

# HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR ELEKTRONIK DAN AKTIVITAS ANTITUMOR SENYAWA TURUNAN AMINO PIRIMIDO ISOKUINOLIN KUINON DENGAN PENDEKATAN REGRESI KOMPONEN UTAMA

Andrian Saputra<sup>1</sup>, Karna Wijaya<sup>1</sup>, dan Iqmal Tahir<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>*Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry,  
\*Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281*

## ABSTRAK

**Saputra dkk.**, 2013. Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antitumor Senyawa Turunan Amino Pirimido Isokuinolin Kuinon Dengan Pendekatan Regresi Komponen Utama

Tujuan penelitian ini yaitu menganalisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) turunan amino pirimido isokuinolin kuinon yang berkhasiat sebagai antitumor telah dilakukan dengan menggunakan pendekatan regresi komponen utama. Data aktivitas biologis yang digunakan pada penelitian ini merupakan aktivitas senyawa melawan sel tumor AGS (*Human Gastric Adenocarcinoma Cell Line*) dalam ukuran log IC<sub>50</sub>. Sebagai deskriptor digunakan muatan atom bersih bersih (q) pada kerangka struktur senyawa dari hasil optimasi geometri menggunakan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1. Analisis komponen utama dilakukan sebelum proses regresi untuk mendapatkan variabel laten yang merupakan hasil transformasi data deskriptor muatan atom bersih (q). Dengan pendekatan regresi komponen utama diperoleh keterkaitan erat antara log IC<sub>50</sub> dan q yang direpresentasikan dengan persamaan HKSA berikut :

$$\log IC_{50} = 0,671 - 0,041 \cdot x_1 + 0,232 \cdot x_2 + 0,270 \cdot x_3 - 0,087 \cdot x_4 + 0,105 \cdot x_5$$

dengan, n = 27, r = 0,762, SE = 0,362, F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> = 2,168.

**Kata kunci :** HKSA, antitumor, kuinon, regresi komponen utama, struktur elektronik.

## ABSTRACT

**Saputra et al.**, 2013. Quantitative Electronic Structure and Antitumor Activity Relationship of Amino-Pyrimido-Isoquinoline-Quinone Analogues Using Principal Component Regression Approaches

Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) analysis of amino-pyrimido-isoquinolin-quinone analogues as antitumor compound has been done using principal component regression approaches. Biological activity data that used in this research were the activity against tumor cell AGS (Human Gastric Adenocarcinoma Cell Line) as log IC<sub>50</sub> values. Atomic net charges (q) in the skeleton of the compound have been selected as descriptors and all data were resulted by geometry optimization using AM1 semiempirical quantum mechanics calculations. Principle component analysis has been performed before regression process to produce latent variables by transformation of the descriptors. Based on principle component regression approaches, there is a selected quantitative relationship between log IC<sub>50</sub> to the descriptors that was shown by QSAR equation below:

$$\log IC_{50} = 0.671 - 0.041 \cdot x_1 + 0.232 \cdot x_2 + 0.270 \cdot x_3 - 0.087 \cdot x_4 + 0.105 \cdot x_5$$

with, n = 27, r = 0.762, SE = 0.362, F<sub>calc.</sub>/F<sub>table</sub> = 2.168.

**Keywords :** QSAR, antitumor, quinone, principal component regression, electronic structure.

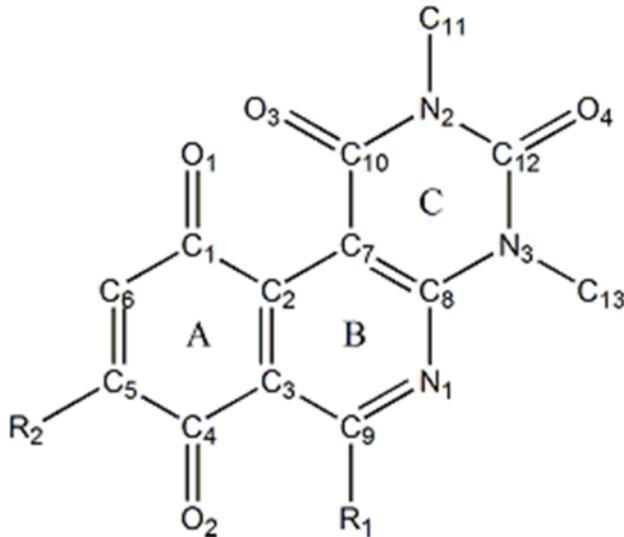
## PENDAHULUAN

Kanker atau tumor ganas merupakan salah satu penyakit yang menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sekitar 10 juta kasus baru didiagnosis dan lebih dari 6 juta kematian di seluruh dunia setiap tahunnya disebabkan oleh tumor ganas ini (Parkin dkk., 2001). Untuk itu telah banyak dilakukan penelitian guna menemukan obat antitumor. Cisplatin dan benzisosenazolone merupakan jenis senyawa obat berbasis logam (*metal based drugs*) yang memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap sel tumor dengan nilai IC<sub>50</sub> (*inhibition concentration*

50%) berkisar 1,07 μM (Florea & Büsselberg, 2011; Luo dkk., 2012), akan tetapi masalah utama dalam obat berbasis logam adalah toksisitas logam yang tinggi, efek samping obat berbasis logam, dan resistensi terhadap obat (Soni dkk., 2012).

