

MODELING HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS (HKSA) PINOCEMBRIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI ANTI KANKER

MODELLING A QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR) IN PINOCEMBRIN AND ITS DERIVATIVE AS THE ANTI-CANCER

Loita Datu Nindita* dan IGM Sanjaya

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

State University of Surabaya

Jl. Ketintang Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

*Corresponding author, email: loyta_cupid@yahoo.com

Abstrak. Telah dilakukan prediksi modelling hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) dari 10 senyawa pinocembrin dan turunannya sebagai anti kanker. Perhitungan komputasi kimia dengan metode ab initio dengan basis set STO-3G. Penggambaran model senyawa menggunakan software gabedit 2.2.12, perhitungan deskriptor fisikokimia menggunakan software mpqc 2.3.1-6, penentuan nilai 5 deskriptor fisikokimia yang lain dihitung menggunakan software Marvin Sketch 5.5, dan perhitungan statistik dilakukan berdasarkan metode regresi linier berganda dengan menggunakan paket program SPSS 20.0 for Windows. Analisis statistik dilakukan berdasarkan persyaratan statistik dari beberapa model persamaan sehingga didapatkan prediksi model persamaan terbaik yang secara signifikan mampu menggambarkan hubungan sifat fisikokimia senyawa dan aktivitasnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa prediksi model persamaan terbaik HKSA dari 10 senyawa pinocembrin dan turunannya adalah sebagai berikut: $\text{Log } P = -4.149 - 1.101 \cdot \text{EHOMO} + 2.446 \cdot \text{ELUMO} - 0.151 \cdot \alpha + 0.547 \cdot \text{MR} - 0.022 \cdot \text{PSA} - 0.117 \cdot V$. Model persamaan yang diperoleh selanjutnya digunakan dalam modifikasi sifat fisikokimia untuk meningkatkan aktivitas 10 senyawa pinocembrin dan turunannya sebagai anti kanker.

Kata kunci : Senyawa Pinocembrin dan turunannya, Anti kanker, HF, HKSA, Regresi linier berganda.

Abstract. A modelling has been carried out in predicting the quantitative structure and activity relationship (QSAR) of 10 Pinocembrin compounds and their derivatives as the anti-cancer. The chemistry computation was calculated using ab initio method with STO basis set. The compound model was drawn using gabedit 2.2.12 software. The physicochemical descriptors were calculated using mpqc 2.3.1-6 software and the determination of other 5 physicochemical descriptors values were calculated using Marvin Sketch 5.5 software. Moreover, the statistical calculation was performed by multiple linier regression method using SPSS 20.0 package program for windows. The statistical analysis was performed based on statistical requirements of some equation models to obtain the best prediction of equation models that significantly can describe the relationship between physicochemical characteristics of the compound and its activity. The result showed that the best QSAR equation model prediction of 10 pinocembrin compounds and their derivatives was as follows:

$\text{Log } P = -4.149 - 1.101 \cdot \text{EHOMO} + 2.446 \cdot \text{ELUMO} - 0.151 \cdot \alpha + 0.547 \cdot \text{MR} - 0.022 \cdot \text{PSA} - 0.117 \cdot V$. Then the equation model was used in the modification of physicochemical characters to increase the activity of 10 pinocembrin compounds and their derivatives as the anti-cancer.

Kata kunci : Pinocembrin compound and its derivatives, Anti-cancer, HF, QSAR, Multiple linier regression

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang menjadi permasalahan besar dalam bidang kesehatan. Hal ini menyebabkan pengembangan penelitian untuk menemukan obat-obat baru terus berkembang, bahkan dari bahan alampun kini banyak diteliti untuk pengobatan penyakit kanker ini [1]

Tumbuhan paku merupakan salah satu tumbuhan yang mempunyai bahan aktif sebagai anti kanker seperti, pinocembrin, farerol, mateucinol 7-O- β -D-glukosida, dan mikoniosida A [2][3][4]. Turunan pinocembrin memiliki potensi sebagai anti kanker. Diperlukan studi lebih jauh tentang aktivitas dan penggunaannya secara klinis dengan menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau lebih dikenal dengan metode QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) [5]

Pengembangan obat baru secara laboratorium ada beberapa langkah eksperimen yang perlu dilakukan, seperti ; desain, sintesis, pemurnian dan identifikasi, hal ini memerlukan waktu yang panjang dengan biaya yang besar namun dengan hasil yang kurang memuaskan. Sehingga serangkaian kerja laboratorium menjadi terbuang.

