

## PENDEKATAN QSAR DALAM PEMODELAN SENYAWA TURUNAN ASAM KARBAMAT SEBAGAI ANTI KANKER DENGAN METODE PARAMETERIZATION MODEL 3

Onny Indriani <sup>1)</sup> Gerry Nugraha <sup>2)</sup> Maimum <sup>3)</sup>

Email: farmasi.aisyiyah@gmail.com

Stikes 'Aisyiyah Palembang

Received: January 2018 | Revised: February 2018 | Accepted: February 2018

### ABSTRAK

Telah diteliti hubungan struktur dengan aktivitas senyawa turunan asam karbamat berdasarkan model QSAR, data aktivitas diperoleh dari literatur. Perhitungan deskriptor elektronik, polaritas, dan pemodelan persamaan struktur senyawa turunan asam karbamat dilakukan dengan metode semiempiris Parameterization Model 3 (PM3). Analisis QSAR dilakukan dengan regresi multilinier untuk memperoleh persamaan QSAR terbaik, persamaan tersebut adalah:

$$\text{Log } 1/IC_{50} = -24,259 + 0.129 (\text{LogP}) + 0.439 (\text{dipole}) - 23.615 (qC16) + 92.833 (qC17) + 83.519 (qN29) - 35.323 (qO31) - 33.963 (qO32).$$

( $n = 13$ ,  $R = 0,940$ ,  $R^2 = 0.883$ ,  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1.1038026$ ,  $\text{PRESS} = 0,7799634$ ,  $\text{SD} = 0.134815$ ).

Berdasarkan model diatas, dapat dilakukan penelitian lanjut untuk merancang senyawa baru dengan aktivitas inhibitor yang lebih tinggi terhadap kanker. Senyawa tersebut nantinya dapat direkomendasikan untuk disintesis di laboratorium sebagai senyawa anti kanker baru.

**Kata Kunci:** anti kanker; QSAR; semi empiris; PM3.

### ABSTRACT

Quantitative Structure Activity Relationship compounds of carbamate acid derivative based on QSAR model have been investigated, activities obtained from the literature. Calculation descriptors and modeling structure of carbamate acid derivative compounds have done by Parameterization Model 3 (PM3) method. QSAR analysis has performed by linier multiple regression method to get the best QSAR model, the best model is:

$$\text{Log } 1/IC_{50} = -24,259 + 0.129 (\text{LogP}) + 0.439 (\text{dipole}) - 23.615 (qC16) + 92.833 (qC17) + 83.519 (qN29) - 35.323 (qO31) - 33.963 (qO32).$$

( $n = 13$ ,  $R = 0,940$ ,  $R^2 = 0.883$ ,  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1.1038026$ ,  $\text{PRESS} = 0,7799634$ ,  $\text{SD} = 0.134815$ ).

Based on the above model, further research can be done to design new compounds with higher inhibitor activity against cancer. These compounds can later be recommended to be synthesized in the laboratory as new anti-cancer compounds.

**Keywords:** anti cancer; QSAR; semi empirical; PM3.

## **A. PENDAHULUAN**

Kimia komputasi menghubungkan data prediksi secara teoritis dengan data hasil eksperimen di laboratorium, hubungan struktur dan sifat yang digambarkan sebagai aktivitas biologis dikenal dengan *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR). Pemodelan untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik dilakukan menggunakan penalaran yang rasional dan semaksimal mungkin mengurangi faktor coba-coba.

Penerapan kimia komputasi salah satunya dapat dilakukan dalam bidang farmasi yaitu pada desain obat baru, suatu proses interaksi yang dimulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi yang terpenting dan diakhiri dengan langkah optimasi struktur. Hipotesis desain obat biasanya didasarkan pada pengujian kemiripan struktural dan perbedaan antara molekul aktif dan tidak aktif.

Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitas obat menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemanfaatan obat, oleh karena itu dikembangkanlah pendekatan teoritis yang dapat menghitung secara

kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologi terhadap perubahan struktur senyawa yang dikenal dengan QSAR.