Beberapa penelitian dilakukan untuk menemukan obat antitumor yang potensial dan aman, Vasquez dkk. (2010) telah berhasil mensintesis dan melakukan uji *in vitro* senyawa antitumor dari turunan amino-pirimido-isokuinolin-kuinon (APIK). Sintesis turunan APIK sebagai antitumor dilakukan dengan cara dengan substitusi gugus yang cukup elektronegatif pada struktur utama seperti yang ditunjukkan pada

Gambar 1 dan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang baik terhadap sel tumor. Pada penelitian selanjutnya lebih dari 26 turunan APIK telah disintesis dan menunjukkan aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap sel kanker *like-necrotic* (Vasquez dkk., 2011).



**Gambar 1.** Struktur senyawa APIK

Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) merupakan analisis pencarian keterkaitan antara aktivitas biologis dari suatu seri senyawa dengan sifat fisikokimia yang diekspresikan dengan persamaan matematis dan selanjutnya hasil kajian ini cukup bermanfaat guna mendapatkan desain senyawa baru dengan aktivitas yang diharapkan lebih potensial dari senyawa sebelumnya (Kuzmanović dkk., 2008). Untuk tujuan analisis persamaan HKSA digunakan metoda statistik dengan beberapa parameter penentu seperti koefisien regresi ( $r$ ), *standar error* (SE), dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$ . Beberapa metoda statistik yang dapat digunakan untuk tujuan analisis HKSA seperti *multilinear regression* (MLR), *principal component regression* (PCR), dan *artificial neural network* (ANN). Penggunaan metode PCR telah dilakukan oleh Yuliana *et al*, (2004) untuk mempelajari HKSA Benzalaseton sebagai antimutagen. Metode yang sama juga dipilih untuk digunakan dalam penelitian ini guna mendapatkan persamaan terbaik HKSA antitumor dari turunan APIK.

Pada paper ini, disajikan data analisis HKSA terhadap 27 senyawa turunan APIK sebagai antitumor dengan menggunakan pendekatan PCR. Sebelum dilakukan regresi komponen utama terlebih dahulu dilakukan analisis komponen utama untuk

mendapatkan variabel laten yang berkorelasi secara kombinasi linear dengan deskriptor muatan bersih atom pada kerangka struktur senyawa turunan APIK. Deskriptor muatan atom bersih diperoleh dengan analisis populasi mulliken dari hasil perhitungan optimasi geometri menggunakan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1. Data hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk mensintesis senyawa antitumor turunan APIK dengan aktivitas antitumor yang lebih tinggi.

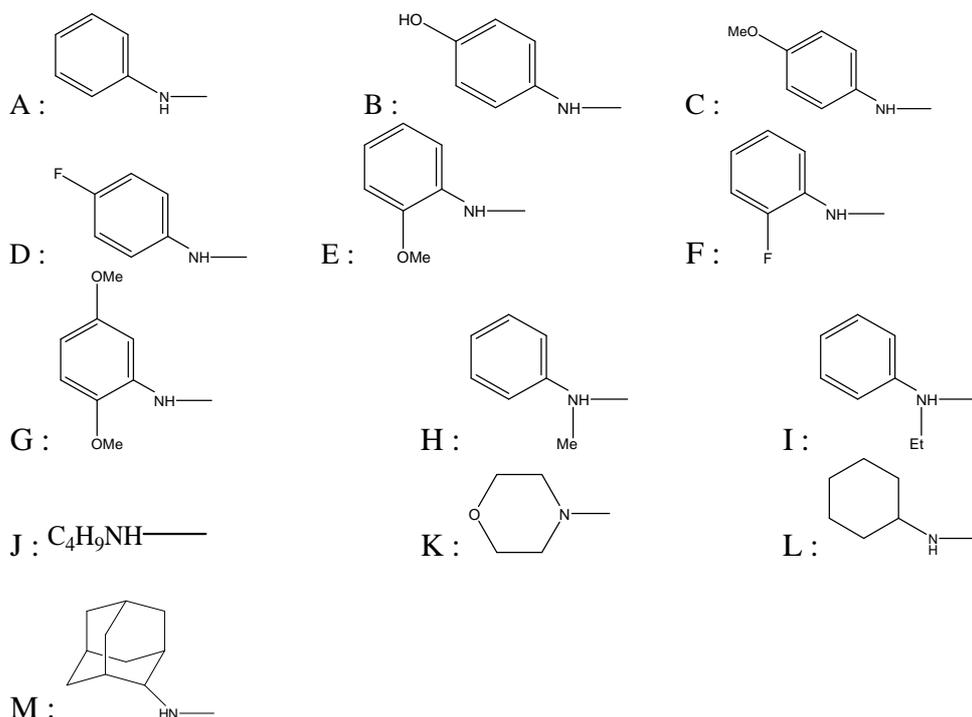
## BAHAN DAN METODE

Pada penelitian ini digunakan seri senyawa turunan APIK dengan aktivitas biologis yang merupakan data sekunder dari hasil penelitian Vasquez dkk. (2010). Data lengkap stuktur kimia dan aktivitas antitumor disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Variasi struktur dan Aktivitas antitumor 27 senyawa turunan APIK dengan R1/R2 mengacu pada Gambar 1(Vasquez dkk., 2011)

No senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (AGS) (μM)
1	H	---	75,2
2	Me	---	82,1
3	H	A	2,5
4	H	B	15,5
5	H	C	2,8
6	H	D	3,0
7	H	E	4,0
8	H	F	5,2
9	H	G	9,1
10	H	H	2,1
11	H	I	3,9
12	H	J	2,5
13	H	K	4,6
14	H	L	2,0
15	H	M	1,0
16	Me	A	3,3
17	Me	B	5,5
18	Me	C	1,0
19	Me	D	1,0
20	Me	E	1,9
21	Me	G	31,7
22	Me	H	4,7
23	Me	I	19,2
24	Me	J	5,2
25	Me	K	3,9
26	Me	L	2,2
27	Me	M	4,2

Keterangan : Gugus pengikat di posisi R2 meliputi rantai di bawah ini.



Instrumentasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu seperangkat komputer dengan spesifikasi processor Intel® Pentium® 4 CPU 3,00 GHz (2 CPUs), memory 480 MB RAM, dan sistem operasi XP 32. Perangkat lunak yang digunakan adalah kimia komputasi Hyperchem 7.5 (Hypercube) dan SPSS 17.0.

### Cara Kerja

Setiap senyawa yang tertera pada Tabel 1, dibentuk dengan opsi *drawtool* kemudian dibuat stuktur 3D dengan paket program Hyperchem 7.5. Selanjutnya model dilakukan proses optimasi geometri dengan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1 menggunakan algoritma Polak Ribiere dengan gradien RMS diatur sampai 0,001 kkal/Å.mol. Perhitungan dinyatakan selesai apabila kriteria konvergensi tercapai. Kemudian setelah didapatkan struktur geometri molekul yang paling stabil, dilakukan perhitungan *single point* untuk pencatatan data perhitungan.

Untuk kajian HKSA ini digunakan data logaritmik aktivitas antitumor senyawa turunan APIK terhadap sel tumor AGS (*Human Gastric Adenocarcinoma Cell Line*) yang diberikan sebagai log IC<sub>50</sub> sebagai variabel tidak bebas. Variabel bebas yang digunakan adalah deskriptor elektronik berupa muatan atom bersih (q) pada kerangka struktur

senyawa APIK yang meliputi seluruh atom karbon dan nitrogen pada cincin kuinolon dan keempat atom oksigen pada rantai samping. Muatan atom bersih diperoleh dari hasil pencatatan data perhitungan struktur senyawa yang telah teroptimasi meliputi atom-atom pada struktur utama (gambar 1) yaitu bagian A dengan atom C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, O<sub>1</sub>, dan O<sub>2</sub>, bagian B dengan atom C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, dan N<sub>1</sub>, bagian C dengan atom C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>, dan N<sub>3</sub>.

Persamaan HKSA senyawa antitumor turunan APIK diperoleh dari data muatan atom bersih (q) dan log IC<sub>50</sub> eksperimen dengan menggunakan program SPSS 17.0. Untuk tujuan analisis persamaan HKSA digunakan analisis komponen utama dengan mereduksi muatan bersih atom menjadi seperangkat variabel laten yang merupakan hasil kombinasi linear koefisien matriks komponen dengan muatan bersih atom pada kerangka struktur senyawa turunan APIK. Proses reduksi dilakukan dengan metode varimax yang merupakan metode rotasi orthogonal yang meminimalkan jumlah variabel yang mempunyai pengisian tinggi pada setiap faktor, sehingga setiap faktor dapat disederhanakan (Werfette dkk., 2008). Kemudian variabel laten yang telah diperoleh digunakan sebagai variabel bebas menggantikan muatan bersih atom dan log IC<sub>50</sub> eksperimen sebagai variabel tidak bebas dengan menggunakan metode metode *enter* sebagai metode regresi. Hasil dari regresi komponen utama akan dihasilkan beberapa

deskriptor yang akan dianalisis sebagai kandidat persamaan HKSA. Pemilihan persamaan HKSA menggunakan beberapa parameter statistik yaitu koefisien korelasi ( $r$ ), *standard of error* (SE), nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , dan PRESS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Analisis Deskriptor Molekul*

Perhitungan deskriptor molekul diperoleh dari struktur senyawa turunan APIK setelah dilakukan optimasi geometri dengan perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1. Keuntungan menggunakan perhitungan semi empirik AM1 adalah waktu yang digunakan relatif singkat, data struktur elektronik bisa dengan mudah diperoleh, dan metode ini sangat cocok digunakan untuk struktur yang meruah seperti senyawa turunan APIK ini (Young, 2011). Tabel 2 menyajikan data deskriptor hasil perhitungan untuk 27 senyawa turunan APIK (Lampiran). Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa perbedaan jenis dan posisi substituen pada senyawa turunan APIK dapat mempengaruhi nilai muatan atom bersih. Perbedaan muatan atom bersih yang paling mencolok terutama pada atom C<sub>5</sub> dan C<sub>9</sub>. Sebagai contoh muatan atom bersih C<sub>5</sub> senyawa 2 adalah -0,168 C sedangkan untuk senyawa 3 adalah 0,066 C. Perbedaan ini utamanya dikarenakan oleh pengaruh substituen yang terikat pada struktur utama senyawa turunan APIK. Pada senyawa 3, gugus R<sub>2</sub>-A yang sangat elektronegatif akan menarik elektron cincin struktur utama sehingga mengurangi kerapatan muatan cincin aromatik yang menyebabkan muatan atom bersih C<sub>5</sub> yang mulanya parsial negatif menjadi lebih parsial positif.

### *Analisis Komponen Utama*

Analisis komponen utama merupakan prosedur matematika yang menggunakan transformasi orthogonal untuk mengubah seperangkat nilai variabel yang mungkin berkorelasi menjadi variabel tidak berkorelasi secara linear yang disebut komponen utama. Jumlah komponen utama yang dihasilkan akan lebih sedikit dari variabel awal. Prosedur transformasi orthogonal akan memberikan komponen utama dengan variansi sebesar mungkin (menyumbang sebanyak mungkin variabilitas dalam data). Untuk mendapatkan komponen utama, dilakukan reduksi data nilai muatan atom bersih dengan program SPSS 17.0. Data komponen awal dengan nilai total *eigenvalue* dan variansi terbesar dalam data disajikan dalam Tabel 3.

