

HKSA DAN PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA TURUNAN 2-ARYL-3-NITRO-2H-CHROMENE UNTUK TERAPI KANKER PAYUDARA

Yeni, Supandi, Rihadatul A'isy

Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

Abstrak

Senyawa *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* merupakan senyawa yang dihasilkan dari analog hibrida *nitrovinylstilbene* yang berfungsi sebagai agen pro-apoptosis terutama pada sel kanker payudara. Untuk mencari aktivitas biologis yang lebih baik, maka perlu dilakukan modifikasi senyawa, kemudian dilakukan studi hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dengan pendekatan Hansch berdasarkan analisis multiregresi linier dan penambatan molekul untuk menganalisa interaksi dari turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* terhadap topoisomerase II. Deskriptor yang digunakan mewakili parameter hidrofobik, parameter sterik, dan parameter elektronik. Persamaan HKSA yang didapatkan divalidasi dengan menghitung nilai RMSD dan PRESS. Hasil persamaan HKSA terbaik adalah $\text{Log IC}_{50} = 19.282 + 1.581 \text{ E-5 } x (\text{AM1_Eele}) + 1.537 x (\text{AM1_Homo}) - 0.059 x (\text{ASA_H}) + 1.715 x (\text{glob}) - 1.278 x (\text{Log P}) + 0.137 x (\text{vol})$. Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa 1C mempunyai aktivitas terbaik dibanding senyawa lain dengan (ΔG_{bind}) terendah (-9.0 Kcal/mol), dan hasil HKSA memiliki nilai IC_{50} prediksi terkecil (0.021145 μM).

Kata kunci: kanker payudara, Hansch, HKSA, penambatan molekul

Abstract

2-aryl-3-nitro-2H-chromene is a agent resulting from the analog hybrid of *nitrovinylstilbene* that are as pro-apoptosis in cancer cells. To look for better biological activity of compounds, must need modifications with study of quantitative structure activity relationship (QSAR) has been perform for derivates of *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* for breast anticancer with hansch approach based on multiregresion linier and tethered molecule was conducted for analyzed interaction of *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* derivates and reseptor Topoisomerase II. Descriptors that used in this study are Hidrophobic parameter, Sterik parameter and elektronik parameter. QSAR equation that could be validated with counting RMSD value dan PRESS. The best equana QSAR result is $\text{Log IC}_{50} = 19.282 + 1.581 \text{ E-5 } x (\text{AM1_Eele}) + 1.537 x (\text{AM1_Homo}) - 0.059 x (\text{ASA_H}) + 1.715 x (\text{glob}) - 1.278 x (\text{Log P}) + 0.137 x (\text{vol})$. The result showed that IC compound has the best activity than others compound with (ΔG_{bind}) value is (-9.0 Kcal / mol) and QSAR result was predicted with lowest value (0.021145 μM)

Keywords : breast cancer, hansch, QSAR, docking

PENDAHULUAN

Menurut data WHO dan World Bank tahun 2005, kanker merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit kardiovaskular, diperkirakan 7,5 juta orang meninggal akibat kanker. Jenis kanker tertinggi pada perempuan di dunia adalah kanker payudara (38 per 100.000 perempuan). Melihat bahwa kanker merupakan penyebab kematian terbesar di dunia, maka perlu dilakukan pengembangan obat kanker .

Pengobatan dengan kemoterapi dapat dilakukan salah satunya dengan menggunakan obat-obatan golongan produk alamiah. Saat ini telah disintesis dan diuji aktivitas antikanker sejumlah senyawa turunan 2-aryl-3-nitro-2H-chromene, dimana senyawa tersebut memiliki struktur yang terkait senyawa *flavanone*, β -*nitrostyrene* dan *nitrovinylstilbene* yang terlibat dalam induksi apoptosis pada sel kanker. Apoptosis memainkan peranan penting pada kematian sel kanker (Nezhad et al, 2014). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mekanisme sejumlah agen obat anti kanker terjadi melalui aktivasi apoptosis, oleh karena itu pengembangan obat baru perlu dilakukan (Muhtasib et al, 2015) . Penentuan aktivitas dari suatu senyawa turunan 2-aryl-3-nitro-2H-chromene dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satunya metode *in silico* (komputasi), yaitu hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul (*Molecular Docking*).

