

## Studi Aktivitas Antiprostas Turunan Indolylioxazoline Menggunakan Metode Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)

Jafar La Kilo<sup>1\*</sup>, Akram La Kilo<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi Kimia, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jend. Sudirman No.6, Kota Gorontalo, 96128

### ABSTRAK

Telah dilakukan studi Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas 13 senyawa turunan Indolylioxazoline sebagai antiprostas menggunakan metode regresi linear berganda (MLR). Optimasi geometri dan perhitungan geometri molekul menggunakan metode mekanika molekuler (MM+). Persamaan HKSA terbaik yang diperoleh dari hasil analisis regresi linear berganda adalah  $\log IC_{50\text{ Pred}} = 30,877 - 71,847 \times qC10 + 165,070 \times qC11 + 70,106 \times qC13$  dengan deskriptor paling berpengaruh terhadap aktivitas antiprostas, qC10, qC11 dan qC13.

**Kata Kunci:** Antiprostas; Indolylioxazoline; HKSA

### ABSTRACT

*Quantitative Structure-Activity relationship study of 13 Indolylioxazoline analogues as antiprostas agent using multiple linear regression (MLR) has been done. Geometri optimization of Indolylioxazoline analogues using molecular mechanics (MM+) method. The best QSAR model from regression analysis is  $\log IC_{50\text{ Pred}} = 30,877 - 71,847 \times qC10 + 165,070 \times qC11 + 70,106 \times qC13$  with most influents descriptor to antiprostas activity are qC10, qC11 dan qC13.*

**Keywords:** Antiprostas; Indolylioxazoline; QSAR

Received: 24-09-2019, Accepted: 30-09-2019, Online: 30-09-2019

### PENDAHULUAN

Secara global, sepanjang tahun 2018 diperkirakan kasus kanker meningkat menjadi 18,1 juta kasus dari tahun sebelumnya dan terjadi 9,6 juta kasus kematian akibat kanker. Satu dari lima pria dan satu dari enam wanita di seluruh dunia mengidap kanker semasa hidupnya (WHO, 2018).

Salah satu jenis kanker yang berbahaya adalah kanker prostat. Kanker prostat melampaui kanker paru sebagai kanker yang paling umum terjadi pada pria. Diperkirakan terjadi 1.276.106 kasus baru yang didiagnosis menderita kanker prostat dan 358.989 kasus kematian sepanjang tahun 2018 (Siegel, Miller, & Jemal, 2019). Berdasarkan data statistik Globocan 2018, kanker prostat menempati urutan ketiga yang umum terjadi pada pria Indonesia. Sepanjang tahun tersebut terdapat 11361 kasus, 5007 diantaranya meninggal dunia. (WHO.Globocan, 2019). Perlu dilakukan tindakan untuk menekan angka kejadian prostat pada pria. Salah satu cara adalah dengan mengembangkan obat baru.

Telah dilakukan sejumlah studi pengembangan senyawa organik sebagai obat anti kanker prostat. Diantara senyawa organik tersebut adalah senyawa turunan pyridine (Shi et al., 2018), turunan quinoline (Li et al., 2016), turunan silibinin (Vue et al., 2016). Chaitanya et al (2018) melaporkan sejumlah seri senyawa turunan indolylioxazoline memiliki kemampuan melawan virus penyebab kanker prostat.

---

\*Corresponding author:  
jafar.chem@ung.ac.id

Pengembangan molekul obat baru dapat dilakukan dengan bantuan komputer (pemodelan molekul). Penggunaan komputer dalam pengembangan molekul obat memiliki beberapa keunggulan, yakni dapat menghemat waktu penelitian, mengurangi biaya, mereduksi kesalahan eksperimen di laboratorium, mengurangi penggunaan hewan uji dan menjaga kelestarian lingkungan dari berbagai limbah bahan kimia (Kilo & Kilo, 2019). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) adalah salah satu metode komputasi yang banyak digunakan dalam pengembangan molekul obat anti prostat baru.

Abdullahi et al (2019) telah melakukan kajian HKSA dengan metode *Density Functional Theory* (DFT) terhadap sejumlah senyawa turunan C14-urea-Tetrandrine yang berpotensi sebagai anti prostat. Kovačević et al (2016) mendesain obat baru yang berpotensi sebagai anti prostat dari turunan D-homo lactone dan D-seco andrestane melalui pendekatan HKSA, analisis statistik yang digunakan adalah jaringan saraf tiruan dan analisis komponen utama. Telah dilakukan juga kajian HKSA terhadap 35 senyawa inhibitor  $17\beta$ -HSD3 sebagai antiprostas, metode kuantum yang digunakan dalam pemodelan molekul adalah semi-empirik AM1 (Pourbasheer et al., 2017).