Komponen utama yang mempunyai *eigenvalue* lebih besar dari 1 dapat dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam regresi komponen utama. Bila komponen utama mempunyai *eigenvalue* lebih kecil dari 1, maka salah satu dari variabel awal dalam kumpulan data lebih efektif dalam menjelaskan variansi (Leach, 2001). Berdasarkan pertimbangan ini, maka pada penelitian ini dipelajari 5 model, yaitu model 1 dengan 1 komponen (komponen utama 1), model 2 dengan 2 komponen (komponen utama 1 dan 2), model 3 dengan 3 komponen (komponen utama 1, 2, dan 3), model 4 dengan 4 komponen (komponen utama 1, 2, 3, dan 4), dan model 5 dengan 5 komponen (komponen utama 1, 2, 3, 4, dan 5) untuk dipertimbangkan sebagai model terbaik HKSA.

Tabel 4 menyajikan data matriks komponen dari hasil faktor reduksi data untuk semua model. Matriks komponen merupakan koefisien-koefisien baru yang akan digunakan dalam kombinasi linear untuk menentukan variabel laten (Werfette dkk., 2008). Dari tabel 5 dapat dilihat bahwa variabel laten berhubungan dengan deskriptor muatan atom bersih dan karena variabel laten merupakan kombinasi linear dari matriks komponen hasil reduksi data dengan deskriptor muatan atom bersih dan dari senyawa antitumor turunan APIK. Nilai variabel laten yang diperoleh selanjutnya digunakan dalam analisis regresi komponen utama untuk mendapatkan kandidat persamaan HKSA dan penentuan nilai PRESS.

**Tabel 3.** Variansi total dari faktor reduksi data

Komponen	Eigenvalues Inisial		
	Total	% Variansi	% Kumulatif
1	9,049	45,246	9,049
2	6,744	33,719	6,744
3	1,684	8,419	1,684
4	1,043	5,215	1,043
5	0,489	2,446	0,489
6	0,321	1,604	0,321
7	0,254	1,268	0,254
8	0,189	0,945	98,862
9	0,114	0,568	99,430
10	0,059	0,294	99,724
11	0,026	0,131	99,855
12	0,015	0,073	99,928
13	0,005	0,025	99,953
14	0,004	0,018	99,971
15	0,003	0,013	99,984
16	0,002	0,008	99,992
17	0,001	0,004	99,996
18	0,001	0,004	100

**Tabel 4.** Matriks komponen hasil faktor reduksi data

Variabel	Komponen				
	1	2	3	4	5
qC1	-0,791	0,573	0,149	0,006	0,034
qC2	-0,644	0,663	-0,339	-0,098	0,039
qC3	0,735	-0,316	-0,234	0,435	-0,168
qC4	-0,476	0,241	0,737	-0,032	0,315
qC5	-0,706	0,666	0,153	-0,059	0,046
qC6	0,785	-0,581	-0,113	0,024	0,123
qO1	0,765	-0,568	0,139	-0,186	0,068
qO2	0,566	-0,102	0,744	0,121	-0,064
qC7	0,669	0,686	0,174	0,177	0,050
qC8	-0,687	-0,648	-0,164	-0,261	0,052
qN1	0,734	0,661	0,069	0,117	0,013
qC9	-0,624	-0,763	-0,027	-0,149	0,030
qC10	0,492	-0,532	-0,216	0,387	0,425
qO3	-0,107	0,964	-0,155	0,041	0,024
qN2	0,744	-0,426	0,165	-0,325	0,099
qC11	-0,744	0,116	-0,260	0,296	0,307
qC12	-0,616	-0,774	0,008	-0,129	0,029
qO4	0,837	0,341	-0,221	-0,319	0,090
qN3	0,695	0,660	-0,170	-0,181	0,045
qC13	-0,672	-0,485	0,183	0,398	-0,174

**Tabel 5.** Variabel laten model 1 dengan 5 komponen

Senya wa	Variabel laten				
	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>
1	3,145	1,175	-0,852	0,070	3,258
2	2,972	-1,038	-1,932	-0,337	-2,163
3	-0,728	0,937	-0,508	0,866	0,219
4	-0,723	0,913	-0,506	0,824	0,197
5	-0,749	0,918	-0,520	0,795	0,184
6	-0,022	0,815	-0,264	1,683	-1,465
7	-0,395	0,974	-0,371	-1,268	0,305
8	-0,109	0,945	0,361	1,338	0,078
9	-0,060	1,025	-0,410	-0,072	-1,453
10	-0,396	0,954	0,911	-0,954	0,327
11	0,711	1,004	1,414	-0,945	-1,504
12	-0,779	0,848	-0,221	-0,625	0,521
13	0,992	1,063	1,723	0,284	-1,388
14	-0,679	0,825	-0,328	-0,779	0,374
15	-0,979	0,769	-1,184	-1,115	0,029
16	-0,378	-1,036	-0,485	1,101	0,113
17	-0,388	-1,061	-0,143	1,231	0,275
18	-0,427	-0,969	-0,487	0,562	0,232
19	-0,023	-1,131	0,241	2,260	0,136
20	-0,112	-1,065	-0,437	-1,403	-0,238
21	-0,089	-0,938	-0,288	-0,548	-0,166
22	-0,050	-0,923	1,036	-0,829	0,192
23	0,248	-0,837	1,860	-0,908	0,094
24	-0,456	-1,109	-0,055	-0,303	0,522
25	0,616	-0,818	2,561	0,561	0,878
26	-0,470	-1,087	-0,135	-0,656	0,429
27	-0,671	-1,151	-0,980	-0,833	0,016