Aplikasi kimia komputasi dapat berperan penting membantu dalam kimia medisinal terutama dalam hal perancangan obat, teoritis tentang sifat-sifat kimia dan aktivitas suatu molekul. Rancangan obat diterapkan dalam upaya untuk mendapatkan obat baru dengan efektivitas yang lebih tinggi berdasarkan penalaran yang rasional dengan semaksimal mungkin mengurangi rasa sakit.

Telah dihasilkan ratusan obat menggunakan HKSA yang merupakan hasil modifikasi dari senyawa penuntun atau lead compound yang memiliki aktivitas farmakologi tertentu dan dapat digunakan untuk mem toksisitasnya [6].

Penggunaan HKSA digunakan untuk menggali potensi pinocembrin

sebagai anti kanker secara komputasi. Metode kimia komputasi mampu menentukan bentuk dan konformasi molekul pinocembrin yang paling stabil. Sehingga dapat ditentukan model molekul senyawa tersebut sedapat mungkin mendekati hasil eksperimen sebenarnya. Selanjutnya, nilai -nilai kuantitatif parameter sifat fisika - kimia struktur yang dihasilkan diolah secara statistik melalui metode regresi linier ganda. Sehingga didapatkan model persamaan terbaik menurut metode Hansch.

Ada dua kelompok besar teori struktur elektron, yaitu ab initio dan semiempiris. Metode ab initio merupakan metode yang paling baik dalam analisis sifat senyawa berdasarkan teori struktur elektron. Pada ab initio semua persamaan diselesaikan secara eksak dengan memperhitungkan semua elektron yang ada [7]

Metoda ab initio yang dipilih sebagai alternatif menentukan HKSA dalam penelitian ini adalah teori Hartree-Fock (HF) adalah metode pendekatan untuk penentuan fungsi gelombang dan energi kuantum dalam keadaan stasioner . Metode ini dipilih karena merupakan cara perhitungan paling dasar dalam kimia komputasi dan memodelkan sistem molekul dengan akurat dan memberikan data dalam tingkat mikroskopik yang berkorelasi signifikan dengan hasil eksperimen laboratorium.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian ini bersifat teoritis eksploratif

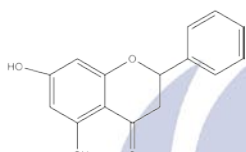
Alat

Perangkat keras Spesifikasi komputer yang digunakan Prosesor Intel Pentium(R) CORE™i7, Harddisk 320 GB, Random Access Memory (RAM) 6000 MB . Adapun Perangkat lunak Sistem operasi : Windows 7 dan Ubuntu 12.04, Gabedit 2.2.12, mpqc 2.3.1-6, Avogadro 1.0.1-3.2ubuntu2, Marvin Sketch 5.5, ChemAxon News 5.10. Software Gabedit 2.2.12 digunakan untuk membuat input file mpqc, selanjutnya mpqc 2.3.1-6 digunakan untuk melakukan semua perhitungan

komputasi molekul meliputi perhitungan energi satu titik, sedangkan Marvin Sketch 5.5 digunakan untuk melakukan perhitungan 5 nilai sifat fisika kimia lainnya. Statistik : SPSS 20 for Windows produksi SPSS Inc. SPSS 20 for Windows digunakan untuk membantu pengolahan, perhitungan dan analisis data secara statistik.

Bahan

Senyawa pinocembrin dan turunannya, dengan struktur dasar senyawa pinocembrin.



