

HUBUNGAN KUANTITATIF SKRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN 1-BENZENE ACYL-2-(METHYLINDOL-3-YL)-BENSIMIDAZOLE SEBAGAI INHIBITOR PERTUMBUHAN MCF-7

Nursalam Hamzah, Nur Syamsi Dhuha, St. Hasma Nur Putrianti
Jurusan Farmasi FKIK Universitas Islam Negeri Alauddin

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah menentukan sifat fisika-kimia yang berperan penting sebagai *inhibitor polimerisasi tubulin* dan *antiproliferasi MCF-7* untuk pengobatan kanker payudara berdasarkan persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur dengan Aktivitas (HKSA). Prosedur dimulai dengan pemodelan dan optimasi geometri struktur molekul yang dibuat dengan HyperChem 8.0. Optimasi geometri dilakukan dengan metode *Ab initio*. Deskriptor HKSA dihitung dengan menggunakan MOE 2009. Selanjutnya dilakukan analisis statistik untuk melihat hubungan antara aktivitas dengan sifat kimia fisika. Validasi silang *Leave One Out* digunakan untuk memperoleh persamaan HKSA dengan kriteria statistik yang signifikan. Hasil penelitian menunjukkan model persamaan HKSA terbaik dari deskriptor persamaan terbaik di atas, yaitu: $\text{Log IC}_{50} = 8,660 - 0,000209 \text{ AM1-E} - 0,0000164 \text{ AM1_Eele} - 3,825 \text{ Glob} + 0,762 \text{ log P (O/W)}$, dimana nilai $r = 0,926$; $q^2 = 0,789$; $F = 28,765$; standar error = 0,218 dan nilai R^2 dari kurva *MIC* eksperimen vs *MIC* prediksi = 0,792.

PENDAHULUAN

Kanker payudara masih merupakan penyakit yang mematikan. *American Cancer Society* pada tahun 2013 melaporkan perkiraan kasus kanker payudara pada wanita yang menyebabkan kematian pada berbagai rentang usia, berturut-turut untuk usia di bawah 40 tahun; di bawah 50 tahun; usia 50–64 tahun; dan di atas 65 tahun yaitu 1.020; 4.780; 11.970; dan 22.870 kasus. Perkiraan kasus ini berdasarkan data dari 49 negara bagian pada tahun 1995 hingga 2009 yang dilaporkan oleh *North American Association for Central Cancer Registries*, serta perkiraan kasus yang menyebabkan kematian berdasarkan data dari *US Mortality Data, National Center for Health Statistics*, dan *Centers for Disease Control and Prevention* pada tahun 1995 hingga 2009 (*American Cancer Society*, 2013).

Rebecca *et al* dalam *Cancer Statistic 2013* melaporkan perkiraan jumlah kasus baru kanker payudara di Amerika Serikat pada tahun 2013 menyerang pria sebanyak 2.240 kasus dan pada wanita 232.340 kasus, sedangkan kasus kanker payudara yang menyebabkan kematian pada pria sebanyak 410 dan wanita 39.620 kasus (Siegel *et al*, 2013: 12–14).

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang terbanyak ditemukan di Indonesia. Biasanya kanker ini ditemukan pada umur 40-49 tahun dan letak terbanyak di kuadran lateral atas (Mansjoer, 2000: 283).

Beberapa sel menjadi target penelitian sebagai antiproliferasi pada kanker payudara seperti MCF-7, MDA-MB-231, dan SKBR non-cancer. Ada beberapa obat yang bekerja langsung

pada target ini dengan menghambat pertumbuhan kanker payudara dengan tingkat efektifitas berdasarkan konsentrasi penghambatan pertumbuhan sel kanker yang bekerja pada target ini. Senyawa dari turunan 1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole merupakan senyawa yang mengandung perubahan gugus substituen yang didesain, disintesis, dan dievaluasi untuk menghambat aktivitas polimerisasi tubulin dan menghambat aktivitas sel kanker (Wang, 2015: 3).

Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) adalah metode komputasi atau model matematik untuk menemukan korelasi signifikan secara statistik antara struktur dan aktivitas. Dari segi desain obat, struktur di sini merujuk pada sifat dari molekul, substituen atau interaksi medan energi, serta aktivitas yang sesuai dengan suatu eksperimental biologi/biokimia seperti afinitas ikatan, aktivitas, toksisitas atau tingkat konstanta. Berbagai pendekatan HKSA telah dikembangkan secara bertahap selama rentang waktu lebih dari seratus tahun dan berfungsi sebagai metode prediksi aktivitas yang penting, khususnya dalam desain obat-obatan (Verma *et al*, 2010: 95).

Salah satu penerapan kimia komputasi dalam bidang farmasi adalah desain obat. Desain obat merupakan proses iterasi yang mulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi penting dan diakhiri dengan

langkah optimasi, baik dari profil aktivitas maupun sintesis senyawa kimia. Tanpa pengetahuan yang lengkap tentang proses biokimia yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis, hipotesis desain obat pada umumnya didasarkan pada pengujian kemiripan skruktural dan perbedaan antara molekul aktif dan tidak aktif. Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitasnya dan menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemamfaatan obat. Untuk itu, dikembangkan pendekatan teoretis yang dapat menghitung secara kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologis terhadap perubahan skruktur senyawa yang dikenal sebagai HKSA (Hetadi, 2011: 8).

HKSA merupakan bagian penting rancangan obat, dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin dan kenyamanan yang lebih besar. Selain itu, dengan menggunakan model HKSA, akan lebih banyak menghemat biaya atau lebih ekonomis, karena untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang dikehendaki, faktor coba-coba ditekan sekecil mungkin. Berdasarkan pertimbangan tersebut, dilakukanlah studi HKSA terhadap senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole yang menghambat

pertumbuhan sel MCF-7 untuk pengobatan kanker payudara.

PROSEDUR KERJA

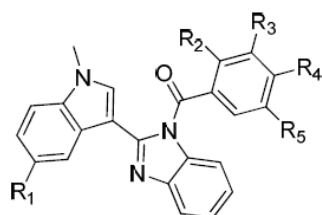
1. Pemodelan Struktur Senyawa

Sebagai bahan penelitian digunakan adalah model struktur dan data nilai aktivitas inhibisi pertumbuhan sel (GI_{50}) MCF-7 dari satu seri senyawa turunan *1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole*, yang dikutip dari artikel hasil penelitian Yang-Ting Wang, Ya-Juan Qin, Ya-Liang Zhang, Chang-Hong Liu, Hai-Liang Zhu (2015) dengan judul *synthesis, biological evaluation, and molekular docking studies of novel 1-*

benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole derivatives as potential tubulin polimeritation inhibitor.

Pemodelan struktur senyawa turunan *1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole* menggunakan program *HyperChem*. Pembuatan model senyawa terdiri atas pemilihan atom, jenis ikatan, dan muatan total dari senyawa uji. Struktur senyawa digambar dengan baik dan rapi. Perhatikan jenis ikatan-ikatan dan atom-atomnya, kemudian dioptimasi setelah di-add hidrogen. Struktur tiga dimensi (3D) setiap senyawa disimpan dalam format ekstensi hin.

Tabel 1. Struktur senyawa turunan *1-benzene acyl-2-(methylindol-3yl)-benzimidazole* dan aktivitasnya sebagai antiproliferasi MCF-7



Senyawa	R1	R2	R3	R4	R5	GI_{50} (μ M) MCF-7
10a	H	H	H	H	H	43,7
10b	H	-OCH3	H	H	H	32,1
10c	H	H	-OCH3	H	H	12,7
10d	H	H	H	-OCH3	H	16,3
10e	H	H	-OCH3	-OCH3	-OCH3	10,2
10f	H	H	-OCH3	-OCH3	H	5,4
10g	H	Br	H	H	H	70,1
10h	H	H	Br	H	H	63,4
11a	-OCH3	H	H	H	H	38,4
11b	-OCH3	-OCH3	H	H	H	23,9
11c	-OCH3	H	-OCH3	H	H	14,6
11d	-OCH3	H	H	-OCH3	H	14,8
11e	-OCH3	H	-OCH3	-OCH3	H	6,3
11f	-OCH3	H	-OCH3	-OCH3	-OCH3	5,1

