

## Prediction of Xanton Derivatives as Anti Heart Cancer using In Silico Quantitative Structure-Property Relationships

Royana Ari Pratiwi Putri<sup>1</sup>, Agus Dwi Ananto<sup>1\*</sup>, I Made Sudarma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

<sup>1,2</sup>Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Science, University of Mataram.

Email: [agus\\_da@unram.ac.id](mailto:agus_da@unram.ac.id)

Received January 03, 2019; Accepted February 15, 2019

### ABSTRACT

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) study have been performed on Xanthone derivatives as anti-cancer activity. The objectives of this research is to design a new Xanthone derivatives from the best QSAR equation model. The data set were taken from the previous study, involving 41 Xanthone derivatives and their biology activities in Inhibitor Concentration 50 % (IC<sub>50</sub>). The parameters (descriptors) were calculated by semiempirical PM3 method. The selection of the best QSAR equation models was determined by multilinear regression analysis. The best linear equation resulted from that analysis is:  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 13,099 + 2,837 \text{ qC1} + 0,098 \text{ qC2} + 11,214 \text{ qC10} + 2,065 \text{ qC13} - 1,236 \text{ qC14} + 35,356 \text{ qO15} + 0,001 (\text{vol}) - 0,025 (\text{log P}) + 0,283 (\text{dipole})$  n = 41; r = 0.735; adjusted r<sup>2</sup> = 0.360; Fhit/Ftab = 1.2911; PRESS = 5.0089. Based on that model, a new Xanthone derivatives has been design which show better predicted biology activity (log 1/IC<sub>50</sub>= 15,0863), new derivatives have the log 1/IC<sub>50</sub> higher than the old one (log 1/IC<sub>50</sub>= 9). This result indicated that new Xanthone derivatives has potential to developed as new anti-cancer drug.

Keywords : QSAR, Anticancer, Xanthone, PM3

### PENDAHULUAN

Kanker hati merupakan penyebab utama kematian ketiga dari kanker diseluruh dunia dengan angka kematian sekitar lima ribu kematian [1-2]. Berdasarkan laporan di Indonesia sekitar 600 ribu orang pasien meninggal setiap tahun karena kanker hati seiring dengan meningkatnya penderita hepatitis B yang mana infeksi virus hepatitis B 100 kali lebih beresiko menyebabkan kanker hati [3-4].

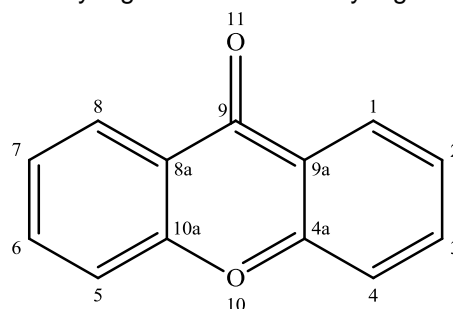
Metode pengobatan kanker hati yang dapat dilakukan pada pasien antara lain: pembedahan (*reseksi*), *Percutaneous Ethanol Injection* (PEI), *chemoembolism*, radioterapi, dan kemoterapi sistemik. Keberhasilan terapi kanker menggunakan metode tersebut masih kecil, yaitu 35 % pasien yang diterapi reseksi dapat bertahan hidup selama lima tahun dan kurang dari 10 % pada pasien dengan tumor *nonresectable* [5-6]

Beberapa senyawa turunan xanton dan menguji secara *in vitro* terhadap sel kanker hati dan diperoleh hasil bahwa turunan xanton memiliki aktifitas yang baik terhadap sel kanker hati dan menunjukkan selektivitas sel yang jelas terhadap sel kanker hati manusia dengan mekanisme kerja menghambat kerja topoisomerrase II dan menginduksi kematian sel secara terprogram [7-8].

Salah satu upaya dalam tahapan awal pengembangan obat baru adalah dengan analisis *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas* (HKSA)

dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping sekecil mungkin serta kenyamanan dalam penggunaan obat yang lebih besar. Suatu persamaan HKSA menggambarkan hubungan matematis antara karakteristik fisiko-kimia dengan aktivitas biologis. Berdasarkan hubungan tersebut, aktivitas secara teoritik senyawa baru dapat diprediksi sehingga fokus penelitian dapat dipersempit, biaya dan waktu dapat lebih efisien [9-17].

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini akan dilakukan design senyawa turunan xanton berdasarkan persamaan HKSA dengan menggunakan metode *Parameterized Model 3* (PM3). Persamaan HKSA terbaik yang didapatkan, dijadikan acuan untuk desain senyawa turunan xanton baru yang memiliki aktivitas yang lebih baik.