Penyakit kanker sampai saat ini menjadi salah satu penyakit yang banyak menyebabkan kematian, oleh karena itu penanganan yang dilakukan untuk memberantas penyakit ini perlu untuk ditingkatkan, salah satunya dengan mencari alternatif lain dari jenis obat yang sudah digunakan dengan aktivitas yang lebih baik lagi. Kanker merupakan pembentukan jaringan ganas dari sel tubuh yang pertumbuhannya diatur sendiri (Ketzung, 1997). Turunan asam karbamat mempunyai aktivitas anti kanker yang cukup baik, penelitian ini mencoba untuk mempelajari salah satu aspek dalam perancangan obat anti kanker dengan pendekatan kimia komputasi melalui analisis QSAR.

Perhitungan pemodelan pada penelitian ini berdasarkan teori kimia kuantum menggunakan metode semi empiris PM3, senyawa yang digunakan sebagai bahan kajian adalah senyawa turunan asam karbamat.

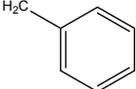
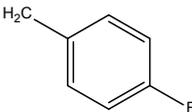
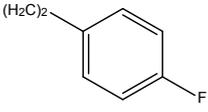
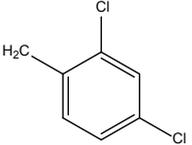
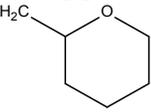
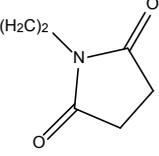
## **B. METODE DAN BAHAN PENELITIAN**

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental komputasi.

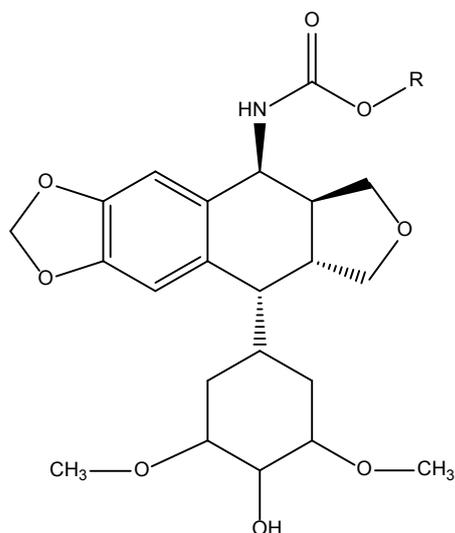
Langkah pertama adalah membuat rancang bangun struktur asam karbamat bersama 13 turunannya dalam bentuk 2D dengan program Hyperchem, kemudian dirubah menjadi 3D sehingga menyerupai bentuk struktur yang sebenarnya. Selanjutnya melakukan optimasi geometri dengan metode semi empiris PM3

sampai diperoleh konformasi struktur paling stabil. Tahapan terakhir adalah melakukan analisis QSAR menggunakan program SPSS dengan metode *backward* dan *enter* untuk mendapatkan hubungan matematis antara deskriptor dengan aktivitas senyawa.

Tabel 1 Data Aktivitas Inhibitor IC<sub>50</sub>/μM Eksperimen Dari Senyawa Asam Karbamat yang Tersubstitusi, (Duca, 2004).

Nomor	Struktur Senyawa	IC <sub>50</sub> /μM	Nomor	Struktur Senyawa	IC <sub>50</sub> /μM
1	-CH <sub>3</sub>	0.18	10		0.27
2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.14			
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	0.23	11		0.36
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	0.15			
5	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	0.11	12		0.39
6	-CH <sub>2</sub> C≡CH	0.09			
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0.14	13		0.57
8		0.14			
9		0.44			

Bahan yang digunakan adalah data set aktivitas senyawa turunan asam karbamat yang didapatkan dari hasil sintesis eksperimental laboratorium. Senyawa induk yang dipakai berupa senyawa turunan asam karbamat