11g	-OCH3	Br	H	H	H	55,8
11h	-OCH3	H	Br	H	H	52,7
12a	Br	H	H	H	H	50,3
12b	Br	-OCH3	H	H	H	36,2
12c	Br	H	-OCH3	H	H	18,2
12d	Br	H	H	-OCH3	H	19,2
12e	Br	H	-OCH3	-OCH3	H	11,3
12f	Br	H	-OCH3	-OCH3	-OCH3	9,7
12g	Br	Br	H	H	H	73,6
12h	Br	H	Br	H	H	68,2

2. Optimasi Geometri

Setelah dimodelkan, struktur senyawa dioptimasi dengan perangkat lunak *Hyperchem* menggunakan metode *Ab initio*. Optimasi struktur geometri bertujuan untuk memperoleh konformasi struktur yang lebih stabil. Proses optimasi dilakukan dengan langkah dengan memilih *setup* >> *Ab initio*, selanjutnya diatur basis set menjadi *minimal (STO-3G)*, *small (3-21G)*, *medium (6-31G)*, dan lain-lain tergantung periode atom-atom yang ada dalam struktur. Selanjutnya dipilih *Hyperchem* >> *Compute* >> *Geometry Optimization* untuk memulai perhitungan optimasi geometri dengan parameter *default*. Hasil perhitungan *Ab initio* lebih akurat dibanding daripada semiempirik, sebab *Ab initio* menyelesaikan semua persamaan mekanika kuantum secara eksak dan semua elektron yang ada diperhitungkan. Kemudian, file yang telah dioptimasi disimpan dalam format mol.

3. Kalkulasi Deskriptor

Kalkulasi nilai-nilai deskriptor menggunakan program MOE. Deskriptor yang dihitung disajikan dalam tabel 2. Perhitungan dimulai dengan pembuatan database senyawa turunan *1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole* dengan memasukkan struktur senyawa yang telah dioptimasi ke file database (mdb).

Urutan perintah untuk kalkulasi deskriptor dari database adalah *Database Viewer* >> *Compute* >> *Descriptors* >> *Calculate*, kemudian dipilih deskriptor yang akan dihitung, kemudian tekan OK.

Setelah seluruh deskriptor telah selesai dihitung, nilai deskriptor dipindahkan ke dalam file

Tabel 2. Daftar Deskriptor

No.	Simbol pada software	Simbol umum	Deskriptor
1.	AM_1dipole	μ	Momen dipole
2.	AM1_E	E_{Tot}	Energi total
3.	AM1_Eele	E_{Ele}	Energi elektronik
4.	AM1_HOMO	E_{HOMO}	Energi HOMO
5.	AM1_LUMO	E_{LUMO}	Energi LUMO
6.	AM1_HF	HF	Pembentukan panas
7.	ASA_H	\AA	Luas permukaan hidrofobik
8.	ASA-P	A	Luas permukaan polar total
9.	Glob	Glob	Globularitas
10.	log P (o/w)	log P	Koefisien partisi
11.	log S	log S	Logaritma kelarutan dalam air
12.	Mr	MR	Refraktivitas molar
13.	VSA	VSA	Daerah permukaan van Der Waals
14.	Vdw-vol	Vdw-vol	Volume van der waals (A^{**2})
15.	Vol	Vol	Volume van der waals

4. Perhitungan Statistik

Perhitungan statistik menggunakan variabel terikat nilai aktivitas inhibisi pertumbuhan MCF-7 senyawa turunan *1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole* hasil eksperimen yang telah dilogaritma ($\log GI_{50}$). Sedangkan variabel bebas yang digunakan berupa 15 deskriptor. Parameter statistik yang dihitung dari setiap persamaan adalah koefisien korelasi, koefisien regresi, nilai fischer, standar deviasi, dan signifikansi. Dipilih 10 persamaan terbaik berdasarkan parameter statistik untuk kemudian divalidasi.

