

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS SITOTOKSIK
SENYAWA TURUNAN XANTON PADA SEL KANKER HEPAR-HepG2**

**QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF
XANTHONE DERIVATES AS CYTOTOXIC AGENTS IN LIVER CANCER CELL
LINE HepG2**

Isnatin Miladiyah^{1*}, Iqmal Tahir², Jumina³, Sofia Mubarika⁴, dan Mustofa⁵

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Kampus Terpadu UII, Yogyakarta, Indonesia

²Laboratorium Kimia Komputasi AIC, Departemen Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

³Departemen Kimia Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

⁴Bagian Histologi dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

⁵Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*email: isnatin@gmail.com

Received 25 February 2016; Accepted 22 April 2016; Available online 16 May 2016

ABSTRAK

Penelitian senyawa turunan xanton sebagai agen sitotoksik semakin meningkat, terutama pada sel kanker secara *in vitro*. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji hubungan kuantitatif antara struktur dengan aktivitas sitotoksik beberapa senyawa turunan xanton terhadap sel kanker hepar HepG2, sehingga menghasilkan rekomendasi senyawa dengan potensi sitotoksisitas yang lebih baik. Set data struktur senyawa dan aktivitas sitotoksik berupa nilai *Inhibitory Concentration* 50% (IC₅₀) diperoleh dari publikasi sebelumnya. Parameter (deskriptor) diperoleh melalui penghitungan mekanika kuantum menggunakan metode semiempiris AM1 dan model QSAR ditentukan dengan regresi komponen utama, menggunakan kelima variabel laten sebagai variabel bebas dan log (1/IC₅₀) sebagai variabel tergantung. Dari sebanyak 26 deskriptor awal, dihasilkan 5 komponen utama sebagai variabel laten, yaitu VL₁ sampai VL₅. Analisis QSAR menghasilkan model persamaan terbaik sebagai berikut: $\log (1/IC_{50}) = 4,592 - 0,204 LV_1 + 0,295 LV_2 + 0,028 LV_3$ (n = 26, r = 0,571, SE = 0,234, rasio F_{hitung}/F_{tabel} = 1,165, nilai PRESS = 3,766). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa deskriptor yang berkontribusi terhadap aktivitas sitotoksik meliputi volume, massa, luas permukaan area, log P, momen dipol, energi HOMO, energi LUMO, dan muatan bersih atom. Modifikasi substitusi yang berkontribusi terhadap aktivitas sitotoksik dapat dilakukan pada cincin fenil A dan C, namun tidak pada cincin B.

Kata Kunci: analisis QSAR, antikanker, desain obat, regresi komponen utama, xanton

ABSTRACT

The study of xanthone derivatives as cytotoxic agents in cancer is increasing. This study was conducted to explore the Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) of xanthenes as cytotoxic agents in HepG2 cells, to find compounds with better potency. The data set were taken from the previous study, involving 26 xanthone derivatives and their cytotoxic activities in Inhibitory Concentration 50% (IC₅₀). The parameters (descriptors)

were obtained from quantum mechanics calculation using semiempirical AM1 method and QSAR models determined with principle component regression, with $\log(1/IC_{50})$ as a dependent variable and five latent variables as independent variables. From the 26 main descriptors, PCR reduced them to five latent variables (1st– 5th LV). The QSAR analysis gave the best model as follows: $\log(1/IC_{50}) = 4.592 - 0.204 LV_1 + 0.295 LV_2 + 0.028 LV_3$ ($n = 26$, $r = 0.571$, $SE = 0.234$, F_{count}/F_{table} ratio = 1.165, PRESS value = 3.766). The study concluded that the descriptors contributed to anticancer activity were volume, mass, surface area, $\log P$, dipole moment, HOMO energy, LUMO energy, and atomic net charge of some atoms. Modifications of substitution that would contribute to cytotoxic activity can be performed at phenyl ring A and C, but not at B.

Keywords: anticancer, drug design, principle component regression, QSAR analysis, xanthone

PENDAHULUAN

Kejadian kanker dikaitkan dengan pola ekspresi gen yang abnormal yang menimbulkan kerusakan informasi genetik, sehingga fungsi normal kontrol sel terganggu (Harrington, 2011). Abnormalitas tersebut dapat berupa penambahan nukleotida, perubahan jumlah kopi kromosom, dan perubahan pada DNA (MacConaill dan Garraway, 2010), yang bisa mengenai onkogen atau gen supresor tumor (Harrington, 2011). Gen-gen yang mengalami perubahan meliputi gen yang berperan penting dalam siklus sel, apoptosis, perbaikan DNA, imortalisasi sel, angiogenesis, invasi dan metastasis (Zingde, 2001). Oleh karena itu kanker disebut sebagai *the disease of the genome* (MacConaill dan Garraway, 2010).

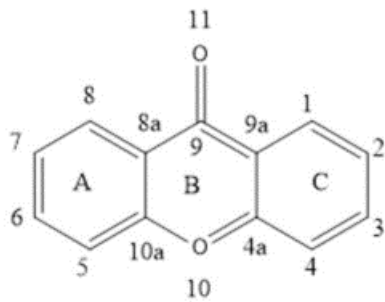
Kanker menjadi masalah kesehatan penting di seluruh dunia karena morbiditas dan mortalitasnya tinggi, dengan insidensi pada tahun 2012 terdapat 14,1 juta kasus kanker baru dengan 8,2 juta kematian karena kanker (IARC, 2013). Pada tahun 2000, biaya produktivitas yang hilang akibat kematian karena kanker adalah sebesar 115,8 miliar dolar Amerika Serikat, dan tahun 2020, biaya ini diperkirakan akan mencapai 147,8 miliar dolar Amerika Serikat (Bradley, et al., 2008). Permasalahan utama dalam terapi kanker saat ini adalah selektivitas yang rendah dan toksisitas tinggi. Oleh karena itu perlu digali dan

dikembangkan obat antikanker dengan selektivitas tinggi sekaligus toksisitas rendah, sehingga terapi lebih efektif.

Salah satu upaya dalam pengembangan obat baru adalah dengan analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) sebagai panduan dalam memodifikasi senyawa yang potensial sebagai antikanker (Su, et al., 2011). Analisis QSAR menjadi sarana untuk mengaitkan aktivitas biologis suatu senyawa antikanker dengan deskriptor fisikokimiawi molekulnya. Tujuannya adalah untuk memprediksi aktivitas senyawa atau molekul tertentu dan mengetahui pengaruh deskriptor molekul tersebut terhadap aktivitas biologisnya (Moorthy, Ramos & Fernandez, 2011). Hasil kajian QSAR menghasilkan persamaan yang menggambarkan bagian dari struktur kimia senyawa yang memberikan kontribusi paling besar terhadap aktivitas biologis prediksi (secara teoritis dan perhitungan komputer). Atas dasar ini maka dapat direkomendasikan struktur yang paling potensial dan aman untuk disintesis dan dikembangkan lebih jauh. Salah satu senyawa yang potensial untuk dikembangkan sebagai antikanker adalah senyawa turunan xanton.