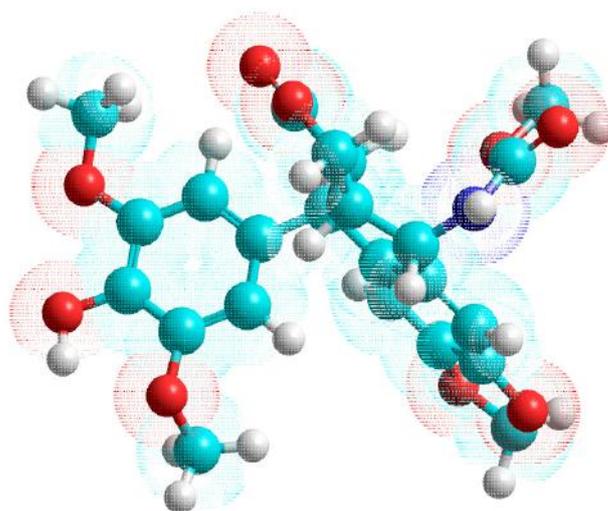
Gambar 1. Struktur induk senyawa senyawa turunan asam karbamat (4- $\beta$ -amino-4'-*O*-dimetilepodopilotoksin), (Duca, 2004)

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, hardware Elitebook Workstation dengan spesifikasi Processor Intel® Core™ i7-3720QM, RAM 32Gb, VGA 18368Mb, Hardisk Samsung SSD pro 256Gb dan Seagate SSHD 2Tb. Sementara itu, untuk software yang digunakan berupa Windows 10 Pro Geniune, Microsoft Excel 2016 Geniune, Hyperchem™

for windows evaluation version, dan IBM® SPSS© Statistics evaluation version.

### C. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Senyawa turunan metal karbamat dioptimasi menggunakan metode semi empiris PM3, metode ini merupakan metode perbaikan serta pengembangan dari metode CNDO dan MNDO, (Leach, 2001). Metode semi empiris sendiri menghitung system senyawa pada tingkatan elektron dengan menggunakan data percobaan sebagai parameter dalam proses perhitungannya, (Jensen, 2007).



Gambar 2. Stuktur senyawa turunan asam Karbamat hasil optimasi geometri Menggunakan metode PM3

Hubungan antara aktivitas biologi dengan beberapa parameter kimia fisik dapat dilakukan dengan perhitungan multilinier, (Siswandono, 1998) Analisis diawali dengan pemisahan data menjadi 10 senyawa *fitting* dan 3 senyawa uji dari turunan asam karbamat dengan metode *leave one out*, (Nugraha, 2011).

Analisis regresi metode *backward* menghasilkan 3 model persamaan, semua model dikaji lebih lanjut menggunakan kriteria statistik untuk mendapatkan satu persamaan yang akan digunakan dalam memperoleh persamaan QSAR terbaik. Menurut Kubinyi<sup>7)</sup>, parameter-parameter seperti R, R<sup>2</sup>, F, dan SD dapat digunakan sebagai parameter penentu untuk pengambilan keputusan pada analisis regresi multilinier.

Tabel 2. Model persamaan QSAR turunan Asam karbamat hasil regresi multilinier metode backward terhadap 10 senyawa

Model	Variabel	R	R <sup>2</sup>	SD	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>
1	LogP, dipole, qC16, qC17, qN29, qC30, qO31, qO32	0.999	0.984	0.028	0.296

2	LogP, dipole, qC16, qC17, qN29, qO31, qO32	0.999	0.991	0.022	7.045
3	LogP, dipole, qC16, qC17, qO31, qO32	0.997	0.982	0.030	9.099
		<hr/>			
		35.798(qO31) – 30.249 (qO32).			
		<hr/>			

Berdasarkan data yang diperoleh, maka persamaan yang digunakan adalah model 2 karena memiliki nilai R tertinggi mendekati satu dan SD paling kecil dan nilai Fhitung/Ftabel nya lebih dari 1,4 yang berarti memiliki tingkat kepercayaan lebih dari 95%.

Selanjutnya dilakukan pengujian model persamaan dengan parameter statistik yang lain yaitu PRESS (*Prediction Residual Sum of Squares*) untuk melihat kemampuan prediksi dari model persamaan yang dihasilkan. Pengujian dilakukan pada model 2 dan 3, model 1 tidak diikutsertakan karena terdapat satu parameter yang tidak terpenuhi yakni nilai Fhitung/Ftabel yang kurang dari 1,4. Persamaan dianggap baik apabila memiliki nilai PRESS yang kecil, (Kubinyi, 1993).

Tabel 3. Nilai PRESS persamaan model terpilih.

