

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN ESTRADIOL HASIL
PERHITUNGAN METODE SEMIEMPIRIS PM3
(Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR) Analysis of
Estradiol Compounds as Anticancer Based on Electronic Descriptors Using
PM3 Semiempirical Methods)**

Ponco Iswanto¹, Isnaeni Tatik Rosdiyana¹, Iqmal Tahir²

¹Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Soedirman,

²Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry,

Jurusan Kimia, Fakultas MIPA UGM

INTISARI

Telah dilakukan kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) terhadap aktivitas antikanker satu seri senyawa turunan estradiol dengan tujuan memperoleh persamaan yang mampu digunakan untuk memprediksi nilai aktivitas antikanker senyawa turunan estradiol. Sebagai bahan penelitian adalah data kadar penghambat rata-rata (IC₅₀) eksperimen dari 19 senyawa turunan estradiol yang terbagi menjadi 15 senyawa *fitting* dan 4 senyawa uji. Analisis HKSA dilakukan berdasarkan perhitungan regresi multilinear terhadap senyawa *fitting* dengan memplotkan log (1/IC₅₀) sebagai variabel tak bebas dan sebagai variabel bebas adalah muatan bersih atom karbon aromatik, momen dwikutub dan koefisien partisi n-oktanol/air. Harga deskriptor diperoleh dari perhitungan menggunakan metode mekanika kuantum semiempiris PM3. Persamaan HKSA yang dihasilkan adalah:

$$\text{Log (1/IC}_{50}\text{)} = 4,5705 + 4,7934 \text{ qC}_2 + 37,9810 \text{ qC}_3 + 152,4690 \text{ qC}_4 - 113,5838 \text{ qC}_6 \\ - 0,9619 \mu - 0,4873 \text{ logP}$$

$$n = 19 \quad r = 0,8241 \quad SE = 0,3681 \quad F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1,4132 \quad \text{PRESS}_{\text{eksternal}} = 1,6129$$

Kata kunci : QSAR, desain obat, antikanker, estradiol

ABSTRACT

Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR) of anticancer activity has been studied for a series of estradiol derivates to determine QSAR model able to predict anticancer activity value of estradiol derivates. As the subject of this research was a set of experimentally calculated IC₅₀ value data of 19 estradiol derivates which divided into 15 fitting structures subset and 4 test structures subset. QSAR analysis was based on multilinear regression calculation on fitting subset using log (1/IC₅₀) as dependent variable and atomic net charges aromatic carbons, dipole moment and partition coefficient in n-octanol/water as independent variables. The value of the descriptors were obtained from semiempirical PM3 quantum mechanic calculation. The relationship between log (1/IC₅₀) and the descriptors was described by resulted QSAR model, i.e:

$$\text{Log (1/IC}_{50}) = 4,5705 + 4,7934 \text{ qC}_2 + 37,9810 \text{ qC}_3 + 152,4690 \text{ qC}_4 - 113,5838 \text{ qC}_6 \\ - 0,9619 \mu - 0,4873 \text{ logP}$$

$n = 19$ $r = 0,8241$ $SE = 0,3681$ $F_{\text{calc.}}/F_{\text{table}} = 1,4132$ $PRESS_{\text{external}} = 1,6129$

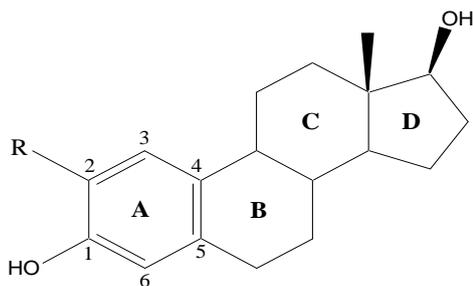
Keywords : QSAR, drug design, anticancer, estradiol

Makalah diterima 10 Januari 2006

1. PENDAHULUAN

Kemajuan yang pesat dalam berbagai bidang, berdampak secara langsung pada pola hidup masyarakat. Tidak terkecuali pola makan yang semakin buruk serta polusi yang memperburuk kondisi kesehatan masyarakat saat ini. Kanker merupakan salah satu penyakit yang ditimbulkan dari pola hidup yang kurang sehat. Tanda keganasan kanker adalah pertumbuhan yang menyusup, merusak dan membentuk metastasis (Mutschler, 1991). Saat ini kanker menempati salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi bagi manusia.