### Analisis Statistik Model Persamaan HKSA

Dalam analisis statistik HKSA digunakan pendekatan regresi komponen utama dengan nilai log IC<sub>50</sub> eksperimen sebagai variabel tidak bebas dan variabel laten sebagai variabel bebas. Uji model persamaan HKSA dilakukan dengan beberapa parameter statistik yaitu koefisien korelasi (r), *standard of error* (SE),  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , dan PRESS. Nilai parameter statistik semua model HKSA diperoleh dari hasil analisis. Pada tabel 6 dapat diamati nilai r untuk model 1-5 berturut-turut adalah 0,525, 0,718, 0,721, 0,719, dan 0,726,. Dari nilai r dapat diamati bahwa model 5 memiliki nilai korelasi antara variabel laten dengan data aktivitas antitumor senyawa turunan APIK yang terbaik jika dibandingkan dengan model lainnya. Namun nilai r hanya salah satu parameter statistik sehingga analisis masih perlu dilanjutkan dengan parameter statistik lainnya yaitu nilai SE,  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , dan PRESS. Nilai SE merupakan ukuran

keakuratan data, semakin besar nilai SE maka data yang diperoleh kurang akurat begitu pula sebaliknya.

**Tabel 6.** Parameter statistik persamaan HKSA untuk kelima model

Model	Variabel bebas	r	SE	$F_{hitung}/F_{tabel}$
1	x <sub>1</sub>	0,525	0,436	2,251
2	x <sub>1</sub> , x <sub>2</sub>	0,718	0,364	3,750
3	x <sub>1</sub> , x <sub>2</sub> , x <sub>3</sub>	0,721	0,370	2,738
4	x <sub>1</sub> , x <sub>2</sub> , x <sub>3</sub> , x <sub>4</sub>	0,719	0,380	2,085
5	x <sub>1</sub> , x <sub>2</sub> , x <sub>3</sub> , x <sub>4</sub> , x <sub>5</sub>	0,726	0,362	2,168

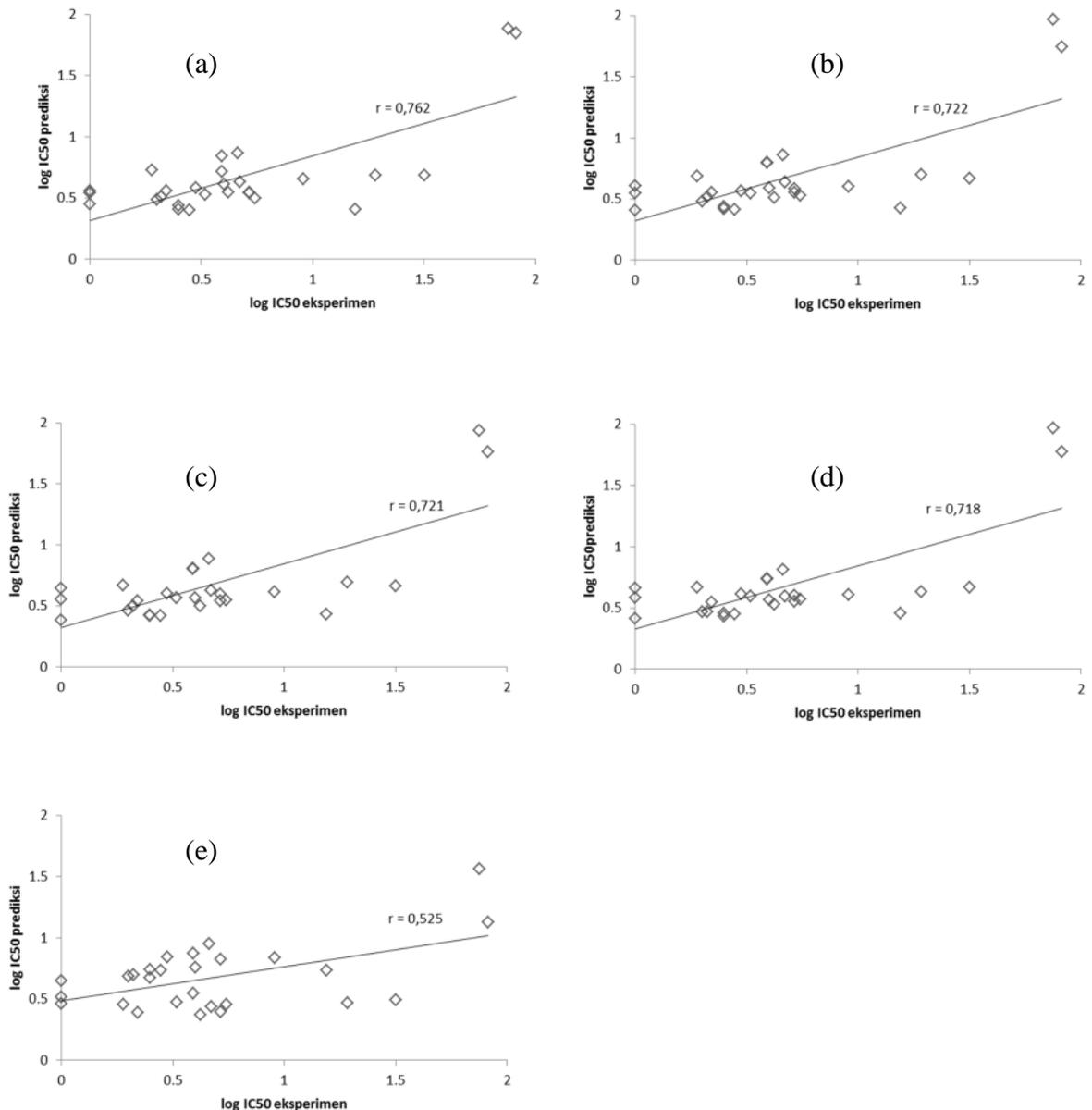
Dari Tabel 6 dapat diamati bahwa nilai SE untuk model 1-5 berturut-turut adalah 0,436, 0,364, 0,370, 0,380, dan 0,362. Dari nilai r dan SE untuk model 1-5, memberikan informasi bahwa model 5 memiliki korelasi antara variabel bebas dengan variabel tidak bebas dan tingkat keakuratan data yang

