

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:

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

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

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:

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

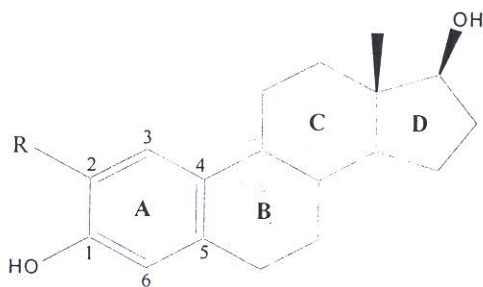
Keywords : QSAR, drug design, anticancer, estradiol

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