Kanker terdiri dari bermacam-macam jenis, salah satunya adalah kanker payudara. Suatu penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa hampir sepertiga kanker yang diderita wanita adalah kanker payudara (Fibriansyah, 2002). Risiko pertumbuhan kanker payudara pada wanita jauh lebih besar daripada pria, yaitu sekitar 100 kali. Hal ini disebabkan pertumbuhan kanker ini dipicu oleh adanya hormon estrogen, dan diketahui bahwa wanita memproduksi hormon estrogen lebih banyak daripada pria. Berdasarkan pernyataan tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa zat antiestrogen dapat dimanfaatkan sebagai zat antikanker payudara.



Gambar 1. Struktur dasar estradiol

Salah satu zat antiestrogen yang telah diketahui memiliki efek inhibisi pada posisi karsinoma payudara adalah estradiol (Nogrady, 1992). Modifikasi gugus R pada ke-2 struktur dasar estradiol memungkinkan pembuatan model turunan senyawa dengan berbagai variasi aktivitas.

Nilai aktivitas menjadi parameter yang penting dalam perancangan senyawa obat. Aktivitas dapat diukur secara eksperimental maupun teoritik. Pada satu sisi, pengukuran teoritik memiliki nilai lebih dibanding pengukuran eksperimental, antara lain dengan menghemat waktu dan biaya serta menghilangkan risiko toksisitas. Salah satu riset untuk desain obat yang banyak dikembangkan para peneliti saat ini adalah teknik analisis Hubungan Kuantitatif Struktur – Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Analisis QSAR ini membahas hubungan aktivitas suatu senyawa sebagai fungsi dari struktur suatu senyawa. Menurut Kubinyi (1993) struktur suatu senyawa tersebut dapat direpresentasikan sebagai parameter fisik dan kimiawi (analisis Hansch), variabel indikator (analisis Free-Wilson) atau dengan peninjauan profil sifat molekular secara tiga dimensi (analisis HKSA-3D). Perkembangan kimia komputasi memungkinkan untuk perhitungan kuantum suatu senyawa sehingga dapat diperoleh struktur elektronik senyawa tersebut, yang dapat dinyatakan dengan parameter muatan atom, momen dwikutub, kerapatan elektron dan lain-lain (Leach, 1996). Kokpol *et al* (1989) dan Rode *et al* (1988) telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR. Alim *et al* (2000) juga menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksisitas

suatu seri senyawa fenol. Metoda yang sama telah berhasil digunakan oleh Tahir et al (2001^a) untuk kajian QSAR senyawa fenil etil amina, serta oleh Tahir *et al* (2000) untuk senyawa turunan nitrobenzena. Desain senyawa baru pada kasus senyawa tabir surya dengan menggunakan pendekatan QSAR juga telah dilakukan oleh Tahir *et al* (2001^b). Metoda-metoda tersebut dapat berhasil baik untuk memilih variabel bebas yang berpengaruh dan hasilnya dapat digunakan untuk mendesain senyawa turunan baru.

Analisis QSAR senyawa turunan estradiol dengan menggunakan deskriptor hasil perhitungan semiempirik AM1 telah dipublikasikan oleh Nugraheni (2004). Metoda semiempirik AM1 (*Austin Model 1*) saat ini telah direparameterisasi menjadi metoda turunan baru yang disebut sebagai metoda PM3 (*Parameterized Model 3*). Berdasarkan pertimbangan ini maka hasil perhitungan metoda PM3 dimungkinkan untuk memberikan hasil analisis model persamaan QSAR yang relatif baik. Pada penelitian ini dilakukan kajian QSAR yang menghubungkan aktivitas antikanker senyawa turunan estradiol sebagai fungsi linear dari struktur elektronik senyawa

yang diperoleh dari perhitungan metoda semiempirik PM3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai alat untuk memprediksi aktivitas teoritik senyawa turunan estradiol yang baru.