5. Validasi dan Penetapan Model HKSA

Model-model HKSA yang terpilih divalidasi silang dengan menggunakan metode *Leave One Out*, yaitu dengan cara setiap senyawa (n) yang diprediksi dihilangkan dalam perhitungan analisis regresi linear. Metode validasi ini dengan melakukan uji model persamaan dari data sebanyak n-1 untuk melakukan ekstrapolasi terhadap tiap-tiap data yang ada sejumlah n, atau dengan kata lain masing-masing data dihitung menggunakan persamaan yang diperoleh dari regresi data-data yang lain. Dengan melihat deviasi hasil validasi aktivitas prediksi dan eksperimen, maka dapat

ditentukan suatu pola regresi dengan tingkat keakuratan yang paling tinggi. Persamaan HKSA yang terpilih adalah persamaan dengan nilai kriteria statistik terbaik dan memenuhi kriteria validasi, yang ditunjukkan sebagai nilai $q^2 \geq 0,5$.

$$q^2 = 1 - \frac{\sum (y_{pred} - y)^2}{\sum (y - \bar{y})^2}$$

dimana y_{pred} adalah aktivitas prediksi, y adalah aktivitas hasil eksperimen dan \bar{y} adalah aktivitas rata-rata.

Selain menghitung nilai q^2 , pemilihan persamaan HKSA terbaik juga mempertimbangkan nilai r dari kurva nilai aktivitas eksperimen dengan nilai aktivitas prediksi yang dihitung dari masing-masing persamaan HKSA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HKSA merupakan metode regresi kuantitatif yang mencoba menghubungkan struktur kimia dengan aktivitas biologi. HKSA dalam artian yang paling sederhana merupakan metode untuk membangun model komputasi atau matematika yang mencoba untuk menemukan korelasi yang signifikan secara statistik antara fungsi struktur dan fungsi aktivitas menggunakan teknik kemometrik.

Proses pemodelan 24 struktur senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(methylindol-3yl)-benzimidazole dilakukan menggunakan program *HyperChem* 8.0,

hingga diperoleh struktur molekul tiga dimensi. File disimpan dalam format ekstensi .hin. Kemudian dilakukan optimasi geometri atau minimasi energi untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil dimana energi molekulnya paling kecil. Optimasi geometri dilakukan dengan menggunakan metode *ab initio* untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil sebab hasil perhitungan *ab initio* lebih akurat bila dibandingkan dengan semiempirik. Metode ini memperhitungkan semua elektron yang ada dalam molekul. Setelah itu, file hasil optimasi *Ab initio* yang telah disimpan dalam format ekstensi hin diubah menjadi format ekstensi .mol2. File dengan format mol2 selanjutnya diubah menjadi format ekstensi moe pada program *Molecular Operating Environment (MOE)* untuk memudahkan komputasi dengan perangkat lunak ini.

Deskriptor yang dihitung dengan program MOE digunakan untuk mengembangkan model HKSA untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(methylindol-3yl)-benzimidazole sebagai inhibitor polimerisasi tubulin. Deskriptor-deskriptor ini nantinya diteliti yang berperan penting dalam aktivitas senyawa golongan tertentu.