terbaik dibandingkan dengan model lainnya. Akan tetapi perbedaan nilai  $r$  dan SE khususnya untuk model 1-4 tidak terlalu signifikan sehingga analisis statistik dilanjutkan dengan parameter  $F_{hitung}/F_{tabel}$ . Semakin besar nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  maka data akan semakin signifikan, dalam tabel 5 dapat dilihat nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  untuk model 1-5 berturut-turut adalah 2,251, 3,750, 2,738, 2,085, dan 2,168. Mengingat nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  untuk kelima model semua lebih dari 1, maka diasumsikan semua model dapat diterima secara statistik pada tingkat kepercayaan 95%. Berdasarkan nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  model 2 memiliki tingkat signifikansi data relatif lebih baik dibandingkan dengan model lainnya. Dengan demikian analisis statistik dengan  $r$ , SE, dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$  belum cukup untuk menentukan model terbaik persamaan HKSA sehingga perlu dilakukan pengujian model untuk melihat korelasi

antara aktivitas antitumor prediksi dengan aktivitas antitumor eksperimen.

### Pengujian Model Persamaan HKSA

Pengujian model persamaan HKSA dilakukan dengan menggunakan parameter *Predictive Residual Sum of Square* (PRESS). Model persamaan terbaik dipilih apabila memiliki nilai PRESS yang kecil (Leach, 2001). Hasil perhitungan nilai PRESS untuk model 1-5 berturut-turut adalah 4,758, 3,186, 3,159, 3,150, dan 3,108,. Dengan demikian berdasarkan tinjauan statistik dan uji PRESS, model 5 lebih sesuai untuk digunakan sebagai model untuk menentukan persamaan terbaik HKSA senyawa antitumor dari turunan APIK.



**Gambar 2.** Hubungan antara aktivitas antitumor prediksi dan eksperimen (a) model 5, (b) model 4, (c) model 3, (d) model 2, dan (e) model 1

Grafik hubungan antara aktivitas antitumor prediksi ( $\log IC_{50}$  prediksi) dengan aktivitas antitumor eksperimen ( $\log IC_{50}$  eksperimen) disajikan pada gambar 2. Dari gambar 2 dapat dilihat bahwa nilai koefisien korelasi ( $r$ ) untuk model 1-5 berturut-turut adalah 0,525, 0,718, 0,721, 0,722, dan 0,726,. Nilai koefisien korelasi untuk model 1 yang lebih besar daripada model lainnya sehingga model 1 memberikan korelasi yang lebih baik antara aktivitas antitumor prediksi dengan aktivitas antitumor eksperimen dibandingkan dengan model lainnya.

### Penentuan Persamaan HKSA

Hasil regresi komponen utama menghasilkan 5 model persamaan sebagai kandidat persamaan terbaik HKSA antitumor senyawa turunan APIK. Kelima model persamaan tersebut adalah

$$\text{Model 1 : } \log IC_{50} = 0.671 + 0.264.x_1$$

$$\text{Model 2 : } \log IC_{50} = 0.671 + 0.361.x_1 - 0.014.x_2$$

$$\text{Model 3 : } \log IC_{50} = 0.671 + 0.358.x_1 - 0.009.x_2 + 0.059.x_3$$

$$\text{Model 4 : } \log IC_{50} = 0.671 - 0.018.x_1 + 0.339.x_2 + 0.086.x_3 + 0.095.x_4$$

$$\text{Model 5 : } \log IC_{50} = 0,671 - 0,041.x_1 + 0,232.x_2 + 0,270.x_3 - 0,087.x_4 + 0,105.x_5$$

Berdasarkan analisis statistik dengan menggunakan parameter  $r$ ,  $SE$ ,  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , dan  $PRESS$  didapatkan bahwa model 5 merupakan model terbaik persamaan HKSA.

Secara umum, aktivitas antitumor senyawa turunan APIK dikarenakan memiliki sisi aktif struktur kuinon yang dapat melakukan inhibisi pada DNA topoisomerase II (Martinez & Garcia, 2005). Senyawa-senyawa antitumor kuinoid akan mengalami reduksi enzimatis menjadi radikal semikuinon atau hidrokuinon. Selanjutnya pada kondisi aerob radikal semikuinon dapat memberikan kelebihan elektronnya pada atom oksigen menghasilkan kuinon induk dan radikal superoksida. Radikal semikuinon dan radikal superoksida dapat menghasilkan radikal hidroksil yang dapat merusak rantai DNA (Gutierrez, 2000).