Senyawa turunan xanton merupakan sekumpulan senyawa heterosiklik mengandung oksigen, berwarna kuning dan mempunyai rangka utama berupa *di-benzo- γ -pyrone* (Tchamo-Diderot, Silvere,

& Etienne, 2006). Struktur dasar senyawa xanton dapat dilihat dalam **Gambar 1**.



Gambar 1. Struktur dasar senyawa xanton (Tchamo-Diderot et al., 2006).

Xanton banyak dihasilkan oleh fungi, lichen, dan bakteri sebagai metabolit sekunder dan secara tipikal disubstitusi dengan gugus lain yang akan mempengaruhi aktivitasnya (Masters dan Bräse, 2012). Spektrum aktivitas ini tergantung pada gugus fungsional yang diikatnya. Aktivitas farmakologis senyawa turunan xanton yang pernah diteliti di antaranya adalah inhibitor kolinesterase (Khaw et al., 2014), (Rapacz, Sapa, Bednarski, & Filipek, 2014), antibakterial (Siridechakorn et al., 2012), antikonvulsan (Marona, Pekala, Antkiewicz-Michaluk, Walczak, & Szneler, 2008), antivirus (Zhang et al., 2014), antihelmintik (Keiser, Vargas, & Winter, 2012), antiprotozoa (Al-Massarani et al., 2013), memperbaiki memori jangka panjang (Andreu et al., 2010), hepatoprotektif (Das, Ghosh, Roy, & Sil, 2012), antiinflamasi (Chen, Yang, & Wang, 2008), antimalaria (Hay et al., 2004), antitrypanosomiasis (Oliveira et al., 2013), penghambat oksidasi kolesterol LDL dan anti agregasi trombosit (Jantan dan Saputri, 2012), dan antikanker. Dengan banyaknya aktivitas biologis yang dimilikinya, sangatlah tepat jika xanton dijuluki sebagai *privileged structure* atau senyawa dengan struktur yang istimewa (Masters dan Bräse, 2012).

Salah satu aktivitas farmakologis xanton yang banyak diteliti akhir-akhir ini adalah antikanker, yang ditandai dengan aktivitas sitotoksiknya, dan dikaitkan dengan bentuk heterosiklik senyawa

tersebut. Beberapa senyawa heterosiklik telah terbukti bersifat antikanker, terutama dengan menginduksi apoptosis (Kamal, Mallareddy, & Surez, 2012). Sifat xanton sebagai antikanker diperantarai oleh kemampuannya sebagai antioksidan, baik melalui kelator logam, peredam radikal bebas, maupun inhibitor peroksidasi lipid (Pinto, Sousa, & Nascimento, 2005). Sifat-sifat inilah yang menyebabkan xanton juga berperan sebagai agen antiinflamasi dan hepatoprotektif. Senyawa xanton baik alami maupun sintesis juga sudah dan sedang dikembangkan, dalam rangka menggali obat antikanker baru yang efektif.

Beberapa penelitian telah menguji tentang analisis QSAR senyawa xanton sintesis dan kemungkinan mekanisme aksinya terhadap beberapa sel kanker secara *in vitro*. Tulisan ini akan memaparkan tentang analisis QSAR serangkaian senyawa turunan xanton sintesis (26 senyawa) terhadap sel kanker hepar (HepG2), yang dipublikasikan sebelumnya (Su et al., 2011). Dalam tulisan ini, juga akan dipaparkan sejumlah deskriptor yang digunakan untuk menyusun model QSAR sehingga dapat diperoleh informasi sifat fisikokimiawi senyawa yang menentukan aktivitas sitotoksiknya. Hasil kajian QSAR akan memberikan model persamaan yang menggambarkan aktivitas sitotoksik senyawa xanton sintesis ini sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai antikanker.

Pengukuran aktivitas antikanker dilakukan dengan menilai aktivitas sitotoksik berupa *Inhibitory Concentration* 50% (IC_{50}), yaitu konsentrasi senyawa xanton yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan sebanyak 50% sel kanker. Dengan menggunakan analisis regresi multilinier, sebanyak 20 senyawa xanton yang sudah diketahui nilai IC_{50} -nya digunakan sebagai senyawa *fitting* untuk mendapatkan persamaan QSAR, di mana model ini akan digunakan untuk

memprediksi IC_{50} enam senyawa xanton uji. Langkah akhir adalah meregresikan kembali aktivitas sitotoksik keseluruhan senyawa xanton tersebut. Tulisan ini tidak menyajikan model senyawa untuk disintesis lebih lanjut, melainkan sebatas memberikan rekomendasi strategi sintesis senyawa baru turunan xanton.