Gambar1. Struktur dasar senyawa pinocembrin

Tabel 1: Struktur Senyawa Turunan Pinocembrin

No	Nama Senyawa	IC ₅₀ µg/mL
1	Pinocembrin	61,0
2	Farerol	52,0
3	Metuecinol	6,0
4	Metuecinol-7-O-β-D-glukosa	5,4
5	Mikoniosida A	34,0
6	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6,8-dimethyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	
7	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6,8-dimethyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-((3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	
8	5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl-2-p-tolylchroman-4-one	
9	5-hydroxy-6,8-dimethyl-2-p-tolyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-((3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	
10	5-hydroxy-6,8-dimethyl-2-p-tolyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	

Prosedur Penelitian

Modelling senyawa awal

Untuk melakukan penelitian ini dibutuhkan struktur 3 dimensi. Dari

dasar gambar 2 dimensi senyawa tersebut dibuat struktur 3 dimensi dengan mempergunakan program MPQC.

Perhitungan Energi Satu Titik

Dilakukan perhitungan Energi Satu Titik dengan metode perhitungan dengan *Hartree-Fock (HF)* melalui menu setup. Basis set yang digunakan adalah STO-3G. **Perhitungan Predictor**

Menggunakan software MPQC untuk melakukan perhitungan energy Homo-Lumo senyawa turunan pinocembrin, software Marvin Sketch 5.5 dan ChemAxon News 5.10 digunakan untuk melakukan perhitungan 5 nilai sifat fisika kimia lainnya.

Analisis Statistik

Analisis regresi multilinear dengan pendekatan Hansch, dilakukan dalam program SPSS for Windows dengan metode Backward.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa pinocembrin dan turunannya di peroleh dari literatur, dilakukan pemodelan molekul pinocembrin dilakukan perhitungan energi satu titik (single point energy calculation) dengan metode HF (*Hartree-Fock*) untuk mengoptimasi fungsi gelombang sehingga didapatkan tingkat energi yang minimum hasil. Selanjutnya dilakukan tahapan yang sama terhadap 9 senyawa turunan pinocembrin, sehingga seluruh struktur senyawa pinocembrin dan turunannya berada pada keadaan yang paling stabil.

Menurut Constantinou, *et al* [8], keberadaan ikatan rangkap pada atom C-2,3 yang terkonjugasi dengan gugus karbonil pada atom C-4 serta adanya gugus hidroksil pada C-3, C-7, C-4' dalam senyawa flavonoid berperan penting untuk menghambat enzim DNA topoisomerase. Keberadaan gugus hidroksil pada C-7 dan C-4' dalam senyawa flavonoid diperlukan untuk menghambat aktivitas enzim protein kinase C. Sementara itu aktivitas enzim *reverse transcriptase* dapat dihambat oleh gugus hidroksil pada C-3, C-5, C-7, dan C-4'. Masuknya gugus

metil yang bersifat non-polar pada atom C-6, C-8, dan 4'-OH diduga dapat meningkatkan sifat lipofil senyawa flavonoid sehingga memperbesar

aktivitas sitotoksiknya. Aktivitas antiradikal pada senyawa flavon dan flavonol dipengaruhi adanya gugus hidroksil yang terikat pada C-4'. Efektivitas senyawa dalam menangkap

Penelitian ini menggunakan deskriptor elektronik berupa energi HOMO-LUMO, dan polarisabilitas. Energi HOMO-LUMO dan polarisabilitas untuk 10 senyawa pinocembrin dan turunannya ditunjukkan pada tabel 2.