2. METODE PENELITIAN

2.1. Materi Penelitian

Materi penelitian menggunakan data 19 senyawa antikanker turunan estradiol tersubstitusi seperti pada Tabel 1, dengan data sekunder berupa data kadar penghambat rata-rata (IC_{50}) dan $\log(1/IC_{50})$ eksperimen dari satu seri analog struktur dan aktivitas, yang diperoleh dari Muranaka (2001).

2.2. Peralatan

Penelitian ini menggunakan perangkat keras komputer *processor* Pentium III dengan RAM 256 MB. Perangkat lunak kimia komputasi *Hyperchem* 6.01 untuk perhitungan kimia komputasi dan SPSS 10.05 untuk analisis statistik.

Tabel 1. Data kadar penghambat rata-rata (IC_{50}) dan $\log(1/IC_{50})$ eksperimen, dari struktur analog senyawa estradiol yang tersubstitusi. R = substituen (lihat gambar 1). Sumber dari penelitian Muranaka (2001)

No	R	(IC_{50})	Log ($1/IC_{50}$)
1	CH ₃ O	2,90	5,54
2	C ₂ H ₅ O	0,91	6,04
3	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	4,20	5,38
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇ O	4,80	5,32
5	CH ₃	17,00	4,77
6	H ₂ C=CH	2,40	5,62
7	CH ₃ CH=CH	1,10	5,96
8	C ₂ H ₅ CH=CH	8,60	5,067
9	<i>n</i> -C ₃ H ₇ CH=CH	40,00	4,40
10	(CH ₃) ₂ C=CH	9,40	5,03
11	C ₂ H ₅	7,70	5,11
12	<i>n</i> -C ₃ H ₇	4,90	5,31
13	<i>n</i> -C ₄ H ₉	40,00	4,40
14	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	40,00	4,40
15	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	40,00	4,40
16	I	4,80	5,32

17	C ₂ H ₅ S	10,00	5,00
18	CH ₃ CONH	40,00	4,40
19	C ₂ H ₅ NH	3,00	5,52

2.3 Prosedur Penelitian

2.3.1. Pengumpulan deskriptor

Penentuan deskriptor merupakan hal penting dalam penentuan persamaan QSAR terbaik. Deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini yaitu muatan atom, momen dwi kutub (μ) dan logaritma koefisien partisi ($\log P$). Keterangan selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Untuk deskriptor elektronik, perhitungan dilakukan meliputi tahapan

substituen R relatif akan berpengaruh terhadap nilai-nilai muatan atom tersebut.

Pada penelitian ini juga digunakan deskriptor $\log P$ sebagai representasi gambaran lipofilitas senyawa. Nilai deskriptor diperoleh dari perhitungan QSAR Properties pada program Hyperchem. Perhitungan $\log P$ ditentukan secara teoritis berdasarkan pendekatan fragmental.

No	Simbol	Deskriptor	Satuan	Cara Perhitungan
1	$qC_1 - qC_6$	Muatan atom C ₁ – atom C ₆ pada cincin A	Coulomb	Semiempiris PM3, Hyperchem, optimasi senyawa
2	μ	Momen dwi kutub	Debye	Semiempiris PM3, Hyperchem, optimasi senyawa
3	Log P	Koefisien partisi n-oktanol /air	-	QSAR Properties, Hyperchem, senyawa

Tabel 2. Deskriptor dan cara memperolehnya.

pemodelan kimia komputasi dengan prosedur optimasi geometri dari setiap struktur senyawa. Setiap senyawa yang digunakan dalam penelitian ini, dibuat model struktur dua dimensi. Setelah itu model dilengkapi atom hidrogen pada tiap-tiap atom, dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D) dengan menu *Build (Add H and Model Build)*. Proses selanjutnya adalah melakukan optimasi geometri struktur, berupa minimasi energi molekul guna memperoleh konformasi molekul yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metode semiempiris PM3, batas konvergensi yang digunakan yaitu 0,001 kkal/Å.mol. Metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiere. Data yang diperoleh adalah muatan bersih atom dan momen dwikutub. Muatan atom dipilih hanya pada atom - atom penyusun cincin A (Gambar 1) mengingat perubahan