Dalam penelitian ini, telah dilakukan kajian HKSA terhadap 13 senyawa turunan indolyloxazoline yang berpotensi sebagai antiprostas. Metode statistik yang digunakan adalah regresi linear berganda (MLR). Pemodelan molekul menggunakan metode mekanika molekuler (MM+).

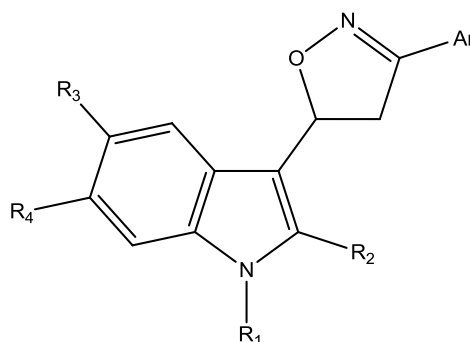
## METODE PENELITIAN

### Peralatan Komputasi

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa computer personal dengan spesifikasi Intel® atom CPU D510 1.66 GHz; RAM 1.00 GB. Optimasi geometri molekul menggunakan program ChemDraw Ultra 12.0. Analisis statistic menggunakan BM SPSS Statistics 22.

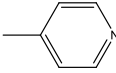
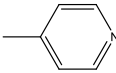
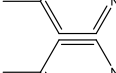
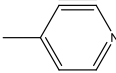
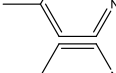
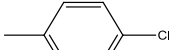
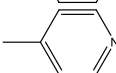

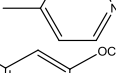

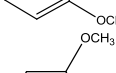
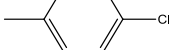
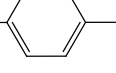
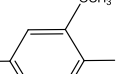
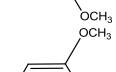
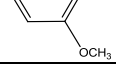

### Bahan Kajian

Senyawa turunan indolyloxazoline sebanyak 13 (tabel 1) yang disertai dengan nilai aktivitas ( $IC_{50}$ ) (Chaitanya et al., 2018) sebagai anti kanker prostat (table 1). Turunan indolyloxazoline dibagi menjadi dua kelompok data, yaitu senyawa training (9 senyawa) untuk menghasilkan model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan senyawa uji (4 senyawa) untuk validasi model HKSA.



Gambar 1. Struktur Induk Turunan Indolyloxazoline

Tabel 1. Senyawa Turunan Indolylixoxazoline

Senyawa	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Ar	IC <sub>50</sub>	Log IC <sub>50</sub>
6a	H	H	H	H		> 100	> 2.00
6b	H	H	OCH <sub>3</sub>	H		> 100	> 2.00
6c	H	H	H	OCH <sub>3</sub>		10.45	1.019
6d	H	H	H	F		12.9	1.112
6e	H	CH <sub>3</sub>	H	H		21.2	1.326
6f		H	H	H		25.69	1.410
6g		H	OCH <sub>3</sub>	H		55.21	1.742
6h		H	H	OCH <sub>3</sub>		95.1	1.978
6i		CH <sub>3</sub>	H	H		11.2	1.049
6j	H	H	H	H		>100	>2.00
6k	H	H	H	H		70.14	1.846
6l	H	H	H	H		15.5	1.1903
6m	H	H	OCH <sub>3</sub>	H		42.58	1.6292

## Prosedur

### Optimasi Geometri dan Perhitungan Deskriptor

Deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah muatan atom bersih (q). Deskriptor elektronik (muatan atom bersih) didapat dari hasil optimasi geometri molekul menggunakan metode mekanika molekular (MM+) pada program ChemDraw Ultra 12.0.

### Penyusunan dan Validasi Model

Senyawa antiprostas yang digunakan dalam penelitian ini, dibagi secara random menjadi dua kelompok data yaitu *training set* dan *test set* (huruf tebal, tabel 1). Senyawa *training set* dianalisis menggunakan regresi linear berganda dengan metode *backward* yang dijalankan pada program IBM SPSS Statistics 22 untuk mendapatkan beberapa model hubungan antara log IC<sub>50</sub> dengan deskriptor muatan atom bersih. Hasil analisis regresi linear berganda divalidasi untuk mendapatkan model terbaik. Model yang dipilih didasarkan pada nilai  $r^2$ , SEE, nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , dan nilai PRESS. Model

HKSA yang baik memiliki parameter statistik,  $r^2 > 0,6$  (Golbraikh, Shen, Xiao, Xiao, & Lee, 2003),  $SEE < 0,3$  (Mishra, Mishra, Senger, Pathak, & Kashaw, 2013),  $F_{hitung}/F_{tabel} > 1$  (Motta & Almeida, 2011).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Optimasi Geometri dan Perhitungan Deskriptor