Tabel 3. Nilai Deskriptor Struktur Molekul Hasil Perhitungan Program MOE

Se-nyawa	AM1_dipole	AM1_E	AM1_Eeele	AM1_HOMO	AM1_LU MO	AM1_HF	ASA_H	ASA_P	Glob	Log P (o/w)	Log S	Mr	VSA	Vdw-vol	Vol
10a	3,782371	-95546,2	-775055	-8,08668	-0,39954	138,404	587,371	0	0,195272	4,842	-5,06317	10,6116	377,351	499,608	357,6
10b	4,919313	-106515	-888143	-7,9263	-0,37401	105,563	634,334	0	0,198853	4,796	-5,11355	11,2756	406,28	534,698	380,9
10c	4,844584	-106519	-891951	-8,06165	-0,35032	101,442	612,307	0	0,268059	4,835	-5,11355	11,2719	405,223	534,698	379,6
10d	3,889663	-106521	-885939	-8,06991	-0,37914	99,8429	619,878	0	0,224613	4,798	-5,11355	11,2719	403,587	534,698	381,3
10e	5,746123	-116858	-989590	-8,36886	-0,5377	68,0062	645,812	0	0,245047	5,22974	-6,82413	12,001	430,791	563,887	402,3
10f	4,349591	-127829	-1132100	-8,3286	-0,57979	46,9699	672,262	0	0,313378	4,97248	-6,87451	12,6501	461,24	598,978	428
10g	1,885569	-99144,3	-756823	-8,13974	-0,78478	160,525	589,524	0	0,145925	5,937	-7,91975	10,9781	359,142	496,649	349,4
10h	1,574003	-102729	-802888	-8,10399	0,78724	162,171	624,758	0	0,153954	6,366	-7,81376	11,4349	383,512	522,694	369
11a	2,892681	-105872	-861843	-8,02327	-0,59439	118,787	630,457	0	0,166756	5,524	-6,77375	11,346	387,942	528,797	371,6
11b	4,173059	-116843	-978528	-7,95031	-0,52589	83,196	669,522	0	0,179747	5,478	-6,82413	12,001	416,105	563,887	394,3
11c	3,393493	-116845	-968553	-8,01225	-0,58359	81,5017	672,872	0	0,207552	5,517	-6,82413	11,9973	416,261	563,887	395,5
11d	3,797156	-116846	-969955	-7,99318	-0,54997	80,4075	676,673	0	0,202204	5,48	-6,82413	11,9973	416,633	563,887	396,3
11e	4,071950	-127816	-1090805	-8,00858	-0,57388	46,4809	706,045	0	0,199132	5,22274	-6,87451	12,6464	444,763	598,978	421,5
11f	4,056233	-138780	-1237579	-7,96864	-0,77889	17,4639	735,737	0	0,207676	4,96548	-6,92489	13,2915	471,769	634,068	447
11g	2,673910	-113700	-918975	-8,06838	-0,78269	126,982	660,601	0	0,170401	6,32	-7,86414	12,1025	410,644	557,784	395,8
11h	9,335281	-113652	-916895	-6,8719	-2,11778	174,94	664,181	0	0,208614	6,359	-7,86414	12,0988	411,985	557,784	395,6
12a	3,844836	-102730	-803573	-8,16867	-0,69903	161,276	624,936	0	0,153755	6,366	-7,81376	11,4349	385,017	522,694	369,9
12b	4,898896	-113701	-918029	-8,09381	-0,62731	125,621	666,493	0	0,148957	6,32	-7,86414	12,1025	413,118	557,784	397,9
12c	3,858105	-113703	-907958	-8,15407	-0,6837	123,954	669,256	0	0,159532	6,359	-7,86414	12,0988	413,988	557,784	396
12d	4,640262	-113704	-909647	-8,13634	-0,65254	122,909	671,209	0	0,168857	6,322	-7,86414	12,0988	412,915	557,784	394,5
12e	3,847977	-124674	-1028912	-8,16035	-0,67876	88,8809	707,433	0	0,163144	6,06474	-7,91452	12,7561	440,139	592,875	422,5
12f	6,249308	-135589	-1180860	-6,86819	-2,05569	126,413	720,531	0	0,192608	5,80748	-7,9649	13,4073	467,156	627,966	445,6
12g	3,291919	-110558	-859623	-8,2184	-0,82862	169,478	655,863	0	0,155879	7,162	-8,90415	12,1563	406,904	551,681	397,1
12h	3,216881	-110561	-852842	-8,25651	-0,84414	166,994	664,355	0	0,159576	7,201	-8,90415	12,1525	410,619	551,681	395,1

Kajian HKSA ini menggunakan 24 struktur senyawa. Pemilihan senyawa-senyawa ini didasarkan pada kemiripan kerangka struktur dari senyawa tersebut. Nilai deskriptor kemudian digunakan dalam analisis HKSA sebagai fungsi dari struktur. Analisis HKSA menggunakan analisis regresi multilinear dengan bantuan perangkat lunak SPSS 17.

Deskriptor-deskriptor sebagai variabel bebas tersebut diregresikan terhadap nilai aktivitas inhibisi pertumbuhan sel MCF-7 (Log GI₅₀) sebagai variabel terikat. Terdapat dua metode yang digunakan untuk melakukan analisis regresi multilinear pada SPSS, metode *Backward* digunakan untuk menentukan jumlah deskriptor yang akan digunakan sebagai

kombinasi dalam persamaan. Setelah jumlah deskriptor diperoleh, analisis regresi multilinear dengan metode *Enter* dilakukan untuk memperoleh 10 model persamaan terpilih berdasarkan pada nilai parameter statistic, yaitu koefisien korelasi (r), koefisien regresi (r^2), Koefisien Fischer (F), signifikansi (Sig), dan standar error (SE). Persamaan dengan nilai r yang tinggi, F yang tinggi, sig yang tinggi, dan SE yang rendah, dipertimbangkan untuk dimasukkan dalam 10 persamaan terpilih. Sepuluh model persamaan dengan parameter statistik terbaik persamaan kemudian akan dihitung divalidasi dengan metode *Leave One Out* (LOO) hingga diperoleh nilai q^2 , serta nilai r dari kurva aktivitas eksperimen vs aktivitas prediksi. Nilai aktivitas yang dihitung dari nilai-nilai deskriptor berdasarkan persamaan HKSA disebut sebagai aktivitas prediksi.