2.3.2. Kajian QSAR

Persamaan QSAR terbaik yang digunakan untuk memprediksi IC₅₀ ditentukan dengan menggunakan analisis statistik regresi multilinear. Analisis dilakukan menggunakan SPSS dengan metode *backward*. Pada penelitian ini terlebih dahulu data asli (sejumlah 19 senyawa) dipisahkan menjadi 15 senyawa fitting dan 4 senyawa uji. Analisis awal dilakukan dengan menggunakan 15 senyawa fitting terutama adalah untuk memilih variabel bebas yang berpengaruh pada persamaan QSAR. Data $\log (1/IC_{50})$ sebagai variabel tak bebas. Harga-harga muatan bersih atom, momen dwi kutub dan koefisien partisi oktanol/air sebagai variabel bebas. Secara umum hubungan akhir dari pendekatan QSAR ini dinyatakan dengan persamaan regresi sebagai berikut :

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = k_1 \log P + k_2 qC_1 + k_3 qC_2 + k_4 qC_3 + k_5 qC_4 + k_6 qC_5 + k_7 qC_6 + k_8 \mu_1 + k_9$$

Analisis regresi multilinear dilakukan terhadap data *output* berupa parameter statistik meliputi koefisien korelasi r dan r^2 , standar deviasi (SE) dan harga F . Dari model yang diperoleh, masing-masing dilakukan pengujian validasi dengan menggunakan data senyawa uji. Model dipilih berdasarkan pertimbangan hasil statistik yang diperoleh, dan penentuan akhir dilakukan berdasarkan hasil uji PRESS.

2.3.3. Penentuan persamaan QSAR akhir

Penentuan persamaan akhir ditentukan dari variabel bebas yang terlibat pada model terbaik yang didapat dari analisis regresi dan pengujian pada data senyawa *fitting* dan data senyawa uji. Analisis regresi dilakukan kembali terhadap total 19 senyawa turunan estradiol menggunakan program SPSS dengan metode *enter*, yakni menggunakan variabel bebas yang sudah dipilih berdasarkan analisis sebelumnya.

3. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil Rekapitulasi Deskriptor

Penelitian ini menggunakan metode semiempiris PM3, dengan menggunakan 8 deskriptor. Deskriptor yang digunakan

yaitu muatan bersih atom C pada cincin A, momen dwikutub, dan koefisien partisi n-oktanol/air ($\log P$). Muatan atom menandai kepadatan elektron pada atom dalam molekul (Jensen, 1999). Momen dwikutub merupakan deskriptor yang digunakan untuk menggambarkan polaritas molekul, sedangkan $\log P$ menggambarkan sifat hidrofobisitas suatu molekul.

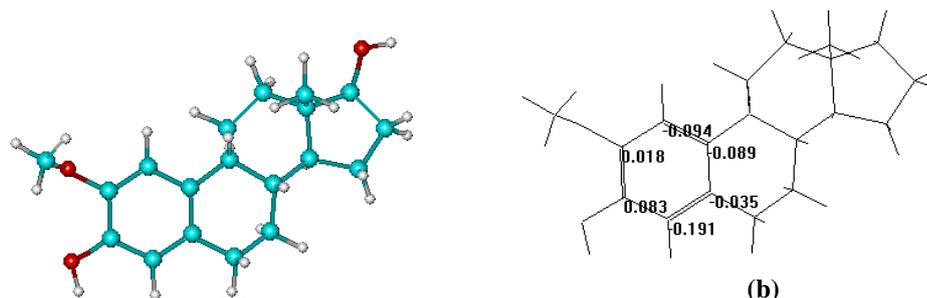
Hasil perhitungan muatan bersih, momen dwikutub dan $\log P$ dari senyawa turunan estradiol ditunjukkan pada Tabel 3. Data memperlihatkan bahwa untuk struktur yang berbeda menghasilkan nilai yang berbeda untuk tiap parameter. Perbedaan gugus-gugus yang terikat pada senyawa induk estradiol akan berpengaruh pada bertambah atau berkurangnya nilai masing-masing parameter.

