan dilakukan Stop log untuk mengakhiri proses

perekaman hasil perhitungan. Output data selanjutnya dapat dilihat pada file rekaman (file.log).

Evaluasi persamaan QSAR dilakukan berdasarkan analisis regresi multilinear dan dilakukan menggunakan program SPSS for Windows dengan metode Backward dan Enter.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data awal yang digunakan pada penelitian ini adalah data senyawa induk meisoindigo yang diperoleh dari literatur (Chiou, C.T, 2015). Berdasarkan data awal tersebut, peneliti membagi data menjadi 2 bagian, yaitu training set dan test set. Pembagian senyawa kedalam *training set* dan *test set* sesuai dengan tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Data training set

Senyawa	IC50 (μM)	Senyawa	IC50 (μM)
Seny. 2	3.5	Seny. 12	4.1
Seny. 3	4.0	Seny. 13	3.9
Seny. 4	3.6	Seny. 14	13.4
Seny. 6	2.3	Seny. 15	27.9
Seny. 7	4.7	Seny. 16	3.1
Seny. 8	1.5	Seny. 17	3.5
Seny. 9	2.5	Seny. 18	84.9
Seny. 10	2.4	Seny. 20	64.3

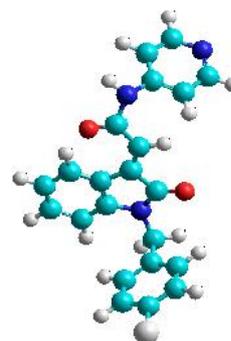
Tabel 2. Data test set

Senyawa	IC50 (μM)
Seny. 1	14.0
Seny. 5	3.2
Seny. 11	6.2
Seny. 19	44.7

Pada penelitian ini, senyawa induk meisoindigo digambar dalam bentuk 2 dimensi untuk selanjutnya di lengkapi

dengan atom hidrogen sehingga terlihat senyawa dalam bentuk 3 dimensinya. Pembuatan senyawa dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi ini menggunakan program Hyperchem 8.0. Perancangan model dalam bentuk tiga dimensi ini dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh konformasi struktur meisoindigo yang stabil secara stereokimia.

Senyawa induk yang digunakan pada penelitian ini yaitu senyawa turunan meisoindigo yang kemudian dilakukan optimasi menggunakan metode yang telah divalidasi sebelumnya, yaitu metode semiempirik PM3. Hasil optimasi geometri dari senyawa induk meisoindigo dapat dilihat pada Gambar 2 dengan menggunakan model *balls and cylinders* yang tersedia pada paket program Hyperchem. Atom C digambarkan dengan bola pejal warna biru muda, atom O dengan warna merah, atom N dengan warna biru tua dan atom H dengan warna putih.



Gambar 2. Hasil optimasi geometri dari senyawa induk meisoindigo

Aktivitas biologis yang terdapat pada literatur adalah nilai hambat minimum atau IC50. Akan tetapi, pada penelitian ini peneliti merubah data IC50 kedalam bentuk nilai logaritmik dengan asumsi untuk mempermudah analisis data, sehingga sebarannya tidak terlalu jauh. Bentuk logaritmik yang digunakan adalah $\log 1/\text{IC}_{50}$, artinya bahwa semakin besar nilai $\log 1/\text{IC}_{50}$ maka senyawa tersebut memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang nilai $\log 1/\text{IC}_{50}$ nya lebih rendah.

Deskriptor-deskriptor yang diperoleh dari pemodelan untuk setiap senyawa kemudian dilakukan analisis dengan regresi multiliner. Penggunaan analisis regresi multilinear dilakukan karena variabel yang digunakan memiliki jumlah lebih dari satu. Analisis regresi multilinear dilakukan dengan program SPSS 16 for Windows menggunakan metode backward dan enter.

Dari model-model persamaan QSAR pada lampiran 1 dapat dipilih kandidat model persamaan HKSA terbaik. Pemilihan model persamaan HKSA terbaik tersebut dilakukan dengan memperhitungkan parameter-parameter statistik seperti harga r^2 (koefisien korelasi), adjusted r^2 , SD (Standar Deviasi), Fhit/Ftab dan PRESS (Predicted Residual Sum of Square).