Metode HKSA yang banyak diketahui adalah metode Free-Wilson dan Hansch (Martin YC, 2012). Namun, metode yang banyak digunakan adalah metode Hansch, dimana metode ini lebih sederhana, konsepnya secara langsung berhubungan dengan prinsip-prinsip kimia fisika organik yang sudah ada, data parameter sifat fisika kimia substituen sudah banyak tersedia, dan penggunaan pendekatan model Hansch telah banyak menjelaskan hubungan struktur-aktivitas suatu turunan obat. Disamping itu, interaksi dari suatu ligan terhadap molekul dapat dilakukan dengan metode penambatan molekul (Patrick GL, 2009; Siswandono, 2000).

Penambatan molekul merupakan metode yang memprediksi satu atau dua molekul ketika mengikat satu sama lain membentuk kompleks stabil yang digunakan untuk memprediksi kekuatan ikatan atau afinitas *bidding* antara dua molekul (Mukesh, 2011). Penelitian ini diharapkan mampu memberikan gambaran dan membandingkan interaksi antara senyawa turunan 2-aryl-3-nitro-2H-chromene dengan reseptor topoisomerase II (Chen SH et al, 2013; Schmidt BH et al, 2010) sehingga hasil prediksi aktivitas diharapkan berguna dalam menentukan senyawa mana yang memiliki selektivitas yang lebih baik terhadap antikanker.

METODOLOGI

Software offline yang digunakan terdiri dari Chem Draw, Hyper Chem, Moe,

SPSS 18.0, AutoDock Vina, Microsoft Excel 2007, Discovery Studio Visualizer 4.0, ACD Labs Freeware 2012, AutoDock Tool 1.5.6 (*Scripps Research Institute*), Open Babel 2.3.2 dan PyMol (*Delano Scientific LLC*). *Software Online* yang terdiri dari *database* protein RSCB (<https://www.rcsb.org/pdb/home.do>), serta *database* ligan PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Penelitian ini menggunakan struktur 2 dimensi dari 21 analog turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* dan struktur 3 dimensinya serta struktur desain senyawa baru.

Senyawa yang menjadi obyek dan digunakan dalam penelitian ini adalah 21 (dua puluh satu) senyawa turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* dengan aktivitas biologis sebagai antikanker payudara, disintesis dan diuji aktivitasnya (Nezhad, 2014). Aktivitas antikanker merujuk kepada nilai IC_{50} (*Inhibitory Concentration 50%*)

Pemodelan *Training Set* dan *Test Set*

Training set dan *test set* didapatkan dari literatur dari pengujian secara *in vitro* (9). *Training set* yang digunakan untuk membangun persamaan sebanyak 16 struktur dipilih secara acak dan sisanya digunakan untuk *Test set* untuk memvalidasi persamaan.

Penyiapan Struktur 2 Dimensi Ligan

Pembuatan struktur 2 dimensi masing-masing senyawa turunan *2-aryl-3-*

nitro-2H-chromene dilakukan dengan menggunakan program ChemDraw, disimpan dalam format .mol.

Penyiapan Struktur 3D Reseptor dan Ligan

Struktur 3D reseptor enzim topoisomerase II diunduh dari Protein Data Bank yang berformat .*pdb*. Sebelumnya reseptor yang akan digunakan dilihat pada jurnal sebagai bahan acuan, sedangkan struktur 3D ligan yang digunakan adalah *etoposide* dan turunan senyawa *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* dengan format .*pdb*.

Optimasi Geometri

Masing-masing analog dilakukan optimasi geometrinya dengan menggunakan program HyperChem® Release 8.0. Setiap model molekul yang telah dibuat dalam bentuk 3D kemudian dioptimasi struktur molekulnya secara semi empiris dengan metode AM1. Selanjutnya setiap model molekul disimpan dalam format *.mol.

Perhitungan Deskriptor

Pemilihan deskriptor didasarkan pada parameter hidrofobik, parameter elektronik, dan parameter sterik 12 deskriptor yang mencakup tiga parameter yaitu hidrofobik, elektronik dan sterik dan selanjutnya dihitung dengan program MOE, yaitu AM1_dipole (momen dipole total), AM1_E (energi total), AM1_HF (panas pembentukan, AM1_HOMO (Energi HOMO), AM1_LUMO (Energi LUMO),

logS (kelarutan), mr (refaktivitas molar), glob (globularitas), vol (volume van der Waals), logP(o/w) (koefisien partisi pada pelarut oktanol-air), Log S (logaritma kelarutan), dan ASA_H (luas permukaan hidrofobik) (Bassoussi, 1996). Selanjutnya menghitung nilai \$Z\$-SCORE agar memperoleh persamaan QSAR dengan kualitas statistik yang lebih baik, yaitu deteksi data senyawa uji yang memiliki bias yang besar atau *outlier*, dan mengeluarkannya dalam analisis regresi. Dalam QSAR Tutorial MOE 2009, disebutkan bahwa data outlier adalah data yang memiliki nilai \$Z\$-SCORE ≥ 2 .