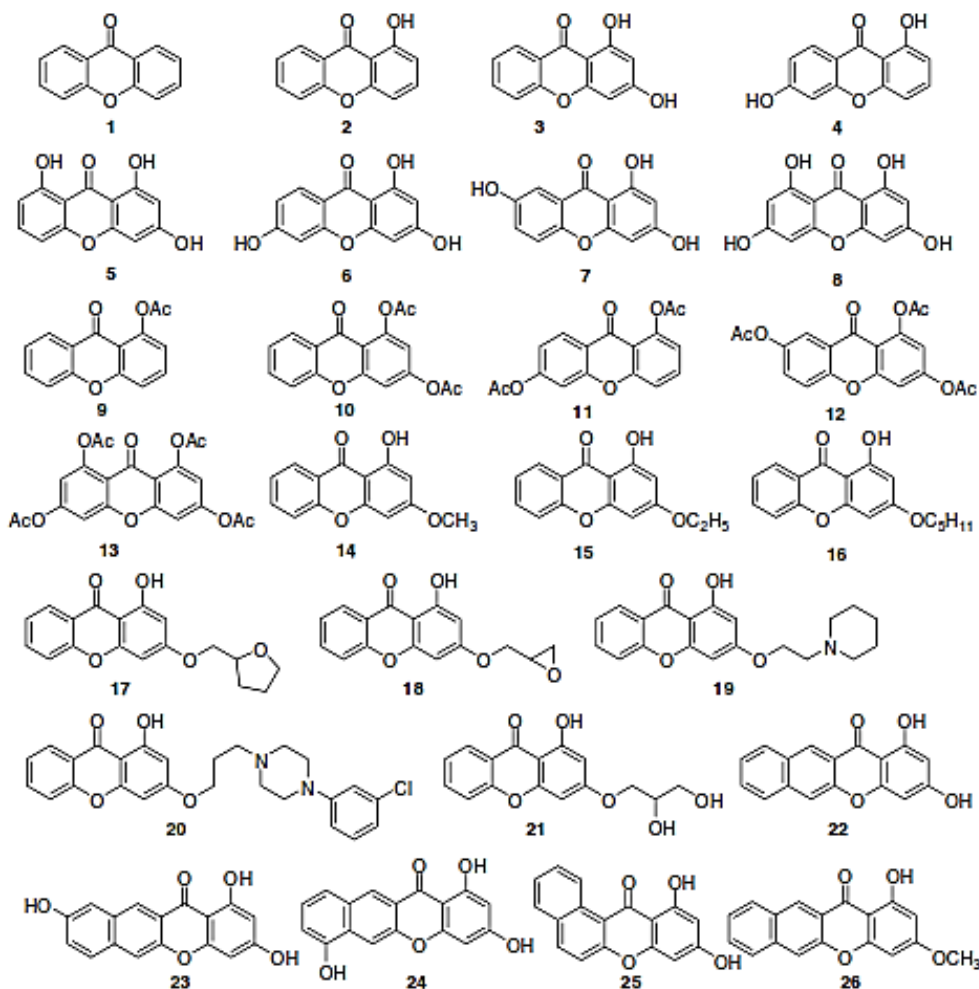
METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Perangkat lunak (*software*) yang digunakan adalah sistem operasi *Windows™ 8*, *Hyperchem pro ver 8.0* dari *Hypercube, Inc.*, *SPSS for Windows* seri 17.0 dari *SPSS, Inc.* Perhitungan dijalankan pada komputer dengan spesifikasi *Processor Intel® Pentium® CPU 2117U @ 1.80GHz*, *RAM 4.00 GB*, *Harddisk drive 500 GB*.

Sebagai bahan penelitian, digunakan set data dari penelitian yang sudah dipublikasikan sebelumnya (Su et al., 2011) dengan struktur senyawa sebagaimana tercantum dalam **Gambar 2**.

Set data terdiri dari 26 senyawa xanton sintetis dengan aktivitas sitotoksik (nilai IC_{50}) masing-masing terhadap sel kanker hepar *HepG2* (**Tabel 1**). Konsentrasi penghambatan senyawa dalam μM selanjutnya dikonversi dalam satuan *M* dan diubah ke dalam skala logaritmik dari resiproknya menjadi $\log(1/IC_{50})$, sehingga konsentrasi yang dihasilkan proporsional dengan energi interaksi senyawa dengan reseptor dan mengurangi *skewness* set data.



Gambar 2. Struktur 26 senyawa turunan xanton yang dianalisis (Su et al., 2011)

Tabel 1. Aktivitas sitotoksik (IC₅₀) dan log (1/IC₅₀) senyawa turunan xanton terhadap sel kanker hepar HepG2 (Su et al., 2011)

No. Senyawa	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ M)	log (1/IC ₅₀)
1	85,32	4,069
2	43,20	4,365
3	71,36	4,147
4	40,45	4,393
5	63,11	4,200
6	45,93	4,338
7	15,80	4,801
8	9,18	5,037
9	41,43	4,383
10	69,64	4,157
11	40,04	4,398
12	56,98	4,244
13	52,25	4,282
14	41,39	4,383
15	57,54	4,240
16	200,00	3,699
17	200,00	3,699
18	14,12	4,850
19	29,49	4,530
20	200,00	3,699
21	22,57	4,646
22	8,47	5,072
23	57,87	4,238
24	4,07	5,390
25	6,89	5,162
26	182,72	3,738

Prosedur Penelitian

Pemodelan dan Optimasi Struktur Senyawa Xanton

Struktur senyawa xanton dalam tulisan ini digambar dengan program *Chemdraw* Ultra versi 12.0. Struktur tersebut diubah menjadi bentuk tiga dimensi (3D) dengan program *Hyperchem*® versi 8.0 dan selanjutnya dilakukan *model build* untuk mendapatkan gambaran struktur xanton yang stabil secara stereokimia. Setiap senyawa xanton dioptimasi menggunakan program *Hyperchem* versi 8.0 dengan metode Austin Model 1 (AM1).

Penentuan Deskriptor

Untuk menentukan persamaan QSAR terpilih, sebelumnya ditentukan deskriptor yang nantinya digunakan untuk memprediksi aktivitas antikanker senyawa

xanton. Beberapa deskriptor yang digunakan adalah deskriptor yang mewakili sifat elektronik (muatan atom, momen dipol, energi HOMO, energi LUMO, selisih energi HOMO dan LUMO), sifat sterik (berat molekul, luas molekul, volume molekul), dan sifat lipofilisitas (log P). Untuk membuat model dan memprediksi secara akurat aktivitas sitotoksiknya, maka keseluruhan deskriptor dimasukkan dalam penyusunan model tersebut (Liu et al., 2008).

Teknik Pemisahan Data

Data awal yang digunakan sebanyak 26, diambil 20 data sebagai data *fitting* dan sisanya 6 data sebagai data uji. Teknik pemisahan data senyawa *fitting* dan uji, didasarkan pada nomor urut senyawa dalam publikasi.

Evaluasi Persamaan QSAR

Metode seleksi variabel (ekstraksi) untuk memilih deskriptor yang sesuai menggunakan *Principle Component Analysis* (PCA) atau *Factor Analysis* yang dilakukan dengan program SPSS for Windows seri 17.0. Metode ini berupa penyederhanaan deskriptor yang berjumlah banyak menjadi beberapa deskriptor atau variabel laten, dilakukan dengan analisis regresi multilinier secara *backward* menggunakan program SPSS for Windows seri 17.0. Hasil regresi berupa komponen utama (*Principle Component/PC*) sebagai variabel laten, yang selanjutnya dihitung nilainya sebagai model persamaan prediksi, baik untuk senyawa *fitting* (internal) maupun senyawa uji (eksternal). Hasil regresi selanjutnya dianalisis dengan metode *Principle Component Regression* (PCR). Untuk setiap model persamaan juga dinilai harga r , SE, dan F (F_{hitung}/F_{tabel}). Kemampuan prediksi model dapat dilihat dari nilai F (F_{hitung}/F_{tabel}) dan *predicted residual sum of squares* (PRESS), di mana model terbaik adalah persamaan dengan nilai PRESS untuk senyawa uji (eksternal) paling rendah dengan F hitung yang semakin besar.