Selisih energi HOMO-LUMO menggambarkan kemudahan suatu sistem molekul untuk mengalami eksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi, yaitu dimana kedudukan elektron-elektron dalam suatu orbital molekul berada pada beberapa pita energi (kumpulan dari beberapa orbital). Elektron tersebut dapat mengalami eksitasi ke ketinggian energi yang lebih tinggi. Selisih energi orbital homo-lumo yang lebih rendah akan menggambarkan

radikal bebas meningkat dengan adanya sistem orto-dihidroksi pada cincin B. Penelitian Russo [9] yang menggunakan metoda semi empirik menyebutkan bahwa, radikal-radikal bebas yang terbentuk akibat pelepasan H• dari gugus hidroksil pada C3 dan C-4' diperkirakan terlibat dalam menentukan sifat antioksidan kuersetin

bahwa suatu sistem molekul relatif lebih mudah mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Selain itu, Celah energi (E_g) dapat menggambarkan stabilitas suatu molekul. E_g merupakan selisih antara energi LUMO (E_{LUMO}) dengan energi HOMO (E_{HOMO}). HOMO adalah orbital tertinggi pada pita valensi yang ditempati elektron. Sedangkan LUMO adalah orbital terendah pada pita konduksi yang ditempati elektron. Semakin besar celah energi maka semakin susah elektron untuk tereksitasi, sehingga molekul tersebut memiliki stabilitas yang tinggi dan reaktivitasnya rendah.

Deskriptor elektronik yang lainnya adalah polarisabilitas molekuler

Tabel 2. Energi Homo-Lumo dan Polarisabilitas

NO	Nama senyawa	Polarisabilitas	E homo	E lumo
1	Pinocembrin	26,27	-0,11556	0,23688
2	Farerol	31,45	-0,09827	0,28630
3	Meteucinol	33,560	-0,11856	0,21720
4	Meteucinol-7-O- β -Dglukosa	50,254	-0,07763	0,14219
5	Mikoniosida A	60,696	-0,02256	0,05262
6	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6,8-dimethyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	46,57	-0,11638	0,14542
7	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6,8-dimethyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-((3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	58,56	-0,08454	0,06873
8	5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl-2-ptolylchroman-4-one	32,72	-0,11352	0,23375
9	5-hydroxy-6,8-dimethyl-2-p-tolyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-((3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	59,6	-0,04863	0,09508
10	5-hydroxy-6,8-dimethyl-2-p-tolyl-7-(3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)chroman-4-one	47,84	-0,09558	0,15714

(α), yaitu ukuran kemudahan molekul membentuk dipol sesaat sehingga dapat mengimbangi dipol lainnya membentuk ikatan intermolekuler. Semakin tinggi polarisabilitas molekul pinocembrin turunannya, maka semakin tinggi kepolaran molekul.

Pada tabel 2 tampak bahwa 10 senyawa pinocembrin memiliki selisih energi orbital HOMO-LUMO yang relatif sama. Selisih energi terbesar ditunjukkan oleh molekul farerrol dengan energi sebesar -0.38457 eV sedangkan harga terendah pada molekul mikoniosida A sebesar -0,07518 eV. Data tersebut menunjukkan bahwa senyawa mikoniosida A merupakan senyawa yang memiliki stabilitas paling rendah dan aktivitasnya paling tinggi. Analisa tersebut sesuai dengan data polarisabilitas paling tinggi dari senyawa mikoniosida dengan harga 60,696 data tersebut menunjukkan bahwa senyawa mikoniosida A memiliki tingkat kepolaran paling tinggi.

Deskriptor yang lain yaitu, *Polar Surface Area* (PSA) merupakan luas permukaan total molekul turunan

Tabel 3. Harga PSA dan Log P

No	PSA	Logp
1	66,76	3,14
2	86,99	3,86
3	75,99	4,01
4	155,14	1,74
5	214,06	0,6
6	166,14	1,59
7	225,06	0,45
8	66,78	4,68
9	204,83	1,27
10	145,91	2,41

Semakin tinggi nilai PSA maka tingkat kepolarannya juga semakin tinggi, sehingga kelarutannya dalam cairan tubuh semakin besar, hal ini berbanding terbalik dengan nilai Log P. Data tabel di atas dapat diketahui bahwa nilai PSA tertinggi senyawa turunan pinocembrin no 7 hal tersebut menunjukkan tingkat kepolaran yang tinggi didukung dengan data nilai log P seharga 0,45, dimana semakin kecil nilai log P maka semakin

pinocembrin yang bersifat polar, tersusun oleh atom – atom polar, terutama oksigen, termasuk juga hidrogen yang terikat padanya. Ketika *Polar Surface Area* senyawa turunan pinocembrin semakin besar, maka semakin besar kepolarannya, dan semakin mudah larut dalam cairan tubuh selama proses transportasi menuju membran sel.