Analisis Statistik

Persamaan HKSA dibuat melalui perhitungan statistik analisis regresi multilinier dengan program SPSS. Variabel *dependent* adalah aktivitas biologis, dan variabel *independent* adalah deskriptor. Setelah itu dilakukan analisis multiregresi untuk mendapatkan prediksi model dengan metode *backward*. Pemilihan akhir model ditentukan dengan nilai R dan $R^2 > 0.8$.

Validasi Persamaan HKSA

Validasi bertujuan untuk mendapatkan persamaan regresi (persamaan QSAR) terbaik. Persamaan regresi menunjukkan hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas antikanker (IC_{50}) senyawa turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* dimana aktivitas antikanker adalah variabel terikat (Y) dan prediktor

sebagai variabel bebas (X). Validasi persamaan HKSA harus memenuhi syarat $RMSD < 1$, $PRESS < 1$, $R \geq 0.8 - 1$, $F_{hit}/F_{tab} \geq 1$ dan SE mendekati 0 (Tropsha, 2010).

Desain Senyawa baru dan Prediksi Aktivitasnya

Setelah mendapatkan substituen baru selanjutnya dibuat struktur 2 dimensi menggunakan ChemDraw, dan optimasi geometri menggunakan HyperChem, lalu dihitung nilai deskriptornya menggunakan software MOE, dan selanjutnya nilai dari deskriptor tersebut dimasukkan ke dalam persamaan HKSA sehingga diperoleh nilai IC_{50} prediksi.

Penambatan Molekular dengan Autodock Vina

Identitas makromolekul 3QX3 data diunduh dalam format (.pdb), selanjutnya, makromolekul protein yang telah diunggah dipisahkan dari ligan, pelarut, dan molekul air menggunakan *Discovery Studio 3.5 Visualizer*, kemudian disimpan dalam format .pdb. Optimasi dilakukan makromolekul dengan menggunakan Autodock Tools. Ligan yang digunakan adalah *Etoposide* sebagai pembanding pertama, dan ligan *lead compound* sebagai pembanding kedua, sedangkan ligan hasil desain *lead compound* adalah senyawa uji. Semua ligan dikonversikan dalam format .pdb. Struktur ligan yang telah dibuat, kemudian dioptimasi dengan menggunakan

Autodock Tools (Trott, 2010).

Penambatan Molekular Reseptor dengan Ligan

Ligan dan protein yang telah tersimpan dalam format .pdbqt dikopi atau dipindah ke dalam folder Vina. Kemudian dibuat konfigurasi *file* vina yang diketik pada notepad yang disimpan dengan nama *conf.txt*. Software Vina dijalankan melalui *Command prompt*.

Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul

Posisi ligan-ligan pada makromolekul dan asam amino yang terikat pada ligan divisualisasikan dengan perangkat lunak *PyMol* untuk melihat kecocokan bentuk dan volume antara ligan dan situsambatannya. *Pymol* digunakan untuk melihat kecocokan situs tambat pada makromolekul dengan ligan. *Pymol* akan memvisualisasikan secara 3 dimensi (Delano, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)

Dua puluh satu senyawa percobaan dibuat dalam struktur 2D menggunakan *ChemDraw* dan disimpan dalam format *.mol*, kemudian dioptimasi dalam bentuk 3D menggunakan program *Hyperchem* secara semi empiris dengan metode AM1. Selanjutnya setiap model molekul disimpan

dalam format *.mol. setelah itu dilakukan pemilihan deskriptor.