Tabel 3. Model persamaan QSAR

M	Variabel	r^2	ad r^2	SD	F hit/F tab	PRE SS
1	qC13, Gradient, qN11, IsolatedAtomicEnergy, Dipole, qC8, LogP, HydrationEnergy, BindingEnergy, qC9, SurfaceAreaApprox, qO10	0.8 56	0.28	0.4 45	0.16 986 704 6	2188.8 54478
2	qC13, qN11, IsolatedAtomicEnergy, Dipole, qC8, LogP, HydrationEnergy, BindingEnergy, qC9, SurfaceAreaApprox, qO10	0.8 52	0.446	0.3 91	0.35 349 37	655.08 08156
3	qC13, qN11, IsolatedAtomicEnergy, Dipole, qC8, LogP, HydrationEnergy, BindingEnergy, qC9,	0.8 47	0.541	0.3 56	0.58 454 016 6	486.53 21111

qO10						
4	HydrationEnergy, Dipole, qN11, IsolatedAtomicEnergy, qO10, qC9, qC15, LogP, qC13	0.8 59	0.647	0.3 11	0.98 925 570 3	0.0004 71666
5	qC6, qO14, qN11, Dipole, IsolatedAtomicEnergy, LogP, qC15, HydrationEnergy, qC9, qC13, qO10	0.9 37	0.764	0.2 54	0.91 321 095 5	0.0045 59995

Berdasarkan pada data yang ada di Tabel 3, pemilihan model terbaik dengan menggunakan metoda semiempiris PM3, jika dilihat dari harga r^2 , maka semua model mempunyai nilai diatas 0,8, sehingga semua model tersebut memenuhi syarat sebagai model yang baik. Nilai r^2 mempunyai makna kekuatan korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat serta seberapa baik tingkat linearitas model persamaan tersebut untuk memprediksi model persamaan yang lain.

Parameter lain yang bisa di gunakan untuk menentukan model terbaik adalah nilai Fhitung/Ftabel. Semakin besar nilai tersebut, maka tingkat signifikansinya semakin bagus Parameter statistik lainnya adalah dengan melihat nilai PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*). Nilai PRESS yang semakin kecil menandakan model tersebut semakin bagus untuk dimanfaatkan sebagai model terbaik. Berdasarkan pada parameter-parameter tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa model terbaik yang diperoleh adalah model 5 dengan formula:

$$\begin{aligned} \text{Log } 1/\text{IC}_{50} = & 44.316 + (-0.0000282 \cdot \text{Eis.at}) \\ & + (-0.257 \cdot \mu) + (-0.054 \cdot \text{LogP}) \\ & + (0.014 \cdot \text{EH}) + (-7.241 \cdot \text{qC6}) + (-1.734 \cdot \text{qC9}) \\ & + (25.711 \cdot \text{qO10}) + (7.309 \cdot \text{qN11}) + (94.825 \cdot \text{qC13}) + (58.794 \cdot \text{qO14}) + (5.866 \cdot \text{qC15}). \end{aligned}$$

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas senyawa turunan meisoindigo sebagai antikanker payudara dan diperoleh formula dari model terbaik yang disusun yaitu $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 44.316 + (-0.0000282 \cdot \text{Eis.at}) + (-0.257 \cdot \mu) + (-0.054 \cdot \text{LogP}) + (0.014 \cdot \text{EH}) + (-7.241 \cdot \text{qC6}) + (-1.734 \cdot \text{qC9}) + (25.711 \cdot \text{qO10}) +$

$$(7.309 \cdot \text{qN11}) + (94.825 \cdot \text{qC13}) + (58.794 \cdot \text{qO14}) + (5.866 \cdot \text{qC15}).$$

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada universitas mataram yang telah membiayai penelitian ini melalui dana BLU PNBPN tahun anggaran 2018.

DAFTAR RUJUKAN

- Ananto, A.D. (2018). Desain Senyawa Turunan Fluorokuinolon Baru Sebagai Zat Anti Bakteri *S. typhimurium* Via Komputasi Kimia. <http://jku.unram.ac.id/article/view/172/120>
- Chiou, C.T., Wei C.L., Jiahn H.L., Jing J.C., Lie C.L., Chih Y.C., Jen S.S., Ming H.W., Kak S.S., and Wen T.L., (2015), *Synthesis and Evaluation Of 3-Ylideneoxindole Acetamides as Potent Anticancer Agents. European Journal Of Medicinal Chemistry*, Vol. 98, pp. 1-12.
- Jensen, F. (1999), *Introduction for Computational Chemistry, second edition*, John Willey and Sons, Inc, Ney York
- Kemkes RI. 2016. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Kanker Payudara. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Wijayakusuma, H. 2008, Atasi Kanker dengan Tanaman Obat. Ketiga. Edited by H. Wijayakusuma. Puspa Swara, Jakarta.