Terdapat dua jenis nilai r dalam percobaan ini. Nilai r pertama menunjukkan korelasi antara deskriptor dengan aktivitas, berdasarkan kurva deskriptor vs aktivitas. Nilai r kedua menunjukkan tingkat hubungan antara data aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data aktivitas hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari hasil analisis regresi. Koefisien korelasi adalah angka yang bervariasi mulai dari 0 sampai 1. Semakin tinggi nilainya maka semakin baik hubungannya. Untuk mendapatkan nilai koefisien korelasi yang dapat diterima tergantung pada jumlah data penelitian.

Semakin banyak jumlah data penelitian maka semakin rendah koefisien korelasi atau nilai r yang dapat diterima. Dalam penelitian HKSA diusahakan dicapai suatu nilai r yang lebih besar dari 0,9.

Nilai r^2 menunjukkan aktivitas biologis dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter sifat kimia fisika yang digunakan. Nilai F menunjukkan kemaknaan hubungan. Makin besar nilai F , maka makin besar derajat kemaknaan hubungan. Nilai Fischer adalah indikator bilangan untuk menunjukkan bahwa hubungan, yang dinyatakan oleh persamaan yang diperoleh, adalah benar atau merupakan kejadian kebetulan. Semakin tinggi nilai F semakin kecil kemungkinan hubungan tersebut adalah kebetulan. Nilai SE menunjukkan nilai variasi kesalahan dalam percobaan.

Penelitian ini diperoleh bahwa jumlah kombinasi deskriptor yang paling minimal dapat digunakan adalah sebanyak 4 dimana akan diperoleh nilai $r > 0,9$. Semakin sedikit jumlah deskriptor yang digunakan dalam kombinasi maka parameter yang digunakan dalam desain obat semakin sedikit sehingga mempermudah peneliti dalam meningkatkan aktivitas-aktivitas dengan mengganti substituen berdasarkan deskriptor yang terpilih. Sepuluh model persamaan terpilih kemudian divalidasi *leave one out* untuk memperoleh nilai q^2 .

Nilai q^2 digunakan untuk menentukan model persamaan terbaik. Model persamaan harus memenuhi

kriteria nilai $q^2 \geq 0,5$. Sepuluh model persamaan terpilih beserta nilai q^2 ditunjukkan pada tabel 4. Nilai q^2 , dalam hal ini, adalah selisih kesalahan bahwa model tidak sesuai. Nilai-nilai q^2 yang lebih dekat ke 1 menunjukkan kesalahan

lebih kecil, dan nilai-nilai lebih kecil dari 1 menunjukkan kesalahan yang lebih besar. Nilai q^2 dan r dari kurva aktivitas eksperimen vs aktivitas prediksi digunakan untuk menentukan model persamaan terbaik.

Tabel 4. Kombinasi deskriptor dengan nilai kriteria statistik dan validasi *Leave One Out* (q^2).