Deskriptor yang dipilih adalah deskriptor yang dapat mewakili atau menjelaskan parameter dari persamaan Hansch, yakni: hidrofobik, elektronik, dan sterik. Perhitungan semua deskriptor dilakukan dengan menggunakan program MOE. Sebelum perhitungan nilai deskriptor, senyawa uji terlebih dahulu dimasukkan kedalam daftar *molecular data base (*mdb)* dari software MOE. Daftar senyawa uji dalam *mdb* dimunculkan pada jendela *Database Viewer* program MOE 2009. Selanjutnya dilakukan perhitungan nilai deskriptor. Setelah semua nilai keduabelas (12) deskriptor didapatkan dari program MOE, selanjutnya nilai \$Z-SCORE dihitung memperoleh persamaan QSAR dengan kualitas statistik yang lebih baik. Dalam QSAR Tutorial MOE 2009 disebutkan bahwa data outlier adalah data yang memiliki nilai \$Z-SCORE ≥ 2 . Hasil yang didapatkan memperlihatkan bahwa senyawa 4f memiliki \$Z-SCORE lebih dari 2, yakni 2.4016. Oleh karena itu, senyawa 4f merupakan data yang memberikan bias terlalu besar atau outlier sehingga tindakan yang diperlukan untuk memperbaiki kualitas statistik adalah dengan mengeluarkan senyawa 4f pada saat analisis regresi linear.

Selanjutnya dilakukan analisa korelasi dengan menggunakan program SPSS 16.0 dengan metode *bivariate*, di mana variable *dependent* adalah \log_1/IC_{50} ,

dan variabel *independent* berupa deskriptor dari 15 senyawa turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene*. MLR dalam membangun persamaan karena variabel yang digunakan lebih dari dua, melibatkan aktivitas biologis dan nilai deskriptor. Pemodelan persamaan HKSA dilakukan dengan membagi dua, kelompok, yakni *training set* dan *test set*. *Training set* digunakan untuk membangun model persamaan HKSA yang dipilih berdasarkan aktivitas tertinggi, sedang, dan rendah. Kemudian, *test set* digunakan untuk memvalidasi persamaan yang dibangun dari *training set*. Untuk *training set* dipilih sebanyak 15 senyawa dari 21 senyawa turunan *2-aryl-3-nitro-2H-chromene*,

kemudian 5 senyawa digunakan untuk *test set* untuk memvalidasi persamaan yang telah dibangun.

Hasil yang didapat dari program SPSS adalah 6 model persamaan HKSA dengan nilai r , r^2 , F_{hitung} , SE (Standar Error), dan deskriptor yang digunakan. Nilai r (koefisien korelasi) menunjukkan tingkat hubungan antara data aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi, sedangkan nilai r^2 menunjukkan presentase aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan sifat fisika kimia yang digunakan (Siswandono, 2000).

Tabel 1. Model Persamaan HKSA dengan metode MLR

Model	Deskriptor yang digunakan	r	r ²	SE	F _{hit}	F _{tab}	F _{hit} / F _{tab}
1	Vol, AM1_HOMO, glob, AM1_LUMO, AM1_HF, AM1_dipole, logS, AM1_E, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9914	0.9829	0.0962	15.7611	9	2
2	vol, AM1_HOMO, glob, AM1_LUMO, AM1_dipole, logS, AM1_E, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9914	0.9829	0.0834	23.0864	6	4
3	vol, AM1_HOMO, glob, AM1_LUMO, AM1_dipole, logS, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9909	0.9820	0.0766	30.3409	5	6
4	vol, AM1_HOMO, glob, AM1_LUMO, AM1_dipole, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9872	0.9746	0.0831	28.8396	4	7
5	vol, AM1_HOMO, glob, AM1_LUMO, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9855	0.9713	0.0817	33.9295	4	9
6	vol, AM1_HOMO, glob, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele	0.9803	0.9611	0.0890	33.0132	4	9

Setelah dilakukan analisis multiregresi linier, didapatkan enam model persamaan seperti yang terlihat pada tabel 1. Analisis statistik dari kedua model tersebut mempunyai nilai r , r^2 , F dan SE yang mirip sehingga perlu dilakukan validasi untuk menentukan persamaan terbaik dari enam model persamaan. Validasi yang dilakukan pada penelitian ini adalah PRESS (*Prediction Residual Sum of Square*) dan RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Validasi PRESS menggunakan data *Training set* yang digunakan untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari setiap model persamaan (Husna, 2013). Senyawa dipilih sebagai *training set*, yakni: 4l, 4h, 4m, 4t, 4i, 4a, 4e, 4b, 4g, 4o, 4k, 4p, 4c, 4j dan 4u. Nilai PRESS didapatkan dari persamaan:

$$PRESS = \sum \{ (\text{Log } 1/IC_{50} \text{ eksperimen}) - (\text{Log } 1/IC_{50} \text{ prediksi}) \}^2$$

Persamaan yang memiliki PRESS ≤ 1 dipilih sebagai persamaan yang terbaik untuk memprediksikan nilai aktivitas anti kanker payudara ($\text{Log } IC_{50}$). Perbandingan nilai aktivitas eksperimen training set dengan nilai aktivitas prediksi enam model persamaan dan nilai PRESS dari tiap model dapat dilihat pada Tabel 2.