Model	Nilai PRESS
1	0.779634
2	1.042796

Tabel 3 menunjukkan bahwa model nomor 2 memiliki nilai PRESS paling kecil sehingga ditentukanlah bahwa persamaan terpilih adalah persamaan model nomor 2, yaitu:  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 7.024 - 0.160(\text{LogP}) - 0.386(\text{dipole}) + 29.118(\text{qC16}) + 202.008(\text{qC17}) - 29.490(\text{qN29}) + 35.798(\text{qO31}) - 30.249(\text{qO32})$ .

Senyawa yang digunakan sebanyak 10 senyawa, dengan  $R=0.999$ ,  $R^2=0.991$ ,  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 7.0457$ , dan  $SD=0.0221$

Nilai perbandingan  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  eksperimen dan  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  prediksi pada senyawa uji dapat dilihat dalam tabel 4.

Tabel 4. Nilai  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  eksperimen dan  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  Prediksi.

Nomor	$\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ eksprmn	$\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ prediksi		
		Model 1	Model 2	Model 3
9	0.44	-1.9078	-1.7740	-1.2412
11	0.36	0.7864	0.7865	0.7625
12	0.39	1.7445	0.7674	1.5215
PRESS		0.6048	0.7799	1.0427

Penentuan persamaan terbaik dari model 2 dilakukan dengan perhitungan SPSS menggunakan metode enter. Variabel bebas dari model 2 yaitu (LogP), (dipole), (qC16), (qC17), (qN29), (qO31) dan (qO32). Dari hasil perhitungan didapatkan persamaan akhir yaitu:

$$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = -24,259 + 0.129(\text{LogP}) + 0.439(\text{dipole}) - 23.615(\text{qC16}) + 92.833(\text{qC17}) + 83.519(\text{qN29}) - 35.323(\text{qO31}) - 33.963(\text{qO32})$$

Senyawa yang digunakan sebanyak 13 senyawa, dengan  $R=0.940$ ,  $R^2=0.883$ ,  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1.1038026$ ,  $\text{PRESS} = 0,7799634$ ,  $SD = 0.134815$ .

#### D. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Muatan bersih atom pada senyawa turunan asam karbamat, koefisien partisi n-oktanol/air dan momen dipol hasil perhitungan dengan metode semi empiris PM3 dapat digunakan untuk memprediksi hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas anti kanker dari senyawa turunan asam karbamat.

2. Persamaan QSAR terbaik dari senyawa turunan asam karbamat adalah:  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = -24,259 + 0.129 (\text{LogP}) + 0.439 (\text{dipole}) - 23.615 (\text{qC16}) + 92.833 (\text{qC17}) + 83.519 (\text{qN29}) - 35.323 (\text{qO31}) - 33.963 (\text{qO32})$ . Senyawa yang digunakan sebanyak 13 senyawa, dengan  $R = 0,940$ ,  $R^2 = 0.883$ ,  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 1.1038026$ ,  $\text{PRESS} = 0,7799634$ ,  $\text{SD} = 0.134815$ .

#### E. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mendapatkan senyawa prediksi menggunakan persamaan QSAR terbaik dari penelitian ini.
2. Perlu dilakukan pengembangan obat baru sampai pada tahap sintesis dan uji aktivitas berdasarkan senyawa yang telah diprediksikan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ketzung, B. G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. EGC. Jakarta.
- Duca, M. 2004. *Novel Carbamate Derivatives of 4-β-Amino-4'-O-dimethyle-4-Desoxypodophyllotoxin as Inhibitors of Topoisomerase II: Synthesis and Biological Evaluation*. (on-line). <http://www.rsc.org/obc>. Diakses pada 6 Januari 2017. Jam 00.01 WIB.
- Leach, A. R. 2001. *Molecular Modelling Principles and Application 2<sup>nd</sup> Edition*. Longman. Singapore.
- Jensen, F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Canada.
- Siswandono dan Soekardjo, B. 1998. *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Nugraha, G. 2011. *Pemodelan dan Analisis QSAR Senyawa Turunan Aminosulfenil Metilkarbamat Sebagai Insektisida Menggunakan Metode Semi Empiris Austin Model 1*. Tesis. Jurusan Kimia FMIPA UGM. Yogyakarta.
- Kubinyi, H. 1993. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.