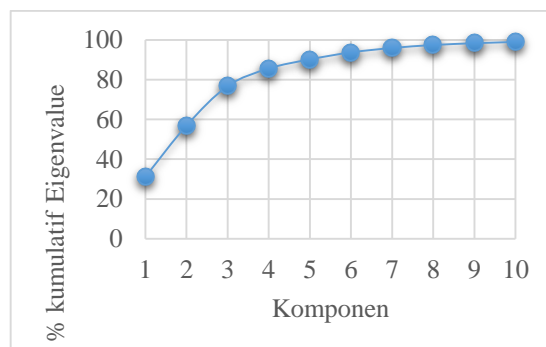
HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi dengan PCA

Principle Component Analysis (PCA) dilakukan sebelum analisis regresi pada QSAR, untuk menyederhanakan deskriptor awal menjadi beberapa komponen utama yang disebut variabel laten (VL) (Van Damme & Bultinck, 2007). *Principle Component Analysis* merupakan metode kompresi data untuk mengelompokkan deskriptor yang saling berkorelasi, sehingga komponen utama atau variabel laten yang dihasilkan tidak saling berkorelasi dan akan menggantikan deskriptor awal (Ferreira, 2002). Kesederhanaan variabel laten dapat

membantu merekonstruksi persamaan QSAR yang lebih sederhana.

Dari sebanyak 26 deskriptor awal (Lampiran 1) senyawa *fitting*, diambil beberapa variabel laten sebagai pengganti deskriptor awal. Pemilihan jumlah variabel laten berdasarkan *initial eigenvalue* dari hasil *scree plot* dengan persentase kumulatif di atas 90% (**Gambar 3**). Berdasarkan 90% kumulatif yang sudah tercapai pada komponen kelima, maka diambil 5 (lima) komponen sebagai variabel laten. Meskipun hanya 5 variabel laten, namun 90% dari populasi ke 26 deskriptor utama tetap terwakili. Nilai masing-masing variabel laten untuk 20 senyawa *fitting* dapat dilihat dalam **Tabel 2**.



Gambar 3. *Scree plot* komponen (variabel) untuk % kumulatif *Eigenvalue*

Evaluasi model QSAR dengan PCR

Variabel laten yang dihasilkan dari PCA selanjutnya dilakukan analisis regresi dengan PCR. Metode analisis dengan PCR lazim dilakukan untuk studi QSAR, termasuk untuk beberapa studi tentang antikanker, di antaranya untuk senyawa turunan naftoquinon (Saputra, Syahputra, & Tahir, 2013), benzalaseton (Yuliana, Pranowo, Jumina, & Tahir, 2004), dan amino pirimido isokuinolin kuinon (Saputra, Wijaya, & Tahir, 2013). Analisis regresi dengan PCR ini menghasilkan 5 (lima) model persamaan dengan harga r , SE, dan F seperti tercantum dalam **Tabel 3**.

Tabel 2. Nilai variabel laten (VL) untuk 20 senyawa *fitting*

No. Senyawa	Variabel Laten				
	VL ₁	VL ₂	VL ₃	VL ₄	VL ₅
1	4,083	-20,150	229,058	-67,356	27,873
2	3,232	-20,814	235,842	-68,346	28,889
3	2,094	-21,868	246,484	-70,881	31,448
4	2,109	-21,963	246,277	-70,846	31,558
5	1,326	-22,695	252,752	-71,856	32,120
6	0,998	-23,094	257,634	-73,522	33,955
7	0,980	-22,800	256,746	-72,923	33,299
8	-0,043	-23,770	263,375	-74,250	35,477
9	4,348	-24,492	278,849	-80,826	34,819
10	4,926	-29,431	337,523	-97,292	42,579
11	6,025	-31,655	362,518	-106,668	47,297
12	5,472	-34,243	394,917	-113,129	49,717
13	5,657	-37,833	435,593	-122,139	52,411
14	3,486	-23,868	271,370	-78,973	34,539
15	4,259	-25,904	294,963	-86,307	37,319
16	7,320	-34,525	395,115	-118,960	51,331
17	5,089	-30,482	347,391	-99,974	41,499
18	3,931	-27,423	311,923	-89,729	38,393
19	6,448	-33,676	384,305	-110,603	44,289
20	8,193	-43,953	503,330	-142,094	54,646

Tabel 3. Model Persamaan QSAR berdasarkan lima variabel laten (n=20)

Model	Variabel Laten Terlibat	r	SE	F _{hitung}
1	VL ₁	0,597	0,292	9,974
2	VL ₁ , VL ₂	0,610	0,297	5,039
3	VL ₁ , VL ₂ , VL ₃	0,630	0,299	3,514
4	VL ₁ , VL ₂ , VL ₃ , VL ₄	0,630	0,309	2,471
5	VL ₁ , VL ₂ , VL ₃ , VL ₄ , VL ₅	0,651	0,313	2,061

Tabel 4. Nilai PRESS internal (senyawa *fitting*) dan eksternal (senyawa uji)

Nilai	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
PRESS internal (n=20)	1,535	1,499	1,893	1,572	1,521
PRESS eksternal (n=6)	3,292	2,984	2,572	2,558	2,200

Untuk mengetahui korelasi antara variabel laten dengan aktivitas sitotoksik dilakukan analisis regresi multilinear dengan metode *enter* pada kelima model persamaan sehingga dihasilkan persamaan garis lurus untuk setiap model dan dicari nilai PRESS-nya. Nilai PRESS internal (senyawa *fitting*) dan eksternal (senyawa uji) dapat dilihat dalam **Tabel 4**.

Pemilihan model persamaan terbaik dengan memperhatikan nilai F_{hitung} dan PRESS eksternal. Selisih nilai PRESS eksternal antara kelima persamaan relatif tidak begitu besar, nilai F_{hitung} untuk kelima model persamaan bervariasi.