Dari hasil yang telah didapatkan nilai PRESS masing masing model memenuhi persyaratan yakni ≤ 1 , Kemudian dilakukan validasi RMSD untuk memvalidasi kemampuan persamaan tersebut untuk dapat digunakan untuk memprediksikan aktifitas. RMSD dihitung dengan cara

membandingkan nilai aktivitas eksperimen dengan nilai aktivitas prediksi dan nilai RMSD terbaik ≤ 1 . Perhitungan RMSD mengikuti persamaan:

$$RMSD = \sqrt{\sum \{ (\text{Log } \frac{1}{MIC \text{ eksperimen}}) - (\text{Log } 1/IC_{50} \text{ prediksi}) \}^2}$$

Validasi RMSD menggunakan data *test set* yang berjumlah lima dengan kode 4d, 4n, 4q, 4r dan 4s . Rekapitulasi RMSD dapat dilihat pada tabel 2. Dari data yang disajikan pada tabel di atas, nilai RMSD pada setiap model ≤ 1 sehingga semua model memenuhi persyaratan. Persamaan terbaik yang dipilih adalah model persamaan 6, model tersebut dipilih karena memiliki nilai RMSD terkecil dan mempunyai nilai PRESS ≤ 1 . Model persamaan 6 meliputi 6 deskriptor, yaitu : vol, AM1_HOMO, glob, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele. Berikut Model persamaan 6 yang diperoleh dari perhitungan, dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Log } IC_{50} = & 19.282 + 1.581 \text{ E-}5 \times \\ & (\text{AM1_Eele}) + 1.537 \times \\ & (\text{AM1_Homo}) - 0.059 \times (\text{ASA_H}) + \\ & 1.715 \times (\text{glob}) - 1.278 \times (\text{Log } P) + \\ & 0.137 \times (\text{vol}) \end{aligned}$$

Dari persamaan di atas dapat dilihat bahwa untuk mendapatkan nilai $\text{Log } IC_{50}$ yang rendah, maka nilai AM1_Eele, AM1_Homo, Glob dan Vol harus kecil, dan

nilai ASA_H dan Log P harus besar. Untuk AM1_Eee yang rendah, maka komponen elektrostatik dari energi potensial harus rendah. Prediksi aktivitas dari turunan

senyawa *2-aryl-3-nitro-2H-chromene* dengan model persamaan 6, dicantumkan pada Tabel 3.

Tabel 2. Data Nilai PRESS

Persamaan	PRESS	RMSD
model 1	0.0278	0.6827
model 2	0.0278	0,6851
model 3	0.0294	0.6586
model 4	0.0414	0.6532
model 5	0.0468	0.6319
model 6	0.0635	0,4843

Tabel 3. Hasil Prediksi Aktivitas Anti kanker Payudara dengan HKSA

Molekul	log IC ₅₀ eksperimen	log IC ₅₀ prediksi	log IC ₅₀ eksperimen (µM)	log IC ₅₀ prediksi (µM)
4l	-0.6989	-0.6507	0.2000	0.2235
4h	0.2041	0.0950	1.5999	1.2446
4m	0.3617	0.4754	2.2999	2.9879
4t	0.4771	0.4701	2.9999	2.9522
4i	0.4914	0.6261	3.1003	4.2274
4a	0.5185	0.5429	3.2999	3.4903
4e	0.5682	0.5730	3.7000	3.7410
4b	0.5682	0.5132	3.7000	3.2596
4g	0.5798	0.5983	3.8001	3.9651
4o	0.5798	0.5615	3.8001	3.6435
4k	0.5911	0.4992	3.9003	3.1565
4p	0.6232	0.6456	4.1995	4.4220
4c	0.6335	0.5701	4.3003	3.7161
4j	0.6628	0.6416	4.6004	4.3813
4u	0.6721	0.6501	4.7000	4.4682
4d	0.5682	1.0453	3.7000	11.0994
4n	0.5441	0.0262	3.5003	1.0621
4q	0.5911	0.5664	3.9003	3.6844
4r	0.4914	0.6171	3.1003	4.1414
4s	0.5441	-0.2702	3.5003	0.5368

Dari prediksi aktivitas antikanker payudara dengan model persamaan 6 didapatkan hasil bahwa senyawa yang mempunyai potensi aktivitas antikanker terbaik adalah senyawa 4l dengan nilai prediksi sebesar 0.2235 μ M.