Struktur kimia senyawa turunan indolylixoxazoline digambar dua dimensi (2D) kemudian diubah kedalam bentuk tiga dimensi (3D) menggunakan perangkat lunak ChemDraw Ultra. Dilakukan optimasi geometri pada senyawa turunan indolylixoxazoline yang telah diubah dalam bentuk 3D menggunakan metode mekanika molekular (MM2) dengan nilai gradien akar kuadrat rata-rata (*root mean square*) minimum sebesar 0,01. Optimasi geometri bertujuan untuk mendapatkan energi minimum sehingga dihasilkan keadaan paling dari setiap senyawa turunan indolylixoxazoline. Hasil optimasi geometri digunakan untuk menghitung nilai deskriptor (muatan atom bersih) setiap molekul. Hasil tersebut disajikan dalam tabel 2.

### Penyusunan dan Validasi Model

Analisis regresi linear berganda telah dilakukan terhadap sembilan senyawa training (*training set*). Berdasarkan hasil regresi linear berganda dengan metode *backward* didapatkan tiga model (persamaan) yang menghubungkan antara aktivitas senyawa turunan indolylixoxazoline dengan deskriptor muatan atom bersih sebagaimana disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Model	Variabel	r	$r^2$	SEE	$F_{hitung}/F_{tabel}$
1	N14, C11, C5, C10, C13	0,914	0,835	0,266	3,037
2	C11, C5, C10, C13	0,914	0,835	0,231	5,043
3	C11, C10, C13	0,908	0,825	0,212	7,859

Berdasarkan informasi dalam tabel 3, setiap model HKSA yang dihasilkan memiliki parameter statistik yang berbeda-beda. Model 1 melibatkan variabel N14, C11, C5, C10, dan C13 memiliki nilai koefisien korelasi ( $r^2$ ) sama dengan model 2, yaitu sebesar 0,835. Nilai ini tidak berbeda jauh dengan koefisien korelasi pada model 3 yakni 0,825 dengan variabel yang terlibat C11, C10 dan C13. Nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  yang menunjukkan signifikansi pengaruh deskriptor terhadap aktivitas senyawa dengan nilai terbesar terdapat pada model 3 yaitu 7,859, sedangkan nilai terkecil sebesar 3,037 pada model 1. Berdasarkan nilai parameter statistik yang ditetapkan, semua model HKSA yang dihasilkan memiliki parameter statistik yang baik (memenuhi kriteria) dan dapat digunakan dalam persamaan HKSA.

Ketiga model yang dihasilkan validasi lebih lanjut untuk mendapatkan satu model HKSA terbaik. Validasi dilakukan dengan menghitung nilai *Predicted Residual Sum of Squares* (PRESS) masing-masing model. Hasil perhitungan nilai PRESS disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Nilai PRESS setiap model HKSA

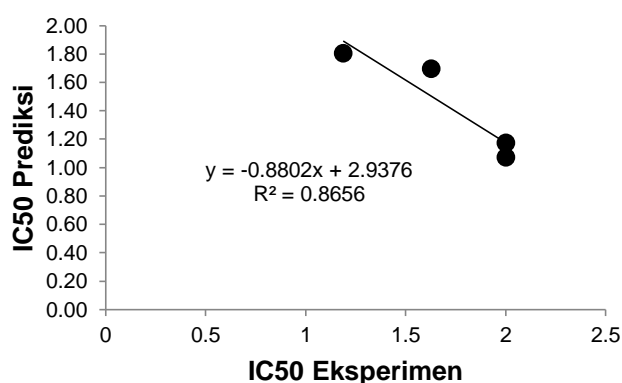
Model	1	2	3
Nilai PRESS	2,078	2,200	1,940

Model yang dipilih berdasarkan validasi nilai PRESS adalah yang memiliki nilai terkecil. Semakin kecil nilai PRESS menunjukkan model tersebut semakin baik. Berdasarkan tabel 3, model dengan nilai PRESS terkecil sebagai persamaan HKSA terpilih adalah model 3. Persamaan HKSA tersebut dicantumkan pada persamaan 1.

$$\log IC_{50 \text{ Pred}} = 30,877 - 71,847 \times qC10 + 165,070 \times qC11 + 70,106 \times qC13 \quad (1)$$

dengan  $r^2 = 0,825$ ;  $SEE = 0,212$ ;  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 7,859$  dan  $PRESS = 1,940$

Dari persamaan HKSA terbaik, terlihat bahwa aktivitas senyawa turunan indolylioxazoline dipengaruhi oleh deskriptor muatan atom C10, C11 dan C13. Persamaan tersebut diterapkan pada sejumlah *test set* untuk melihat kualitas aktivitas anti kanker prediksi yang dihasilkan. Plot hubungan nilai  $IC_{50}$  prediksi dengan  $IC_{50}$  eksperimen pada *test set* ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Grafik hubungan nilai  $IC_{50}$  prediksi dengan  $IC_{50}$  eksperimen pada *test set*

Koefisien korelasi prediksi ( $r^2_{\text{pred}}$ ) yang didapat adalah 0,8656 (gambar 2). Nilai ini sangat baik dan valid karena memenuhi kriteria yang ditetapkan. Hal ini menunjukkan bahwa model 3 hasil analisis regresi linear dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa anti kanker prostat turunan indolylioxazoline dengan baik.