Berdasarkan nilai F_{hitung}, maka model persamaan terbaik adalah model persamaan 1, di mana variabel laten 1 berkontribusi besar terhadap aktivitas sitotoksik. Namun jika menggunakan satu variabel laten saja, maka berdasarkan kumulatif *Eigenvalue* dalam **Gambar 3**, hanya akan menyumbang 30% data saja. Oleh karena itu, sebagai alternatif dipilih model dengan 3 variabel laten (model 3), di mana model ini menghasilkan kumulatif *Eigenvalue* sebesar 75,9%. Model dengan 3 variabel laten ini dijabarkan dalam bentuk persamaan sebagai berikut:

$$\log (1/IC_{50}) = 4,666 - 0,169 VL_1 + 0,393 VL_2 + 0,036 VL_3$$

dengan $n = 20$ (data fitting), $r = 0,630$, $SE = 0,299$, rasio $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,112$

Perumusan Persamaan QSAR Akhir

Perumusan persamaan QSAR akhir dilakukan terhadap 26 senyawa awal (*fitting* dan uji) dengan metode *enter*, menggunakan model 3 dan dikorelasikan dengan aktivitas sitotoksik masing-masing.

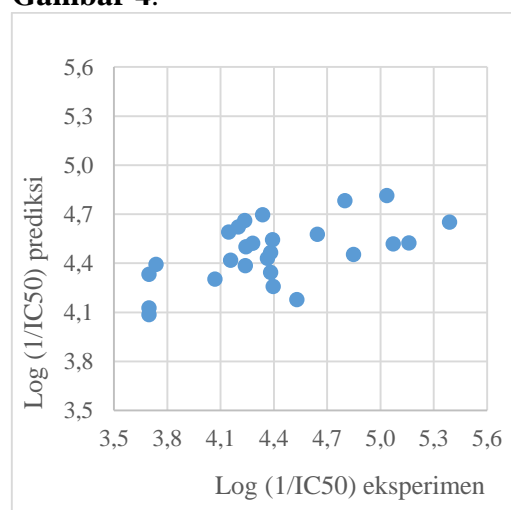
Persamaan akhir yang diperoleh adalah sebagai berikut:

$$\log (1/IC_{50}) = 4,592 - 0,204 VL_1 + 0,295 VL_2 + 0,028 VL_3$$

dengan $n = 26$, $r = 0,571$, $SE = 0,234$, rasio $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,165$

Data $\log (1/IC_{50})_{eksperimen}$ vs $\log (1/IC_{50})_{prediksi}$ dicantumkan dalam **Tabel 5**,

sedangkan korelasinya disajikan dalam **Gambar 4**.



Gambar 4. Grafik korelasi antara $\log (1/IC_{50})_{eksperimen}$ vs $\log (1/IC_{50})_{prediksi}$ menggunakan 26 seri senyawa xanton

Tabel 5. Data $\log (1/IC_{50})_{eksperimen}$ dan $\log (1/IC_{50})_{prediksi}$ untuk 26 senyawa xanton

Senyawa	Log $(1/IC_{50})_{eksperimen}$	Log $(1/IC_{50})_{prediksi}$	(residual) ²
1	4,069	4,303	0,055
2	4,365	4,430	0,004
3	4,147	4,592	0,198
4	4,393	4,544	0,023
5	4,200	4,622	0,178
6	4,338	4,696	0,128
7	4,801	4,783	0,000
8	5,037	4,813	0,050
9	4,383	4,344	0,001
10	4,157	4,418	0,068
11	4,398	4,258	0,019
12	4,244	4,501	0,066
13	4,282	4,523	0,058
14	4,383	4,466	0,007
15	4,240	4,385	0,021
16	3,699	4,085	0,149
17	3,699	4,332	0,401
18	4,850	4,454	0,157
19	4,530	4,177	0,125
20	3,699	4,128	0,184
21	4,646	4,578	0,005
22	5,072	4,517	0,308
23	4,238	4,660	0,179
24	5,390	4,651	0,547
25	5,162	4,524	0,407
26	3,738	4,392	0,428
	Nilai PRESS		3,766

Gambar 4 memperlihatkan bahwa pola QSAR ini meskipun signifikan karena rasio $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,165$ (lebih dari 1), namun akurasi prediksi masih belum memuaskan. Hal ini juga terlihat dari nilai koefisien korelasi (r) yaitu sebesar 0,571. Meskipun demikian, persamaan QSAR ini sudah dapat diterima dan nantinya dapat digunakan untuk memprediksi senyawa xanton baru.

Deskripsi Hasil Analisis QSAR

Persamaan akhir QSAR yang diperoleh melibatkan 3 variabel laten (model 3) dari 3 komponen utama saja. Berdasarkan **Gambar 3**, dapat diketahui bahwa penggunaan 3 variabel laten ini dapat merepresentasikan sebanyak 75,9% data dari 26 deskriptor yang digunakan. Persamaan akhir QSAR dari keseluruhan data (26 senyawa xanton) dapat dipertimbangkan sebagai alat untuk memprediksi senyawa-senyawa xanton baru yang diharapkan mempunyai aktivitas antikanker lebih baik.

Strategi prediksi untuk mensintesis senyawa xanton baru adalah dengan menggunakan deskriptor-deskriptor terpilih yang cukup signifikan dan memiliki hubungan erat dengan aktivitas antikankernya. Dalam hal ini digunakan deskriptor yang terutama berkontribusi terhadap komponen utama (variabel laten) 1 (VL_1).

Pada **Lampiran 1**, disajikan matriks deskriptor yang dihasilkan. Dalam **Lampiran 2**, tampak bahwa variabel yang berkontribusi dalam VL_1 di antaranya adalah deskriptor-deskriptor sterik (volume, massa dan luas permukaan) dan kelompok lipofilisitas ($\log P$) serta banyak komponen dari deskriptor elektronik. Deskriptor elektronik terdiri dari momen dipol, energi HOMO, energi LUMO, muatan bersih beberapa atom pada kerangka senyawa xanton. Muatan bersih atom yang berkontribusi meliputi atom karbon pada nomor 2, 4, 4a, 5, 6, 9, 9a, 10a dan pada dua atom oksigen (O_{10} dan O_{11}).

Selanjutnya nilai-nilai deskriptor yang sensitif inilah dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam proses sintesis senyawa xanton baru. Hal ini berbeda dengan kajian QSAR dengan regresi linier di mana nilai aktivitas antikanker sebagai fungsi linier dari nilai variabel yang terlibat dalam persamaan sehingga aktivitas dapat langsung diketahui dengan modifikasi substitusi dan pengaruhnya terhadap nilai variabel. Pada QSAR dengan PCR maka perubahan akibat modifikasi substitusi harus dihitung terlebih dahulu dan dilakukan transformasi menjadi variabel laten. Dengan demikian perhitungan aktivitas harus dilakukan dan pemilihan substituen untuk senyawa baru lebih didasarkan pada deskriptor yang termasuk dalam VL_1 saja, khususnya pada atom-atom yang memiliki muatan atom dengan kontribusi lebih besar.