Modifikasi Struktur Senyawa Induk

4l

Senyawa induk yang dipilih untuk dilakukan modifikasi struktur adalah senyawa 4l di mana senyawa ini memiliki nilai IC_{50} prediksi terbaik. Setelah ditentukan senyawa induknya, maka tahapan selanjutnya memodifikasi senyawa 4l dengan penambahan unsur halogen yaitu F, Cl, Br, I.

Nilai deskriptor yang sudah didapatkan dimasukkan ke dalam persamaan HKSA model 6 dan didapatkan nilai IC_{50} prediksi masing masing senyawa modifikasi yang diyakini memiliki nilai IC_{50} yang lebih kecil dibandingkan dengan senyawa *lead compound* maupun pembanding etoposide.

Penambatan Molekular Visualisasi

Penambatan Molekul

Penentuan ruang tambat, lokasi tambat, dan ukuran ruang tambat dilakukan, kemudian dilakukan penyalinan *file notepad* dengan nama *file conf.txt*. Penentuan lokasi penambatan dikutip berdasarkan jurnal yang menyatakan bahwa sisi aktif molekul pada

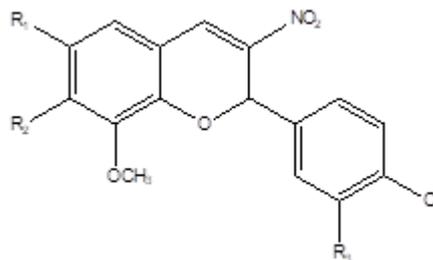
center_x 30.105 , *center_y* 112.194, dan *center_y* 50.78, dimensi 0.372 Å, dan ukuran ruang tambat (*size*) 52 x 60 x 60.

Visualisasi penambatan dilakukan dengan memakai software *Pymol* untuk melihat visualisasi tiga dimensi. Visualisasi bertujuan untuk melihat gambaran ligan terikat pada sisi aktif molekul dan kecocokan bentuk dan volume ligan yang tertambat pada molekul. Dari hasil penambatan molekul 3 model ligan yang masing- masing sudah dimodifikasi dengan pengantian senyawa halogen, didapat nilai energi Gibbs (ΔG_{bind}) dan RMSD (*Root Mean Square Deviation*) < 2 , dan menunjukkan rentang nilai afinitas berkisar -9.0 kcal/mol sampai -7.6 kcal/mol, di mana nilai afinitas terbaik adalah ligan 1C dari 3 ligan yang diujikan. Namun, bila dibandingkan dengan kontrol positif (etoposide), hanya 1 ligan yang mempunyai nilai afinitas terbaik dari control positif, yakni 1C. Akan tetapi ligan- ligan lain memiliki nilai afinitas yang kecil, namun mendekati kontrol positif (etoposide). Ini menunjukkan bahwa ligan uji senyawa memiliki potensi yang sama dengan etoposide sebagai antikanker payudara.

Adanya ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat fisika kimia obat sehingga berperan penting terhadap aktivitas biologis obat. Oleh karena itu ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik mempengaruhi kestabilan konformasi yang terjadi antara ligan dan makromolekul

(reseptor). Dari Tabel 5 juga dapat dilihat bahwa senyawa 1C memiliki energi $\Delta EGibbs$ yang paling terendah (-9.0

Kcal/mol), sedangkan ligan pembanding etoposide memiliki nilai energi Gibbs sebesar -8.9 Kcal/mol.