Substitusi pada suatu atom akan berpengaruh terhadap bertambah atau berkurangnya nilai negatif dari muatan atom pada atom-atom di posisi berikutnya. Hal ini dikarenakan muatan pada suatu atom akan menginduksi atom-atom pada posisi berikutnya. Perubahan nilai muatan atom yang cukup signifikan terlihat pada atom C nomor 2, ada beberapa senyawa yang memiliki nilai muatan positif. Terlihat, bahwa semua muatan yang mempunyai nilai positif adalah atom-atom yang mengikat gugus oksigen, seperti pada atom C nomor 1 yang mengikat gugus OH. Atom oksigen bersifat cenderung menarik elektron, sehingga atom C yang mengikat gugus ini akan bermuatan lebih positif.

Seny No	Aktivitas Log 1/IC ₅₀	Muatan bersih atom (Coulomb)						μ (debye)	log P
		qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆		
Senyawa Fitting									
2	6,041	0,0807	0,0223	-0,0969	-0,0888	-0,0359	-0,1911	2,871	1,540
3	5,377	0,0723	0,0509	-0,1628	-0,0677	-0,0563	-0,1774	2,435	2,008
4	5,319	0,0448	0,0567	-0,1162	-0,0705	-0,0570	-0,1702	2,732	1,953
5	4,770	0,0963	-0,1066	-0,0802	-0,0969	-0,0329	-0,1956	2,358	2,344
6	5,620	0,1136	-0,0830	-0,0762	-0,0986	-0,0228	-0,2038	2,723	2,525
7	5,959	0,1105	-0,0729	-0,0805	-0,0972	-0,0257	-0,2024	2,436	2,876
8	5,066	0,1065	-0,0694	-0,0823	-0,0987	-0,0271	-0,2012	2,509	3,272
10	5,027	0,1045	-0,0633	-0,0837	-0,0984	-0,0287	-0,2008	2,262	3,030
11	5,114	0,1037	-0,1107	-0,0764	-0,0992	-0,0297	-0,1991	2,412	2,740
12	5,310	0,1036	-0,1102	-0,0767	-0,0991	-0,0295	-0,1991	2,430	3,136
14	4,398	0,1034	-0,1075	-0,0775	-0,0989	-0,0296	-0,1989	2,414	3,929

15	4,398	0,0981	-0,1032	-0,0811	-0,0961	-0,0330	-0,1952	2,574	3,467
17	5,000	0,1269	-0,2242	-0,0395	-0,1052	-0,0119	-0,2047	3,508	1,883
18	4,398	0,1016	-0,1071	-0,1196	-0,0847	-0,0404	-0,1866	3,148	0,299
19	5,523	0,1103	-0,1009	-0,1139	-0,0879	-0,0340	-0,1981	2,801	1,242
Senyawa Uji									
1	5,538	0,0826	0,0184	-0,0944	-0,0890	-0,0347	-0,1915	2,944	1,197
9	4,398	0,1108	-0,0740	-0,0800	-0,0973	-0,0252	-0,2026	2,477	3,669
13	4,398	0,1037	-0,1103	-0,0767	-0,0991	-0,0293	-0,1991	2,436	3,533
16	5,319	0,1201	-0,1886	-0,0464	-0,0965	-0,0213	-0,1967	3,073	2,707

Tabel 3. Data muatan atom dan momen dwikutub hasil perhitungan metode semiempiris PM3 serta variabel tambahan log P



Gambar 2. Model struktur 2-metoksi estradiol hasil optimasi (a) Penyajian nilai muatan bersih atom pada cincin A (b)

Perbedaan muatan bersih pada suatu senyawa mengakibatkan terjadinya interaksi antar-kutub yang menyebabkan terbentuknya momen dwikutub. Momen dwikutub dalam kaitannya dengan aktivitas senyawa obat sangat bergantung dari sasaran obat tersebut. Apabila terjadi kontak yang cukup dekat antar molekul obat dan molekul reseptor sasaran pada area yang cukup luas, maka akan terbentuk energi interaksi antar kutub yang cukup besar.