Selanjutnya adalah Log P. Nilai log P berkaitan dengan distribusi senyawa pinocembrin turunannya dalam tubuh. Semakin besar nilai log P senyawa akan cenderung berada pada fase non polar daripada fase polar, yang berarti senyawa tersebut hanya semakin mudah untuk menembus membran biologis sehingga dapat berikatan dengan reseptor, sedangkan bila nilai log P semakin kecil senyawa akan cenderung berada pada fase polar daripada fase non polar, yang berarti senyawa tersebut hanya larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membran biologis sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor.

mudah larut pada cairan tubuh.

Polarisabilitas molekuler (α) merupakan ukuran kemudahan suatu molekul untuk membentuk dipol sesaat sehingga dapat mengimbangi dipol lainnya membentuk ikatan intermolekuler. Refraktifitas molar (MR) merupakan ukuran penyebaran molekul turunan pinocembrin dalam satu mol senyawa. Besarnya nilai refraktivitas molar berbanding terbalik dengan besarnya nilai polarisabilitas molekul.

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Pinocembrin dan Turunannya

Setelah didapatkan semua data prediktor pada 10 senyawa, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan paket program SPSS for Windows 20.0. Metode analisis yang digunakan adalah regresi linear dengan variabel bebas: prediktor-prediktor elektronik, sterik dan hidrofobisitas; dan variabel tergantungan adalah log P. Variabel bebas yang digunakan dalam pengolahan regresi

linear terdiri dari 7 prediktor, yakni prediktor elektronik, prediktor hidrofobik dan prediktor sterik, untuk mengetahui kontribusi secara terpisah ataupun kolektif dua atau lebih prediktor tersebut terhadap variabel tergantung Log P, maka jenis regresi yang digunakan adalah regresi linear berganda (multiple linear regression). Dalam menganalisis pengaruh prediktor-prediktor terhadap nilai log P, digunakan metode backward, yaitu penghilangan satu-satu prediktor berdasarkan penurunan nilai R^2 . Dengan demikian prediktor yang tidak memberikan pengaruh atau tidak signifikan terhadap dapat ditentukan. Pengolahan statistik dengan regresi linear berganda pada penelitian ini menghasilkan 3 model formula (persamaan) yang meliputi prediktor - prediktor yang berpengaruh dalam persamaan tersebut. Model persamaan hasil pengolahan statistik ditampilkan dalam table. Setiap model persamaan memberikan kekuatan yang berbeda-beda terhadap

log P, karena itu selanjutnya dilakukan pemilihan model persamaan terbaik dengan mempertimbangkan beberapa kriteria yaitu keterwakilan tiga prediktor Hansch dan kriteria statistik.

Keterwakilan prediktor Hansch berarti bahwa dalam setiap model harus terdapat setidaknya satu dari tiap-tiap prediktor yang telah ditetapkan Hansch (elektronik, sterik dan hidrofobitas). Model persamaan terbaik menurut statistik merupakan model persamaan yang memenuhi kriteria-kriteria statistik yang mampu menggambarkan hubungan signifikan. Terkait dengan kriteria statistik, deviasi hasil validasi silang, yakni nilai selisih kuadrat residual, dapat digunakan sebagai pertimbangan terakhir dalam menentukan model persamaan terbaik. Melalui deviasi hasil validasi aktivitas dan laboratorium, dapat ditentukan suatu pola regresi dengan tingkat keakuratan yang paling tinggi.