Dari **Gambar 1**, tampak bahwa cincin rangka B relatif tidak dapat disubstitusi. Perubahan nilai muatan atom O_{10} , O_{11} , C_9 , dan C_{9a} hanya dapat terjadi karena induksi kerapatan elektron dari perubahan muatan atom-atom yang ada di cincin A dan C. Pada cincin A, atom yang berpengaruh adalah atom nomor 5 dan 6, sedangkan pada cincin C adalah atom nomor 2 dan 4. Berdasarkan ketersediaan variasi senyawa xanton (Su et al., 2011) seperti pada **Gambar 2**, maka substitusi pada cincin A berupa hidroksi (OH) atau cincin fenil tambahan. Pada cincin C, substitusi berupa hidroksi (OH), Cl, dan berbagai substitusi pada atom C nomor 3. Untuk itu pertimbangan disain pada kedua cincin inilah yang perlu dilakukan. Pada tulisan ini, hasil-hasil disain senyawa xanton baru tidak dilaporkan dan sebagian masih berupa senyawa hipotesis yang fungsinya terbatas sebagai rujukan untuk dapat disintesis dan dilakukan pengujian aktivitas antikanker lebih lanjut.

KESIMPULAN

Nilai aktivitas antikanker senyawa turunan xanton mempunyai keterkaitan

secara kuantitatif terhadap berbagai sifat fisikokimiawi senyawa. Hasil kajian QSAR terhadap 26 senyawa xanton sebagai antikanker pada sel kanker hepar HepG2 menghasilkan model persamaan akhir sebagai berikut:

$$\log (1/IC_{50}) = 4,592 - 0,204 VL_1 + 0,295 VL_2 + 0,028 VL_3$$

dengan $n = 26$, $r = 0,571$, $SE = 0,234$, rasio $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,165$, nilai $PRESS = 3,766$

Deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas antikanker senyawa xanton adalah volume, massa dan luas permukaan atom, log P, momen dipol, energi HOMO, energi LUMO, serta muatan bersih atom karbon pada nomor 2, 4, 4a, 5, 6, 9, 9a, 10a dan pada dua atom oksigen (O_{10} dan O_{11}). Modifikasi substitusi yang berpengaruh terhadap aktivitas antikanker adalah pada cincin A dan C, namun tidak pada cincin B.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Massarani, S.M., El Gamal, A., Al-Musayeb, N.M., Mothana, R., Basudan, O., Al-Rehaily, A.J., Faraq, M., Assaf, M.H., El-tahir, K.H., & Maes, L. (2013). Phytochemical, antimicrobial and antiprotozoal evaluation of *Garcinia mangostana* pericarp and α -Mangostin, its major xanthone derivatives. *Molecules*, *18*, 10599–10608.
- Andreu, G.L., Maurmann, N., Reolon, G.K., de Farias, C.B., Schwartzmann, G., Delgado, R., & Roesler, R. (2010). Mangiferin, a naturally occurring glucoxilxanthone improves long-term object recognition memory in rats. *European Journal of Pharmacology*, *635*, 124–128.
- Bradley, C.J., Yabroff, K.R., Dahman, B., Feuer, E.J., Mariotto, A., & Brown, M.L. (2008). Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000-2020. *Journal of National Cancer Institute*, *100*, 1763–1770.
- Chen, L.G., Yang, L.L., & Wang, C.C. (2008). Anti-Inflammatory activity of Mangostins from *Garcinia mangostana*. *Food and Chemical Toxicology*, *46*, 688–693.
- Das, J., Ghosh, J., Roy, A., & Sil, P. C. (2012). Mangiferin exerts hepatoprotective activity against D-Galactosamine induced acute toxicity and oxidative/nitrosative stress via Nrf2-NF κ B pathways. *Toxicology Applied Pharmacology*, *260*, 35–47.
- Ferreira, M.M.C. (2002). Multivariate QSAR. *Journal of Brazilian Chemical Society*, *6*, 742–753.
- Harrington, K.J. (2011). Biology of cancer. *Medicine*, *39*, 689–692.
- Hay, A.E., Hélesbeux, J. J., Duval, O., Labaïed, M., Grellier, P., & Richomme, P. (2004). Antimalarial xanthenes from *Calophyllum caledonicum* and *Garcinia vieillardii*. *Life Sciences*, *75*, 3077–3085.
- International Agency for Research on cancer [IARC]. (2013). Latest World Cancer Statistics Global Cancer Burden Rises to 14 . 1 Million new cases in 2012 : marked increase in breast cancers must be addressed. *IARC*, (December 2013). Retrieved from http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf.
- Jantan, I., & Saputri, F.C. (2012). Benzophenones and xanthenes from *Garcinia cantleyana* var. *Cantleyana* and their inhibitory activities on human low-density lipoprotein oxidation and platelet aggregation. *Phytochemistry*, *80*, 58–63.
- Kamal, A., Mallareddy, A., & Suresh, P. (2012). Heterocyclics as inducers of apoptosis. In *Novel Apoptotic Regulators in Carcinogenesis* (pp. 45–92).
- Keiser, J., Vargas, M., & Winter, R.