Muatan bersih atom pada senyawa nomor 11,12 dan 13 menunjukkan perbedaan yang relatif kecil yaitu antara 0,0000 sampai 0,0003. Hal ini dikarenakan ketiga senyawa tersebut sama-sama mengikat gugus alkana pada C nomor 2. Senyawa tersubstitusi dengan gugus yang sama mengakibatkan induksi yang relatif sama pada atom-atom yang berdekatan. Kemiripan nilai muatan bersih atom tidak berarti menyebabkan nilai log P. Secara berurutan nilai log P dari besar ke kecil yaitu, senyawa nomor 13,12 dan kemudian senyawa nomor 11. Perbedaan ini dipengaruhi oleh panjang rantai karbon. Semakin panjang rantai C, maka senyawa akan semakin non-polar sehingga kelarutan

senyawa tersebut terhadap lipid akan semakin besar.

Perbedaan yang mencolok terlihat pada nilai log P untuk senyawa nomor 18 (dengan R: CH₃CONH). Nilai log P yang sangat kecil dibandingkan 18 senyawa yang lain disebabkan adanya atom N yang terikat pada atom C nomor 2 pada senyawa tersubstitusi. Adanya gugus atom ini mengakibatkan senyawa menjadi lebih polar dibandingkan senyawa-senyawa yang lain sehingga log P kecil. Nilai log P yang kecil menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih terdistribusi ke dalam air yang bersifat polar daripada ke dalam oktanol yang nonpolar.

3.2. Hasil Analisis QSAR

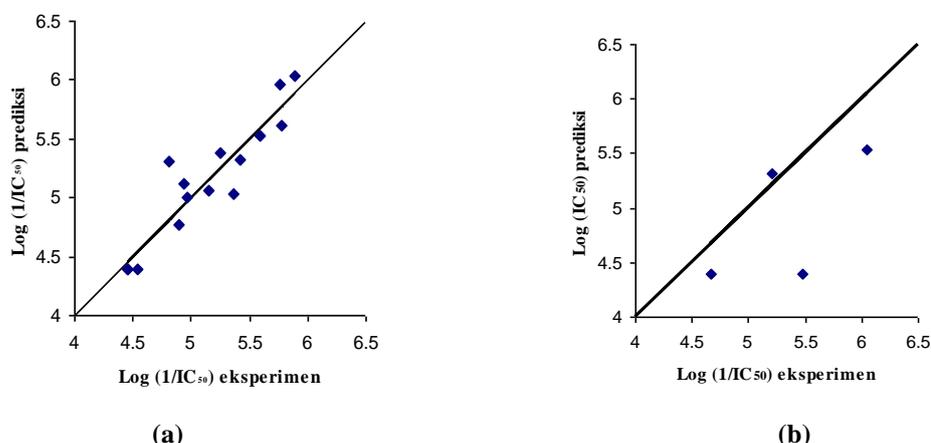
Hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis dapat diketahui dengan perhitungan statistik melalui bantuan komputer. Analisis data pada penelitian ini menggunakan program SPSS, dengan 8 variabel bebas. Variabel bebas yang digunakan yaitu 6 muatan atom pada cincin A, momen dwikutub (μ), dan koefisien partisi n-oktanol/air (log P). Sedangkan variabel tak bebasnya yaitu log

($1/IC_{50}$). Perhitungan regresi multilinear digunakan untuk mencari hubungan antara aktivitas biologis dengan beberapa parameter kimia fisik (Siswandono dan Soekardjo, 1998). Penelitian ini menggunakan 3 jenis parameter, yaitu muatan bersih atom, momen dwikutub dan log P.

Langkah pertama dalam analisis regresi ini yaitu mengambil 15 data senyawa untuk *fitting* dari 19 senyawa turunan estradiol secara acak. Sisa senyawa akan digunakan sebagai senyawa uji pada beberapa model persamaan yang didapat dari perhitungan statistik.

dari analisis regresi linear. Pengujian dilakukan dengan mencari nilai PRESS (*Prediction Residual Sum of Squares*). Hasil pengujian digambarkan dalam grafik berdasarkan persamaan regresi linear dari data *fitting* dan data uji. Garis lurus yang terlihat pada Gambar 3 menunjukkan sebaran data yang diperoleh dan garis hubungan ideal.