Apabila dilihat pada struktur senyawa ini maka terdapat empat gugus karbonil yang cukup berperan aktif untuk berinteraksi dengan reseptor. Selain itu juga ada atom nitrogen pada cincin B yang juga merupakan situs aktif senyawa. Sebenarnya terdapat dua atom nitrogen pada cincin C, namun keberadaannya relatif terhalang oleh gugus metil yang diikatnya. Keberadaan gugus metil yang mensubstitusi pada R1 akan menyebabkan induksi ke arah atom N tersebut. Efek yang terjadi adalah kenaikan aktivitas antitumor untuk senyawa dengan R1 = metil dibandingkan dengan senyawa dengan R1 = H. Pada

persamaan HKSA yang dipelajari di sini tidak cukup terlihat karena variabel sudah tertransformasi menjadi variabel laten. Keberadaan gugus R2 yang umumnya berbentuk siklo memberikan efek hidrofilitas yang relatif tinggi. Namun efek ini tidak ikut dipelajari pada kajian HKSA yang berbasis struktur elektronik ini. Meskipun demikian secara elektronik terdapat efek induksi elektron yang khususnya sedikit berpengaruh pada dua gugus karbonil yang terdapat pada cincin A. Analisis HKSA secara lebih komprehensif dengan melibatkan deskriptor lipofilitas dan sterik akan dilaporkan pada publikasi selanjutnya.

### KESIMPULAN

Muatan bersih atom hasil perhitungan mekanika kuantum semiempirik AM1 dari satu seri senyawa turunan APIK telah dapat digunakan sebagai deskriptor untuk mendapatkan persamaan terbaik HKSA terhadap aktivitas senyawa tersebut melawan sel tumor AGS. Dengan menggunakan regresi komponen utama diperoleh persamaan terbaik HKSA senyawa antitumor turunan APIK adalah

$$\log IC_{50} = 0,671 - 0,041.x_1 + 0,232.x_2 + 0,270.x_3 - 0,087.x_4 + 0,105.x_5.$$

Dengan jumlah senyawa analisis adalah 27, koefisien regresi ( $r$ ) = 0,762,  $SE$  = 0,362, dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$  = 2,168.

### DAFTAR PUSTAKA

- Florea, A.M., & Büsselberg, D. 2011. Cisplatin as An Antitumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity. Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers*. 3: 1351-1371.
- Gutierrez, P.L. 2000. The Metabolism of Quinone Containing Alkylating Agents: Free Radical Production and Measurement. *Front. Biosci*. 5: 629-638.
- Kuzmanović, S.O.P., Barna, D.J., & Cvetković, D.D. 2008. Quantitative Structure-Activity Relationships to Predict Antibacterial Effect of Some Benzimidazole Derivatives. *Acta Periodica Technologica*. 39: 181-191.
- Leach, R.A. 2001. *Molecular Modelling Principles and Application*. Second Edition. Pearson Education Limited. Chichester.
- Luo, Z.H., He, S.Y., Chen, B.Q., Shi, Y.P., Liu, Y.M., Li, C.W., & Wang, Q.S. 2012. Synthesis and In Vitro Antitumor Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on Benzisoselenazolone. *Chem. Pharm. Bull.* 60(7): 887-891.
- Martinez, R. & Garcia, L.C. 2005. The Search of DNA-intercalators as Antitumoral Drugs: What It

- Worked and What did not Work. *Curr. Med. Chem.*, 12: 127-151.
- Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. 2001. Estimating the World Cancer Burden. *Int. J. Cancer.* 94: 153-156.
- Soni, B., Ranawar, M.S., Bhandari, A., & Sharma, R. 2012. Synthesis and Invitro Antitumor Activity of Benzimidazole Derivates. *Int. J. Drug Res. Tech.* 2(7): 479-485.
- Vasquez, D., Rodriguez, J.A., Theoduloz, C., Calderon, P.B., & Valderrama, J.A. 2010. Studies on Quinones. Part 46. Synthesis and In Vitro Antitumor Evaluation of Aminopyrimidoisoquinolinequinones. *Europ. J. Med. Chem.* 45: 5234-5242.
- Vasquez, D., Verrax, J., Valderrama, J.A., & Calderon, P.B. 2011. Aminopyrimidoisoquinolinequinone (APIQ) Redox Cycling is Potentiated By Ascorbate and Induces Oxidative Stress Leading to Necrotic-Like Cancer Cell Death. *Invest New Drugs.* DOI: 10.1007/s10637-011-9661-1.
- Werfette, P.R.M., Armunanto, R., & Tahir, I. 2008. Quantitative Electronic Structure-Activity Relationship of Antimalarial Compound of Artemisinin Derivates Using Principal Component Regression Approach, *Indo. J. Chem.* 8(3): 404-410.
- Yuliana, Pranowo, H.D., Jumina, & Tahir, I. 2004. Quantitative Electronic Structure-Activity Relationships Analysis Antimutagenic Benzalacetone Derivatives By Principal Component Regression Approach, *Indo. J. Chem.* 4(1): 68-75.
- Young, D.C. 2001. *Computational Chemistry*. John Willey & Sons. New York.