- (2012). Anthelmintic properties of mangostin and mangostin diacetate. *Parasitology International*, *61*, 369–371.
- Khaw, K.Y., Choi, S.B., Tan, S.C., Wahab, H.A., Chan, K.L., & Murugaiyah, V. (2014). Phytomedicine Prenylated Xanthenes from Mangosteen as Promising Cholinesterase Inhibitors and Their Molecular Docking Studies, *Phytomedicine*, *21*, 1303–1309.
- Liu, Y., Ke, Z., Cui, J., Chen, W., Ma, L., & Wang, B. (2008). Bioorganic & medicinal chemistry synthesis, inhibitory activities, and QSAR study of xanthone derivatives as a glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *16*, 7185–7192.
- MacConaill, L.E., & Garraway, L. (2010). Clinical implications of the cancer genome. *Journal of Clinical Oncology*, *28*, 5219–5228.
- Marona, H., Pekala, E., Antkiewicz-Michaluk, L., Walczak, M., & Szneler, E. (2008). Anticonvulsant activity of some xanthone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *16*, 7234–7244.
- Masters, K.S., & Bräse, S. (2012). Xanthenes from fungi, lichens, and bacteria: The natural products and their synthesis. *Chemical Reviews*. doi:10.1021/cr100446h
- Moorthy, N.S.H.N., Ramos, M.J., & Fernandes, P.A. (2011). Topological, hydrophobicity, and other descriptors on α -glucosidase inhibition: a QSAR study on xanthone derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *26*, 755–766.
- Oliveira, A.D, Lazarin-bidóia, D., Garcia, D.A., Ueda-nakamura, T., Dias, B.P., Oliveira, S.D., & Vataru, C. (2013). Parasitology international isolated from *Kielmeyera coriacea*. *Parasitology International*, *62*, 405–411.
- Pinto, M.M.M., Sousa, M.E., & Nascimento, M.S.J.,(2005). Xanthone derivatives: new insights in biological activities. *Current Medicinal Chemistry*, *12*, 2517–2538.
- Rapacz, A., Sapa, J., Bednarski, M., & Filipek, B. (2014). Antiarrhythmic activity of some xanthone derivatives with β 1-adrenoceptor affinities in rats. *European Journal of Pharmacology*, *738*, 14–21.
- Saputra, A., Syahputra, R.A., & Tahir, I. (2013). Analisis regresi komponen utama untuk analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas antikanker senyawa turunan naftoquinon. *Jurnal Molekul*, *8*, 111–122.
- Saputra, A., Wijaya, K., & Tahir, I. (2013). Hubungan kuantitatif struktur elektronik dan aktivitas antitumor senyawa turunan amino pirimido isokuinolin kuinon dengan pendekatan regresi komponen utama. *Chemical Progress*, *6*, 10–17.
- Siridechakorn, I., Phakhodee, W., Ritthiwigrom, T., Promgool, T., Deachathai, S., Cheenpracha, S., Prawat, U., & Laphookhieo, S. (2012). Antibacterial dihydrobenzopyran and xanthone derivatives from *Garcinia cowa* stem barks. *Fitoterapia*, *83*, 1430–1434.
- Su, Q., Liu, Y., Cai, Y., Sun, Y., Wang, B., & Xian, L. (2011). Anti-tumour effects of xanthone derivatives and the possible mechanisms of action. *Invest New Drugs*, *29*, 1230–1240.
- Tchamo-Diderot, N., Silvere, N., & Etienne, T. (2006). Xanthenes as therapeutic agents: chemistry and pharmacology. *Advances in Phytomedicine*, doi:10.1016/S1572-557X(05)02016-7.
- Van Damme, S., & Bultinck, P. (2007). A

- new computer program for QSAR-analysis: ARTE-QSAR. *Journal of Computational Chemistry*, 28, 1924–1928.
- Yuliana, Pranowo, H.D., Jumina, & Tahir, I. (2004). Quantitative electronic structure - activity relationships analysis antimutagenic benzalacetone derivatives by principal component regression approach. *Indonesian Journal of Chemistry*, 4, 68–75.
- Zhang, H., Tao, L., Fu, W., Liang, S., Yang, Y., Yuan, Q., yang, D.J., Lu, A.P., & Xu, H. (2014). Prenylated benzoylphloroglucinols and xanthenes from the leaves of *Garcinia oblongifolia* with antienteroviral activity. *Journal of Natural Products*, 77, 1037–1046.
- Zingde, S.M. (2001). Cancer genes. *Current Sciences*, 81, 509–514.

Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Sitotoksik...(Isnatin Miladiyah, dkk)

Lampiran 1. Deskriptor Utama

Senyawa	log1/IC ₅₀	qC1	qC2	qC3	qC4	qC4a	qO10	qC10a	qC5	qC6	qC7	qC8	qC8a	qC9	qC9a	qO11
1	4.069	-0.044	-0.169	-0.075	-0.162	0.108	-0.131	0.108	-0.162	-0.075	-0.169	-0.044	-0.199	0.322	-0.199	-0.303
2	4.365	0.166	-0.263	-0.035	-0.202	0.142	-0.131	0.101	-0.160	-0.078	-0.167	-0.047	-0.195	0.325	-0.228	-0.278
3	4.147	0.198	-0.263	0.176	-0.293	0.181	-0.132	0.099	-0.158	-0.08	-0.165	-0.047	-0.191	0.329	-0.261	-0.281
4	4.393	0.165	-0.262	-0.036	-0.281	0.139	-0.132	0.143	-0.255	0.134	-0.192	-0.016	-0.231	0.329	-0.224	-0.281
5	4.200	0.202	-0.297	0.179	-0.294	0.184	-0.130	0.137	-0.203	-0.042	-0.206	0.186	-0.279	0.344	-0.262	-0.321
6	4.338	0.198	-0.294	0.175	-0.292	0.178	-0.133	0.141	-0.253	0.133	-0.191	-0.016	-0.228	0.333	-0.258	-0.285
7	4.801	0.199	-0.297	0.177	-0.296	0.183	-0.129	0.063	-0.124	-0.106	0.050	-0.138	-0.152	0.328	-0.263	-0.281
8	5.037	0.201	-0.295	0.178	-0.292	0.181	-0.131	0.176	-0.292	0.168	-0.239	0.216	-0.311	0.348	-0.258	-0.324
9	4.383	0.135	-0.182	-0.064	-0.167	0.120	-0.130	0.103	-0.158	-0.074	-0.165	-0.043	-0.197	0.326	-0.213	-0.296
10	4.157	0.152	-0.194	0.116	-0.196	0.135	-0.128	0.100	-0.156	-0.073	-0.162	-0.042	-0.196	0.326	-0.221	-0.292
11	4.398	0.136	-0.180	-0.064	-0.166	0.116	-0.131	0.146	-0.252	0.137	-0.191	-0.011	-0.233	0.330	-0.210	-0.299
12	4.244	0.154	-0.193	0.119	-0.194	0.133	-0.126	0.096	-0.143	-0.080	0.013	-0.065	-0.183	0.327	-0.221	-0.287
13	4.282	0.197	-0.239	0.162	-0.237	0.139	-0.110	0.146	-0.244	0.166	-0.228	0.258	-0.249	-0.081	-0.177	-0.303
14	4.383	0.195	-0.296	0.175	-0.282	0.177	-0.133	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.191	0.329	-0.260	-0.282
15	4.240	0.195	-0.298	0.180	-0.285	0.177	-0.133	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.191	0.329	-0.261	-0.283
16	3.699	0.195	-0.298	0.180	-0.284	0.177	-0.133	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.191	0.329	-0.261	-0.283
17	3.699	0.195	-0.298	0.180	-0.282	0.177	-0.132	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.192	0.329	-0.260	-0.283
18	4.850	0.196	-0.295	0.179	-0.283	0.178	-0.132	0.099	-0.159	-0.080	-0.165	-0.047	-0.191	0.329	-0.258	-0.281
19	4.530	0.195	-0.300	0.180	-0.283	0.177	-0.132	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.192	0.329	-0.261	-0.283
20	3.699	0.196	-0.300	0.178	-0.286	0.177	-0.133	0.099	-0.159	-0.080	-0.166	-0.048	-0.191	0.329	-0.261	-0.283
21	4.646	0.195	-0.297	0.178	-0.282	0.177	-0.132	0.099	-0.158	-0.080	-0.166	-0.048	-0.192	0.329	-0.259	-0.282
22	5.072	0.199	-0.297	0.177	-0.295	0.186	-0.135	0.092	-0.153	0.007	-0.073	-0.023	-0.184	0.329	-0.263	-0.281
23	4.238	0.200	-0.298	0.177	-0.295	0.187	-0.135	0.081	-0.142	-0.024	-0.039	-0.032	-0.173	0.328	-0.264	-0.279
24	5.390	0.199	-0.298	0.177	-0.295	0.187	-0.132	0.077	-0.124	-0.012	-0.045	-0.037	-0.171	0.328	-0.265	-0.280
25	5.162	0.198	-0.295	0.174	-0.292	0.175	-0.13	0.107	-0.155	-0.066	-0.070	0.027	-0.173	0.332	-0.262	-0.288
26	3.738	0.196	-0.297	0.176	-0.284	0.182	-0.135	0.093	-0.154	0.007	-0.073	-0.024	-0.184	0.329	-0.262	-0.282