Berdasarkan hasil perhitungan statistik regresi multilinear dengan program SPSS dan uji yang telah dilakukan, didapatkan model persamaan QSAR sebagai berikut:



Gambar 3. Grafik korelasi log ($1/IC_{50}$) eksperimen vs log ($1/IC_{50}$) prediksi model persamaan 3 dari senyawa *fitting* (a) dan senyawa uji (b)

Analisis data statistik pada penelitian ini menggunakan komputer dengan perangkat lunak SPSS versi 10.05, dan teknik regresi multilinear metode *backward*. Dari analisis ini dihasilkan 4 model persamaan. Keabsahan persamaan yang diperoleh dan arti perbedaan parameter yang digunakan dalam QSAR model Hansch, dapat dilihat dengan beberapa kriteria statistik, diantaranya r , r^2 , F dan SE (Siswandono dan Soekardjo, 1998).

Sebelum menentukan persamaan akhir perlu dilakukan pengujian dari masing-masing model yang didapat. Pengujian dilakukan untuk membuktikan kebenaran model persamaan prediksi yang didapat

$$\begin{aligned} \text{Log}(1/IC_{50}) = & -0,3897 + 7,2676 qC_2 + \\ & 35,5860 qC_3 + 153,6550qC_4 \\ & -132,3356 qC_6 - 0,5376\mu \\ & - 0,3455 \log P \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n = 15 \quad r = 0,9227 \quad SE = 0,2656 \\ F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 2,1344 \quad PRESS = 1,5052 \end{aligned}$$

3.3. Evaluasi Persamaan QSAR

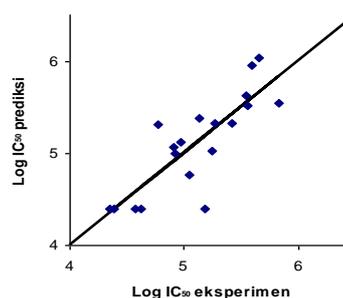
Akhir

Penentuan persamaan terbaik dilakukan dengan perhitungan SPSS menggunakan metode *enter*. Variabel bebas yang terlihat pada model persamaan yaitu muatan atom C_2 , C_3 , C_4 , C_6 , momen dwi kutub (μ) dan logaritma koefisien partisi n-oktanol/air ($\log P$). Persamaan

akhir yang dihasilkan dari perhitungan ini yaitu:

$$\begin{aligned} \text{Log}(1/IC_{50}) = & 4,5705 + 4,7934 qC_2 + \\ & 37,9810qC_3 + 152,4690qC_4 \\ & - 113,5838qC_6 - 0,9619\mu \\ & - 0,4873 \log P \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n = 19 \quad r = 0,8241 \quad SE = 0,3681 \\ F_{hitung}/F_{tabel} = 1,4132 \quad PRESS = 1,6129 \end{aligned}$$



Gambar 5. Grafik korelasi log (1/IC₅₀) eksperimen vs log (1/IC₅₀) prediksi menggunakan 19 seri senyawa turunan estradiol

Tabel 4. Nilai log (1/IC₅₀) eksperimen , log (1/IC₅₀) prediksi dan nilai PRESS hasil analisis 19 senyawa turunan estradiol

Seny No	Log (1/IC ₅₀) eksperimen	Log (1/IC ₅₀) prediksi	residual ²
1	5,5376	5,8321	0,0867
2	6,0410	5,6482	0,1543
3	5,3768	5,1363	0,0578
4	5,3188	5,4208	0,0104
5	4,7696	5,0483	0,0777
6	5,6198	5,5453	0,0055
7	5,9586	5,5934	0,1333
8	5,0655	4,9067	0,0252
9	4,3979	5,1762	0,6056
10	5,0269	5,2441	0,0472
11	5,1135	4,9696	0,0207
12	5,3098	4,7658	0,2959
13	4,3979	4,5708	0,0299
14	4,3979	4,3869	0,0001
15	4,3979	4,3498	0,0023
16	5,3188	5,2676	0,0026
17	5,0000	4,9221	0,0061
18	4,3979	4,6218	0,0501
19	5,5229	5,5583	0,0013
PRESS			1,6129

Harga n adalah jumlah senyawa turunan estradiol yang dianalisis. Nilai SE merupakan standar deviasi, menjelaskan nilai kesalahan dalam perhitungan. Harga r sebesar 0,8241 menunjukkan tingkat hubungan antara data aktivitas biologis percobaan dengan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis. Nilai F memperlihatkan makna

hubungan bila dibandingkan dengan F_{tabel}, sehingga nilai ini dihitung relatif terhadap F_{tabel} -nya. Data akan signifikan apabila rasio F_{hitung} / F_{tabel} > 1 atau nilai F_{hitung} > nilai F_{tabel}. Data log (1/IC₅₀) prediksi dan log (1/IC₅₀) eksperimen dapat dilihat pada Tabel 4, dan grafik persamaan regresi multilinear dari persamaan akhir ditunjukkan pada Gambar 5.