**Tabel 2.** Data deskriptor elektronik dan lipofilik turunan APIK

senyawa	qC <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qC <sub>6</sub>	qO <sub>1</sub>	qO <sub>2</sub>	qC <sub>7</sub>	qC <sub>8</sub>	qN <sub>1</sub>	qC <sub>9</sub>	qC <sub>10</sub>	qO <sub>3</sub>	qN <sub>2</sub>	qC <sub>11</sub>	qC <sub>12</sub>	qO <sub>4</sub>	qN <sub>3</sub>	qC <sub>13</sub>
1	0.275	0.033	-0.238	0.298	-0.166	-0.154	-0.209	-0.268	-0.202	0.190	-0.183	0.047	0.385	-0.301	-0.316	-0.075	0.405	-0.343	-0.252	-0.073
2	0.276	0.033	-0.240	0.298	-0.168	-0.210	-0.210	-0.273	-0.210	0.199	-0.199	0.120	0.367	-0.306	-0.316	-0.075	0.406	-0.345	-0.254	-0.072
3	0.301	0.047	-0.244	0.305	0.066	-0.305	-0.235	-0.282	-0.204	0.193	-0.188	0.050	0.365	-0.290	-0.318	-0.074	0.405	-0.345	-0.252	-0.073
4	0.302	0.047	-0.244	0.305	0.061	-0.306	-0.236	-0.282	-0.204	0.193	-0.188	0.050	0.365	-0.291	-0.318	-0.074	0.405	-0.345	-0.252	-0.073
5	0.302	0.047	-0.244	0.305	0.062	-0.308	-0.237	-0.282	-0.204	0.193	-0.188	0.050	0.365	-0.291	-0.318	-0.074	0.405	-0.345	-0.252	-0.073
6	0.300	0.047	-0.245	0.305	0.060	-0.300	-0.232	-0.281	-0.204	0.194	-0.188	0.051	0.365	-0.291	-0.317	-0.075	0.405	-0.344	-0.252	-0.073
7	0.301	0.045	-0.242	0.306	0.051	-0.299	-0.235	-0.275	-0.204	0.191	-0.188	0.048	0.366	-0.291	-0.318	-0.074	0.405	-0.346	-0.253	-0.072
8	0.301	0.046	-0.244	0.306	0.058	-0.299	-0.232	-0.275	-0.204	0.193	-0.187	0.050	0.365	-0.292	-0.317	-0.074	0.405	-0.344	-0.252	-0.073
9	0.302	0.045	-0.243	0.306	0.055	-0.298	-0.235	-0.275	-0.204	0.193	-0.187	0.049	0.365	-0.292	-0.318	-0.075	0.405	-0.345	-0.252	-0.073
10	0.303	0.044	-0.244	0.310	0.067	-0.311	-0.235	-0.274	-0.202	0.191	-0.188	0.048	0.365	-0.292	-0.318	-0.074	0.405	-0.347	-0.253	-0.072
11	0.301	0.041	-0.244	0.310	0.060	-0.298	-0.230	-0.266	-0.202	0.190	-0.187	0.046	0.365	-0.294	-0.317	-0.075	0.405	-0.346	-0.253	-0.072
12	0.303	0.047	-0.243	0.308	0.052	-0.316	-0.240	-0.281	-0.204	0.192	-0.189	0.049	0.366	-0.291	-0.318	-0.074	0.405	-0.346	-0.253	-0.072
13	0.299	0.041	-0.244	0.311	0.042	-0.292	-0.227	-0.264	-0.203	0.191	-0.186	0.047	0.365	-0.296	-0.317	-0.075	0.405	-0.345	-0.252	-0.073
14	0.302	0.046	-0.243	0.307	0.052	-0.316	-0.240	-0.280	-0.204	0.192	-0.189	0.049	0.366	-0.292	-0.318	-0.074	0.405	-0.346	-0.253	-0.072
15	0.303	0.047	-0.243	0.303	0.070	-0.327	-0.243	-0.283	-0.204	0.192	-0.189	0.049	0.366	-0.292	-0.318	-0.074	0.405	-0.347	-0.253	-0.072
16	0.301	0.046	-0.245	0.305	0.053	-0.298	-0.234	-0.285	-0.211	0.202	-0.203	0.122	0.367	-0.296	-0.318	-0.074	0.406	-0.347	-0.254	-0.072
17	0.302	0.046	-0.245	0.307	0.049	-0.300	-0.235	-0.285	-0.211	0.203	-0.203	0.123	0.367	-0.296	-0.318	-0.074	0.406	-0.347	-0.254	-0.072
18	0.302	0.046	-0.244	0.306	0.049	-0.301	-0.236	-0.285	-0.210	0.202	-0.203	0.122	0.367	-0.296	-0.318	-0.074	0.406	-0.348	-0.254	-0.072
19	0.301	0.046	-0.246	0.306	0.048	-0.293	-0.231	-0.284	-0.211	0.203	-0.203	0.123	0.367	-0.296	-0.317	-0.074	0.406	-0.346	-0.254	-0.072
20	0.303	0.044	-0.243	0.305	0.048	-0.298	-0.235	-0.276	-0.211	0.201	-0.204	0.121	0.367	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.349	-0.255	-0.071
21	0.303	0.044	-0.243	0.305	0.052	-0.302	-0.236	-0.275	-0.211	0.201	-0.203	0.121	0.367	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.348	-0.255	-0.072
22	0.303	0.043	-0.245	0.310	0.059	-0.306	-0.234	-0.275	-0.209	0.200	-0.201	0.118	0.367	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.349	-0.255	-0.071
23	0.303	0.041	-0.246	0.311	0.060	-0.304	-0.231	-0.268	-0.209	0.199	-0.200	0.116	0.367	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.349	-0.255	-0.071
24	0.303	0.046	-0.244	0.309	0.044	-0.311	-0.239	-0.285	-0.211	0.201	-0.203	0.121	0.368	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.348	-0.255	-0.071
25	0.301	0.041	-0.244	0.317	0.041	-0.302	-0.231	-0.275	-0.208	0.199	-0.200	0.119	0.367	-0.300	-0.317	-0.074	0.406	-0.348	-0.255	-0.072
26	0.303	0.046	-0.244	0.308	0.046	-0.313	-0.239	-0.284	-0.210	0.201	-0.203	0.121	0.368	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.349	-0.255	-0.071
27	0.303	0.046	-0.244	0.304	0.063	-0.323	-0.242	-0.286	-0.211	0.201	-0.203	0.121	0.368	-0.297	-0.318	-0.074	0.406	-0.349	-0.255	-0.071

Catatan : q adalah muatan atom bersih dalam satuan coulomb