Tabel 4. Hasil analisa statistik

NO	Model	R	R^2	Adj R^2	SEE	Signifikansi	F
1	Elumo, ehomo, PSA, α , MR, V	0,999	0,999	,098900	,098900	0,000	338,152
2	Elumo, PSA, α , MR, V	0,999	0,998	,095629	,095629	0,000	433.861
3	PSA, α , MR, V	0,999	0,997	,106220	,106220	0,000	439,131

Pertama kali yang dipertimbangkan adalah kelengkapan prediktor Hansch. Dari semua model persamaan yang diperoleh, tampak semua model persamaan telah melibatkan prediktor hidrofobitas, prediktor sterik dan prediktor elektronik. Dalam melakukan analisis statistik pemodelan molekul, terdapat teori yang menentukan batas penerimaan suatu model. The Australian Computational Chemistry mempersyaratkan nilai koefisien korelasi linear (R) minimum sebesar 0,9 atau nilai R^2 minimum sebesar 0,81. Berdasarkan persyaratan tersebut maka semua model persamaan dapat diterima. Namun, dalam penelitian yang melibatkan multi variabel, peran Adj R^2 lebih dominan daripada R dan R^2 dalam menggambarkan korelasi variabel

tergantung dengan variansi variabel bebas. Nilai Adj R^2 terbesar adalah 0,999, terdapat pada model persamaan 1. Nilai Adj R^2 tersebut menggambarkan model persamaan terkait mampu menjelaskan hubungan sebesar 99%, yang artinya masih terdapat $\pm 1\%$ hubungan yang belum dapat dijelaskan dengan keberadaan variabel-variabel bebas yang digunakan saat penelitian. Adanya missing link tersebut diduga karena masih terdapat variabel-variabel lain (sifat fisika kimia lain) yang belum terlibat dalam analisis regresi.

Model persamaan 1, 2 dan 3 mempunyai nilai standar error estimasi yang bervariasi. Namun dapat dilihat bahwa nilai standar error estimasi model persamaan 2 adalah yang paling rendah daripada model persamaan 1 dan

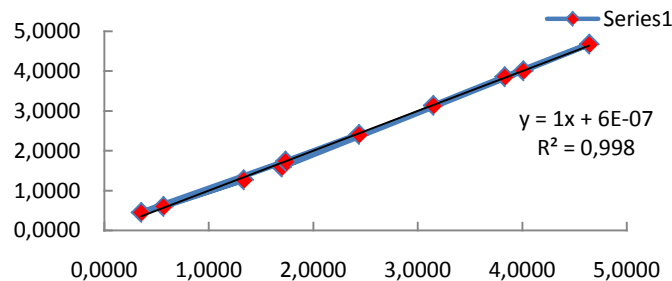
3. Pada model persamaan 1 terdapat 5 prediktor yang terlibat yaitu : PSA, V, α , Eg dan MR Model 1 dapat dituliskan dalam persamaan model:

$$\text{Log P} = -4.149 - 1.101 * e_{\text{homo}} + 2.446 * e_{\text{lumo}} - 0.151 * \text{polarisabilitas} + 0.547 * \text{MR} - 0.022 * \text{PSA} - 0.117 * V$$

Pada persamaan 1, pengaruh koefisien terhadap variasi nilai sifat fisika kimia akan sangat berperan dalam penentuan nilai $\log P$, nilai $\log P$ dianggap mendekati pola nilai aktivitas yang merupakan penjumlahan dari semua unsur dalam persamaan, maka dapat dikatakan bahwa variasi sifat fisika kimia akan memberikan nilai $\log P$ yang merupakan nilai aktivitas berdasarkan pola besaran tiap variabel

bebas terhadap koefisiennya. Selanjutnya dapat dikatakan bahwa model persamaan 1 mempunyai kekuatan terhadap nilai $\log P$ yang dianggap menyerupai pola nilai aktivitas biologis (LC50) sebesar 99%, dan terdapat $\pm 1\%$ variansi yang tidak dapat dijelaskan hubungannya, atau dengan kata lain masih terdapat variabel-variabel (sifat fisika kimia) lain yang berpotensi dalam penentuan korelasi senyawa turunan pinocembrin.

Gambar menunjukkan sebaran korelasi aktivitas dan laboratorium. Jarak titik-titik terhadap garis menunjukkan hasil dan laboratorium memiliki kedekatan yang tinggi.