Model persamaan terbaik menyatakan bahwa 2 variabel bebas tidak masuk dalam persamaan yaitu muatan atom C1 dan C5. Hal ini bukan berarti kedua variabel tersebut tidak berpengaruh, tetapi dimungkinkan karena kedua variabel ini sudah terwakili oleh variabel yang lain. Model persamaan akhir hasil perhitungan menggunakan metode PM3, menyatakan bahwa ada 6 variabel bebas dari 8 variabel bebas yang masuk dalam persamaan. Keenam variabel bebas tersebut yaitu, atom C nomor 2, 3, 4, 6, momen dwikutub dan koefisien partisi n-oktanol/air. Keenam variabel bebas ini dinyatakan memiliki hubungan dengan aktivitas biologis senyawa turunan estradiol lebih kuat dibandingkan dengan variabel yang lain.

4. KESIMPULAN

Muatan bersih atom pada cincin aromatis senyawa turunan estradiol, koefisien partisi n-oktanol/air dan momen dwikutub hasil perhitungan dengan metode semiempiris PM3 dapat digunakan untuk memprediksi hubungan kuantitatif antar struktur dan aktivitas antikanker senyawa turunan estradiol.

Persamaan QSAR terbaik dari senyawa turunan estradiol adalah :

$$\begin{aligned} \text{Log}(1/IC_{50}) &= 4,5705 + 4,7934 qC_2 + \\ & 37,9810 qC_3 + 152,4690 qC_4 \\ & - 113,5838 qC_6 - 0,9619\mu - \\ & 0,4873 \log P \\ n &= 19 \quad r = 0,8241 \quad SE = 0,3681 \\ F_{hitung}/F_{tabel} &= 1,4132 \\ PRESS_{eksternal} &= 1,6129 \end{aligned}$$

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, A.H., Pradipta, M.F., and Tahir, I., 2000, Applying Hansch Analysis in The Study of Structure-Toxicity Correlation of Phenol Compound Based on Theoretical Parameter, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, **III(2)**, 23-26
- Fibriansyah, G., 2002, *Melawan OnkogenB-2*, <http://www.kompas.com>, diakses 23 Maret 2004
- Jensen, F., 1999, *Introducing to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd., New York
- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, Analysis of Structure-Activity Relation for Primaquine Antimalarial Drugs by a Quantum Pharmacological Approach, *Anal. Sci.*, **4**, 565-568.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles and Applications*, Addison Wisley, Longman, London
- Muranaka, K. 2001. Anticancer Activity of Estradiol Derivates: A Quantitative Structure-Activity Relationship Approach. *J.Cem.Educ.* **78**, 1390 – 1393.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat* (terjemahan Widiyanto), Penerbit ITB, Bandung
- Nogrady, T., 1992, *Kimia Medisinal: Pendekatan secara Biokimia* (terjemahan oleh Raslim R), Penerbit ITB, Bandung.
- Nugraheni, S., Iswanto, P., dan Tahir, I., 2004, *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Estradiol Hasil Perhitungan Metode Semiempirik AM1*, Makalah Seminar Nasional Kimia XV, Yogyakarta 9 Oktober 2004.
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., Polman S., 1989, Quantum Pharmalogical Studies on Antimalarial Drugs, *Monatschefte fur Chemie*, **120**, 913-921.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 1998, *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*, Cetakan Pertama. Airlangga University Press. Surabaya.
- Tahir, I., Setiaji, B., and Yahya, M.U., 2001, Hubungan Kuantitatif Struktur–Aktivitas Senyawa Fenil Etil Amina dengan Metoda Validasi Silang, *Berkala Ilmiah MIPA*, **XI(1)**, 1-29.