No.	Jumlah deskriptor	Deskriptor	r	r ²	q ²	F	S (Sig.)	SE	R kurva MIC eksperimen vs MIC prediksi
1	4	AM1_E, AM1-Eele, Glob, Log POW	0,926	0,858	0,789	28,765	7,9517	0,21795	0,792
2	4	AM1-E, AM1-Eele, Log Pow, VSA	0,926	0,858	0,782	28,795	7,8841	0,21785	0,783
3	4	AM1-E, AM1-Eele, Mr, VSA	0,925	0,856	0,771	28,299	9,0637	0,21948	0,774
4	4	AM1_Eele, AM1-HF, Log Pow, Mr	0,925	0,855	0,709	28,102	9,5839	0,22014	0,717
5	4	AM1_E, AM1_Eele AM1-HOMO, Log-Pow	0,92	0,845	0,745	25,994	1,7810	0,22756	0,749
6	4	AM1_E, AM1_Eele AM1-LUMO, Log-Pow	0,916	0,84	0,748	24,859	2,5298	0,23188	0,751
7	4	AM1_E, AM1_HF, AM1_HOMO, Log S	0,915	0,837	0,698	24,452	2,8788	0,23349	0,689
8	4	AM1_dipole, AM1-E, AM1-HOMO, Log-POW	0,915	0,838	0,694	24,511	2,83E-07	0,23326	0,707
9	4	AM1_Eele, AM1-HF, Log Pow, Vdw-vol	0,915	0,837	0,653	24,422	2,9064	0,23361	0,669
10	4	AM1_dipole, AM1-HF, Vol, VSA	0,914	0,835	0,676	24,072	3,2527	0,23502	0,689

Dari sepuluh kombinasi empat deskriptor yang digunakan, persamaan yang terbaik berdasarkan kriteria-kriteria statistik di atas yaitu persamaan pertama pada tabel 4, dimana memiliki deskriptor antara lain AM1_E, AM1-Eele, Glob, Log

POW. Regresi multinier terbaik yang berisi empat deskriptor ini menghasilkan korelasi yang baik dengan hasil eksperimen $r = 0,926$, $r^2 = 0,858$ dan validasi silang q^2 adalah 0,789. Adapun deskriptor terpilih pada persamaan terbaik

di atas, yaitu: $\text{Log IC}_{50} = 8,660 - 0,000209 \text{ AM1-E} - 0,0000164 \text{ AM1_Eele} - 3,825 \text{ Glob} + 0,762 \text{ log P (O/W)}$. Dari persamaan tersebut menunjukkan deskriptor-deskriptor yang berpengaruh antara lain AM1_E (energi total), AM1-Eele (energi elektronik), Glob (globularitas), Log P (O/W) (koefisien partisi) terhadap aktivitas senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(methylindol-3yl)-benzimidazole. Globularitas sebagai rasio antara volume molekul dan luas permukaan; Koefisien partisi menggambarkan rasio pendistribusian obat kedalam pelarut sistem dua fase, yaitu pelarut organik dan air. Bila molekul semakin larut lemak, maka koefisien partisinya semakin besar dan difusi trans membran terjadi lebih mudah. Selain itu, organisme terdiri dari fase lemak dan air, sehingga bila koefisien partisi sangat tinggi ataupun sangat rendah maka hal tersebut akan menjadi hambatan pada proses difusi zat aktif.

Dari model persamaan yang terpilih, aktivitas senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(methylindol-3yl)-benzimidazole dipengaruhi oleh deskriptor-deskriptor yaitu AM1_E, AM1-Eele, Glob, Log POW.

KESIMPULAN

Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa turunan 1-benzene acyl-2-(1-methylindol-3-yl)-benzimidazole sebagai inhibitor pertumbuhan MCF-7 menunjukkan bahwa deskriptor yang

berpengaruh terhadap aktivitas senyawa dengan persamaan terbaik $\text{Log Log IC}_{50} = 8,660 - 0,000209 \text{ AM1-E} - 0,0000164 \text{ AM1_Eele} - 3,825 \text{ Glob} + 0,762 \text{ log P (O/W)}$.

KEPUSTAKAAN

- American Cancer Society. *Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014*. Atlanta: American Cancer Society Inc. 2013
- Hetadi, Abdul. *Pengantar Kimia Komputasi*. Jakarta: Aesculapius. 2011
- Mansjoer, Arief, dkk. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi ketiga. Jilid 2. Jakarta: Media Aesculapius. 2000
- Siegel, Rebecca; Naishadham, Deepa; Jemal, Ahmedin. *Cancer Statistics. Canadian Cancer Journal of Clinical*. 63(1): 11–30. 2013
- Verma, Jitender; Khedkar, Vijay M.; Coutinho, Evans C. 3D-QSAR in Drug Design- A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 10(1): 95–115. 2010
- Wang, Yang-Ting, Ya-Juan Qin, Ya-Liang Zhang, Chang-Hong Liu, Hai-Liang Zhu. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking studies of Novel 1 benzene acyl-2-(1-methyl indol-3-yl)-benzimidazole Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 99:125-137.2015