Lampiran 1. lanjutan..

Senyawa	log1/IC ₅₀	Momen dipol	Luas Perm	Volume	Energi	Log P	Refraktoritas	Polarisasi	Massa	HOMO	LUMO	HOMO-LUMO
1	4.069	2.262	276.76	582.10	-4.88	0.58	64.82	21.82	196.21	-9.192	-0.708	-8.483
2	4.365	2.565	278.21	600.18	-8.85	-0.45	66.43	22.51	212.20	-9.094	-0.604	-8.490
3	4.147	3.076	296.98	621.22	-15.42	-1.47	68.03	23.15	228.20	-9.223	-0.598	-8.625
4	4.393	3.699	295.54	621.56	-15.63	-1.47	68.03	23.15	228.20	-9.132	-0.615	-8.517
5	4.200	3.570	299.64	636.19	-21.13	-0.25	69.64	23.79	244.20	-9.092	-0.720	-8.373
6	4.338	4.029	314.33	642.55	-22.2	-2.50	69.64	27.39	244.20	-9.246	-0.608	-8.638
7	4.801	2.565	313.58	643.13	-22.22	-2.50	69.64	23.79	244.20	-8.977	-0.687	-8.290
8	5.037	4.737	318.62	657.13	-27.62	-3.52	71.25	24.43	260.20	-9.250	-0.725	-8.525
9	4.383	5.860	333.92	701.53	-6.44	-0.66	75.87	26.27	254.24	-9.397	-0.998	-8.398
10	4.157	5.748	424.27	831.93	-7.90	-1.90	86.91	30.66	312.28	-9.656	-1.330	-8.326
11	4.398	6.656	486.72	888.88	-6.32	-1.90	86.91	30.66	312.28	-9.498	-1.056	-8.442
12	4.244	5.270	507.95	963.12	-9.63	-3.15	97.95	35.06	370.32	-9.774	-1.553	-8.221
13	4.282	4.755	535.16	1069.34	-10.54	-4.39	109.00	39.45	428.35	-9.367	-2.093	-7.274
14	4.383	3.677	340.59	676.21	-10.27	-1.44	72.80	24.99	242.23	-9.157	-0.541	-8.615
15	4.240	3.890	378.04	733.73	-9.35	-1.10	77.55	26.82	256.26	-9.136	-0.518	-8.619
16	3.699	4.003	570.55	967.52	-7.88	-0.16	92.08	32.71	299.35	-9.132	-0.515	-8.618
17	3.699	3.799	423.04	876.70	-10.16	-1.21	91.06	32.19	312.32	-9.151	-0.537	-8.614
18	4.850	3.758	380.67	785.61	-12.02	-1.71	81.55	28.52	284.27	-9.207	-0.593	-8.614
19	4.530	3.808	462.87	974.68	-7.62	-0.74	102.96	36.57	339.39	-9.126	-0.508	-8.618
20	3.699	2.010	599.69	1259.02	-9.87	-1.34	141.04	49.51	464.95	-8.631	-0.554	-8.077
21	4.646	3.253	424.44	831.57	-20.47	-2.25	85.06	29.93	302.28	-9.186	-0.574	-8.612
22	5.072	2.762	341.81	748.59	-15.78	-1.40	86.23	29.33	278.26	-8.782	-0.886	-7.897
23	4.238	4.198	357.84	769.73	-22.48	-2.42	87.84	29.97	294.26	-8.597	-0.953	-7.644
24	5.390	2.877	349.23	767.74	-20.65	-2.42	87.84	29.97	294.26	-8.553	-0.888	-7.664
25	5.162	2.914	329.56	740.26	-15.61	-1.40	86.23	29.33	278.26	-8.831	-0.839	-7.992
26	3.738	3.294	385.88	803.88	-10.64	-1.36	91.00	31.17	292.29	-8.742	-0.848	-7.894

Lampiran 2. Matriks Komponen Utama

Matriks Komponen Utama (Variabel Vaten /VL) yang diekstraksi dengan Metode Ekstraksi: *Principal Component Analysis* (PCA)

	Komponen Utama (Variabel Laten/VL)				
	1	2	3	4	5
LUMO	-0,894				
qO10	0,817			-0,412	
qC9a	0,793		0,444		
Selisih HOMO-LUMO	0,784				-0,406
qC9	-0,740				0,441
qC6	0,623		-0,560		
Log P	-0,577			0,528	
qO11	-0,502		0,423		
Refraktoritas		0,849			
Polarisasi		0,847			
Volume	0,407	0,836			
Massa	0,528	0,812			
Luas Permukaan Area	0,410	0,778			
qC3		0,659	-0,523		
Energi Hidrasi			0,818		
qC8a	-0,477		0,732		
qC4	0,488	-0,416	0,720		
qC5	-0,519		0,664		
qC2	0,543	-0,449	0,663		
qC8	0,637		-0,660		
qC4a	-0,569	0,467	-0,644		
qC10a	0,565		-0,640		
qC1		0,546	-0,592		
qC7			0,459	-0,629	
Momen dipol	0,591				0,708
HOMO	-0,528				-0,554