Gambar 1. Senyawa Induk 4I (8-Methoxy-3-Nitro-2-(4-chlorophenyl)-2H-chromene

Tabel 4. Nilai Deskriptor Senyawa *Sample Set*

Molekul	AM1_Eele	AM1_HOMO	ASA_H	Glob	logP (o/w)	vol	IC ₅₀ Prediksi (μM)
1A: R1 = Cl, R2 = Cl	-550088	-8.37139	530.7355	0.088452	5.745	289.125	0.065384
1B: R1 = Cl, R3 = CH3	-548322	-8.28599	545.4481	0.142081	5.527	293.125	0.106325
1C: R1 = F, R2 = F	-562402	-8.37445	499.0817	0.093003	4.867	265.125	0.021145
4L: Lead Compound	-458470	-8.6161	500.4569	0.0982	5.1650	266.625	0.2235

Tabel 5. Jenis Asam Amino yang Terikat Pada Ligan

Molekul	ΔG bind Kcal/mol	Jenis Asam Amino	
		Hidrogen	Hidrofobik
Etoposide	-8.9	Met1022, Ser725, Glu853	Arg743, Ser733, Glu728, Glu855, Pro740, Gly1023, Glu728, Leu845, Ser725, Lys744, His 775
Senyawa 1A	-8.5	Glu 757	Phe823, Glu769, Arg756, Glu757, Gly765, Lys769
Senyawa 1B	-8.7	Arg756, Glu 757	Glu769, Phe823, Glu757, Lys759, Gln850, Ala768, Gly765
Senyawa 1C	-9.0	Gly737	Glu870, Lys739, Gly868, Asn867, Asn786, Asn795, Met863, Gly742, Ala869, Glu 870

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dari analisis hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dengan metode MLR, diperoleh deskriptor yang mempengaruhi aktivitas antikanker payudara adalah vol, AM1_HOMO, glob, ASA_H, logP(o/w), AM1_Eele, dengan persamaan $\text{Log IC}_{50} = 19.282 + 1.581 \text{ E-}5 \times (\text{AM1_Eele}) + 1.537 \times (\text{AM1_Homo}) - 0.059 \times (\text{ASA_H}) + 1.715 \times (\text{glob}) - 1.278 \times (\text{Log P}) + 0.137 \times (\text{vol})$. Aktivitas antikanker payudara tertinggi ditunjukkan oleh senyawa 1C dengan prediksi aktifitas sebesar $0.021145 \mu\text{M}$, dan memiliki nilai afinitas (ΔG_{bind}) terbaik sebesar -9.0 kkal/mol

DAFTAR PUSTAKA

- Bassoussi AA. 1996. "Quantum-chemical descriptors in QSAR / QSPR studies." *Chem Rev.* 96:1027–43.
- Chen SH, Chan N-L, Hsieh T. 2013. "New Mechanistic and Functional Insights into DNA Topoisomerases." *Annu Rev Biochem* [Internet]. 82(1):139–70. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-biochem-061809-100002>
- Delano WL, Bromberg S. PyMOL User's Guide [Internet]. DeLano Scientific LLC. 2004. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.120.7267&rep=rep1&type=pdf>
- Gali-Muhtasib H, Hmadi R, Kareh M, Tohme R, Darwiche N. 2015. "Cell death mechanisms of plant-derived anticancer drugs." *Beyond apoptosis*, Vol. 20 : 1531–62.
- Leonard JT, Roy K. 2006. "On Selection of Training and Test Sets for the Development of Predictive QSAR models." *QSAR Comb Sci* [Internet]. 25(3):235–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/qsar.200510161>
- Martin YC. 2012. Hansch analysis 50 years on. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*, 2(3):435–42.
- Mukesh B, Rakesh K. 2011. "Molecular Docking: A Review." *Int J Res Ayurveda Pharm.* 2(6):1746–51.
- Patrick GL. 2009. "An Introduction to Medicinal Chemistry." *UCL Lect notes.* 40:752.
- Rahmani-Nezhad S, Safavi M, Pordeli M, Ardestani SK, Khosravani L, Pourshojaei Y, et al. 2014. "Synthesis, in vitro cytotoxicity and apoptosis inducing study of 2-aryl-3-nitro-2H-chromene derivatives as potent anti-breast cancer agents." *Eur J Med Chem.* 86:562–9.
- Schmidt BH, Burgin AB, Dewese JE, Osheroff N, Berger JM. 2010. "A novel and unified two-metal mechanism for DNA cleavage by type II and IA topoisomerases." *Nature* 465(7298):641–4.
- Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal. 1st ed.* Surabaya: Airlangga

University Press.

Tropsha A. 2010. "Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation." *Molecular Informatics*, Vol. 29 : 476–88.

Trott O, Olson A. 2010. "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading." *J Comput Chem*. 31(2):455–61.