Gambar 2. Grafik Perbandingan Log P perhitungan komputasi Dengan Log P hasil Menggunakan Model Persamaan 1

Validasi Model Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Anti Kanker Senyawa Pinocembrin dan turunannya.

Setelah mendapatkan model HKSA, kemudian model tersebut divalidasi untuk menentukan keberartian model, sehingga dapat digunakan sebagai model deskripsi dan senyawa pinocembrin dan turunannya sebagai anti kanker. Validasi model HKSA dilakukan melalui validasi silang, dengan melihat nilai selisih kuadrat residual antara $\log P$ hasil perhitungan komputasi dan persamaan model, ditunjukkan pada tabel.

Y_{hit} adalah nilai $\log P$ secara perhitungan komputasi, sedangkan Y_{Prediksi} adalah nilai $\log P$ yang berasal dari persamaan model yang terbentuk dari regresi linier ganda dengan memasukkan nilai parameternya.

Nilai selisih kuadrat residual yang terbesar dari hasil model dan hasil penelitian bernilai 0,0114871, berarti model memberikan deskripsi dan yang cukup baik untuk aktivitas anti kanker dari senyawa pinocembrin dan turunannya karena perbedaan selisih yang sangat kecil dari hasil perhitungan komputasi dan persamaan model

Tabel 5. Validasi Model Aktivitas Anti kanker dan Perhitungan Aktivitas anti kanker

Yhit-Yprediksi	(Y2-y1) ²
-0,0086	7,4E-05
0,0281	0,00079
0,0396	0,00157
0,0007	5,3E-07
-0,1072	0,01149
-0,0270	0,00073
0,0066	4,4E-05
0,0971	0,00943
-0,0636	0,00405
0,0342	0,00117

Analisis Deskriptor Berpengaruh

Besarnya aktivitas senyawa pinocembrin dan turunannya, dipengaruhi oleh kemudahan molekul tersebut untuk bisa bereaksi pada reseptor yang ada di dalam sel. Sebelum senyawa pinocembrin dan turunannya berinteraksi dengan reseptor yang ada dalam sel, harus terlebih dahulu mampu melewati membran sel dengan rute bilipid layer. Senyawa tersebut harus mampu larut dalam lapisan lipid yang ada pada membran sel.

Flavonoid terhubung ke satu atau lebih molekul gula yang dikenal sebagai flavonoid glikosida, sementara mereka yang tidak terhubung ke molekul gula disebut aglikon. Pengecualian flavanols (catechin dan proanthocyanidins), flavonoid pada tanaman dan makanan berada dalam bentuk glikosida. Hanya aglikon flavonoid dan flavonoid glucosides (terikat dengan glukosa) diserap di usus kecil, dimana mereka dengan cepat dimetabolisme untuk membentuk alkohol, glucuronidated, atau tersulfatasi metabolit.

Bakteri usus biasanya memainkan peran penting dalam metabolisme flavonoid dan penyerapan. Flavonoid atau metabolit flavonoid yang mencapai usus besar mungkin akan lebih dimetabolisme oleh bakteri dan enzim kemudian akan diserap.

Kemampuan seseorang untuk menghasilkan metabolit flavonoid tertentu dapat bervariasi dan tergantung pada lingkungan dari mikroflora kolon. Kecepatan difusi molekul polar dan tak bermuatan melalui bilipid layer untuk menembus suatu membran sel, ditentukan oleh kelarutannya dalam lemak. Kemampuan molekul tersebut untuk larut dalam lapisan lemak membran sel, digunakan pada bidang kimia medisinal untuk mengoptimasi kemampuan obat dalam menembus sel. Sehingga di gunakan log P sebagai variable terikat dalam penentuan model HKSA senyawa pinocembrin dan turunannya karena di anggap mendekati harga IC_{50} . Kemampuan obat menembus sel dipengaruhi oleh berbagai parameter atau deskriptor yang telah digunakan pada penelitian ini. Parameter – parameter fisikokimia pada penelitian ini tidak secara individu mempengaruhi hasil aktivitas senyawa pinocembrin dan turunannya, melainkan secara bersama – sama mempengaruhi aktivitas yang dimodelkan dengan persamaan regresi linier berganda terbaik.