Molekul obat baru dapat didesain dengan memodifikasi substituen R1, R2, R3, R4 dan Ar atau kelimanya sekaligus pada senyawa induk. Modifikasi substituen ini akan mempengaruhi nilai muatan atom C10, C11 dan C13. Dalam penggantian substituen perlu dipertimbangkan sifat-sifat hidrofobik, elektronik dan sifat sterik dari gugus atau atom pengganti.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian, deskriptor muatan atom yang paling mempengaruhi aktivitas antiprostata senyawa analog indolylioxazoline adalah muatan atom C10, C11 dan C13. Model HKSA terpilih adalah model 3 dengan parameter statistik  $r^2 = 0,825$ ;  $SEE = 0,212$ ;  $F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 7,859$  dan  $PRESS = 1,940$ . Dapat didesain senyawa antiprostata baru dengan memodifikasi substituen R1, R2, R3, R4 atau Ar.

## DAFTAR RUJUKAN

Abdullahi, M., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., Mamza, P., Arthur, D. E., & Ibrahim, M. T. (2019). In-silico modelling studies on some C14-urea-tetrandrine derivatives as potent anti-cancer agents against prostate (PC3) cell line. *Journal of King Saud University - Science*.

- Chaitanya, M. V. S. K., Reddy, P. O. V., Nikhil, K., Kumar, A., Shah, K., & Kumar, D. (2018). Synthesis and anticancer activity studies of indolylisoxazoline analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28(17), 2842–2845.
- Golbraikh, A., Shen, M., Xiao, Z., Xiao, Y., & Lee, K. (2003). Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 17, 241–253.
- Kilo, J., & Kilo, A. (2019). Kajian HKSA Antimalaria Senyawa Turunan Quinolon-4 (1H)-imines Menggunakan Metode MLR-ANN. *Jambura Journal of Chemistry*, 01(1), 21–26.
- Kovačević, S. Z., Podunavac-Kuzmanović, S. O., Jevrić, L. R., Vukić, V. R., Savić, M. P., & Djurendić, E. A. (2016). Preselection of A- and B- modified D-homo lactone and D-seco androstane derivatives as potent compounds with antiproliferative activity against breast and prostate cancer cells – QSAR approach and molecular docking analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 107–113.
- Li, K., Li, Y., Zhou, D., Fan, Y., Guo, H., Ma, T., ... Zhao, L. (2016). Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as potential anti-prostate cancer agents and Pim-1 kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(8), 1889–1897.
- Mishra, M., Mishra, V. K., Senger, P., Pathak, A. K., & Kashaw, S. K. (2013). Exploring QSAR studies on 4-substituted quinazoline derivatives as antimalarial compounds for the development of predictive models. *Medicinal Chemistry Research*.
- Motta, L. F., & Almeida, W. P. (2011). Quantitative Structure-Activity Relationships ( QSAR ) of A Series of Ketone Derivatives as Anti-Candida Albicans. *International Journal of Drug Discovery*, 3(2), 100–117.
- Pourbasheer, E., Vahdani, S., Malekzadeh, D., Aalizadeh, R., & Ebadi, A. (2017). Qsar study of 17 $\beta$ -HSD3 inhibitors by genetic algorithm-support vector machine as a target receptor for the treatment of prostate cancer. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 16(3), 966–980.
- Shi, Y. K., Wang, B., Shi, X. L., Zhao, Y. Di, Yu, B., & Liu, H. M. (2018). Synthesis and biological evaluation of new steroidal pyridines as potential anti-prostate cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 11–22.
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2019). Cancer Statistics, 2007. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.
- Vue, B., Zhang, S., Zhang, X., Parisi, K., Zhang, Q., Zheng, S., Chen, Q. H. (2016). Silibinin derivatives as anti-prostate cancer agents: Synthesis and cell-based evaluations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 36–46.
- WHO.Globocan. (2019). All cancers incidence worldwide. In *International Agency for Research on Cancer*. Retrieved from <http://gco.iarc.fr/today>
- WHO. (2018). Latest global cancer data. In *International Agency for Research on cancer*. Retrieved from <http://gco.iarc.fr/>