Persamaan regresi linier berganda terbaik yang didapatkan pada penelitian ini adalah model persamaan 1. Prediktor Hansch yang terlibat dalam model persamaan 1 adalah : (a) prediktor elektronik meliputi Energi homo, Energi Lumo dan α ; (b) prediktor sterik yang terlibat adalah refraktifitas molar (MR), volume molekuler (V) dan polar surface area (PSA); dan (c) prediktor hidrofobitas yang diwakili oleh Log p. Berdasarkan nilai mutlak koefisien dalam model persamaan 1 dapat dilihat koefisien $E.Lumo > MR > PSA > V > \alpha > E.Homo$. Hal tersebut mengartikan bahwa prediktor elektronik E.Lumo (dengan koefisien 2.446) mempunyai kontribusi paling besar dalam aktivitas biologis (Log (1/LogP)), dalam arti dengan perubahan kecil harga E.Lumo akan memberikan perubahan nilai aktivitas yang signifikan.

PENUTUP

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Model Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) senyawa pinocembrin dan turunannya sebagai anti kanker adalah $\log(1/\log P) = -4.149 - 1.101 * e_{\text{homo}} + 2.446 * e_{\text{lumo}} - 0.151 * \text{polarisabilitas} + 0.547 * \text{MR} - 0.022 * \text{psa} - 0.117 V$

DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson R.N. 2001. *Deaths: Leading causes for 1999*. National Vital Statistics Reports. Hyattsville, Maryland; National Center for Health Statistics. 49:11. Dalam Radji, Maksum. 2004. *Uji Mutagenisitas Dan Anti Kanker Ekstrak Aseton Dan N-Heksana Dari Kulit Batang Sesoot (Garcinia Picrorrhiza Miq.)*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. I, No.2, Agustus 2004, 69 – 78: Departemen Farmasi, FMIPA Universitas Indonesia
2. Sutoyo Suyatno., Indrayanto G., Noor Cholies Zaini, N.C. (2007b). *Flavonoids from the fern Chingia sakayensis (Zeiller) Holtt and evaluation of their cytotoxicity againts murine leukemia P-388 cells*. (Natural Product Communications. 2 [9] 917-918.
3. Sutoyo Suyatno., Indrayanto G., Noor Cholies Zaini, N.C. (2007a). *Chemical Constituents of the Fern Chingia sakayensis (Zeiller) Holtt (Natural Product Communications, 2 [5] 579-580.*
4. Suyatno. (2008). *Senyawa Metabolit Sekunder dari Tumbuhan Paku Chingia sakayensis (Zeiller) Holtt dan Aktivitas Sitotoksisnya terhadap Sel Murine Leukemia P-388 secara in Vitro*. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
5. Clark, T.1985. *A Handbook of Computational Chemistry. A Practical Guide to Chemical Structure and Energy Calculations*. John Wiley and Sons, New York, p.158.
6. Tahir, Iqmal; Karna Wijaya; Dinni Widianingsih. 2003. *Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antiradikal Senyawa Turunan Flavon / Flavonol Berdasarkan Pendekatan Free-Wilson*. Yogyakarta: Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria Jurusan Kimia FMIPA-UGM.
7. Pranowo, Harno D. 2001. *Pemodelan Molekul*. Yogyakarta: Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria Jurusan Kimia FMIPA-UGM.
8. Constantinou A, Mehta R, Runyan C, Rao K, Vaughan A, Moon R. 1995. *Flavonoids as DNA topoisomerase antagonist and poisons : structure-activity relationships*. J. Nat. Prod. 58 :217-225.
9. Russo, N., M. Toscano, and N. Uccella. 2000. *Semiempirical molecular modeling into quercetin reactive site: structural, conformational, and electronic features*. J. Agric. Food Chem 48:3232–3237.2000).