Gambar 1. Struktur senyawa xanton

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini akan menggunakan komputer dengan spesifikasi processor *Intel Pentium® Core i5 6600*, RAM 2 GB, Harddisk 1TB, *Microsoft Word 2007*, *Microsoft Office Excel 2007*, *SPSS 16.0*, *HyperChem 8.0*, dan *ChemDraw Ultra 12*. Bahan penelitian yang digunakan berupa set data dari penelitian sebelumnya sebanyak 41 senyawa beserta aktivitas antikanker (nilai  $IC_{50}$ ) yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Seri Senyawa Turunan Xanton

No	No Senyawa	$IC_{50}$
1	1	85,320
2	2	43,200
3	3	71,360*
4	4	40,450
5	5	63,110
6	6	45,930*
7	7	15,800
8	8	9,180
9	9	41,430
10	10	69,640
11	11	40,040
12	12	56,980*
13	13	56,980
14	14	41,390
15	15	57,540
16	16	200*
17	17	200
18	18	14,120
19	19	29,490
20	20	200
21	21	22,570*
22	22	8,470
23	23	57,870
24	24	4,070
25	25	6,890
26	26	182,720*
27	27	0,068
28	28	0,207
29	29	0,019
30	30	0,003
31	31	0,005
32	32	0,001
33	33	0,013*
34	34	0,035
35	35	0,003
36	36	0,147
37	37	0,484
38	38	0,038
39	39	0,029
40	40	0,264*
41	41	0,036

## Optimasi Geometri

Masing-masing struktur senyawa xanton digambar secara 2D dengan program *ChemDraw Ultra 12.0*. Selanjutnya struktur tersebut diubah menjadi bentuk tiga dimensi (3D) dengan *Hyperchem 8.0*. Struktur yang terbentuk dioptimasi geometri untuk memperoleh konformasi struktur yang lebih stabil menggunakan metode semiempirik PM3.

## Analisis Persamaan HKSA

Model HKSA dibangun menggunakan *SPSS 16.0* dengan metode *backward* dan *enter* untuk mendapatkan variabel yang paling penting dan paling berpengaruh pada aktivitas senyawa. Variabel terikat pada penelitian ini adalah  $\log 1/IC_{50}$  (aktivitas biologis) dan variabel bebas berupa parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Validasi model HKSA dilakukan menggunakan beberapa parameter statistik yaitu *Koefisien Korelasi (r)*, *Koefisien Determinasi ( $r^2$ )*, *Adjusted  $r^2$* , *Standard of Error (SE)*,  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , *Prediction Residual Error Sum of Square (PRESS)*, dan *Root Mean Square Deviation (RMSD)*.

## Desain Senyawa

Desain senyawa baru dilakukan dengan menambahkan substituen tertentu pada senyawa induk xanton. Senyawa induk dipilih berdasarkan senyawa data set yang memiliki nilai  $\log 1/IC_{50}$  terbesar, kemudian dilakukan pemindahan substituen pada posisi orto, meta dan para. Selain itu, dilakukan substitusi  $NO_2$  dan  $OH$  pada posisi atom yang paling berpengaruh. Selanjutnya dilakukan perhitungan  $IC_{50}$  senyawa baru dengan menggunakan persamaan HKSA terbaik yang sudah didapat dan dipilih senyawa baru yang memiliki nilai  $\log 1/IC_{50}$  lebih tinggi dari senyawa induk.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Optimasi Geometri

Hasil optimasi geometri senyawa induk xanton disajikan pada Gambar 2. Pada HKSA model Hansch, hasil dari perhitungan deskriptor dapat mewakili parameter hidrofobik, elektronik dan sterik, hal ini dikarenakan proses distribusi, penembusan membran biologis sangat dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak atau air, suasana pH dan derajat ionisasi ( $pK_a$ ) sehingga dalam HKSA parameter yang sering digunakan adalah parameter hidrofobik dan elektronik. Proses interaksi obat-reseptor sangat dipengaruhi oleh ikatan kimia, kerapatan elektron, ukuran molekul dan efek sterokimia, sehingga dalam HKSA ketiga parameter tersebut ikut dilibatkan, terutama parameter elektronik dan sterik.



Gambar 2. (a) Urutan penomoran atom hasil optimasi senyawa induk xanton menggunakan metode PM3  
(b) Muatan masing-masing atom senyawa induk xanton hasil optimasi menggunakan metode PM3.

Tabel 2. Parameter Statistik dari Tiga Model Persamaan Terpilih

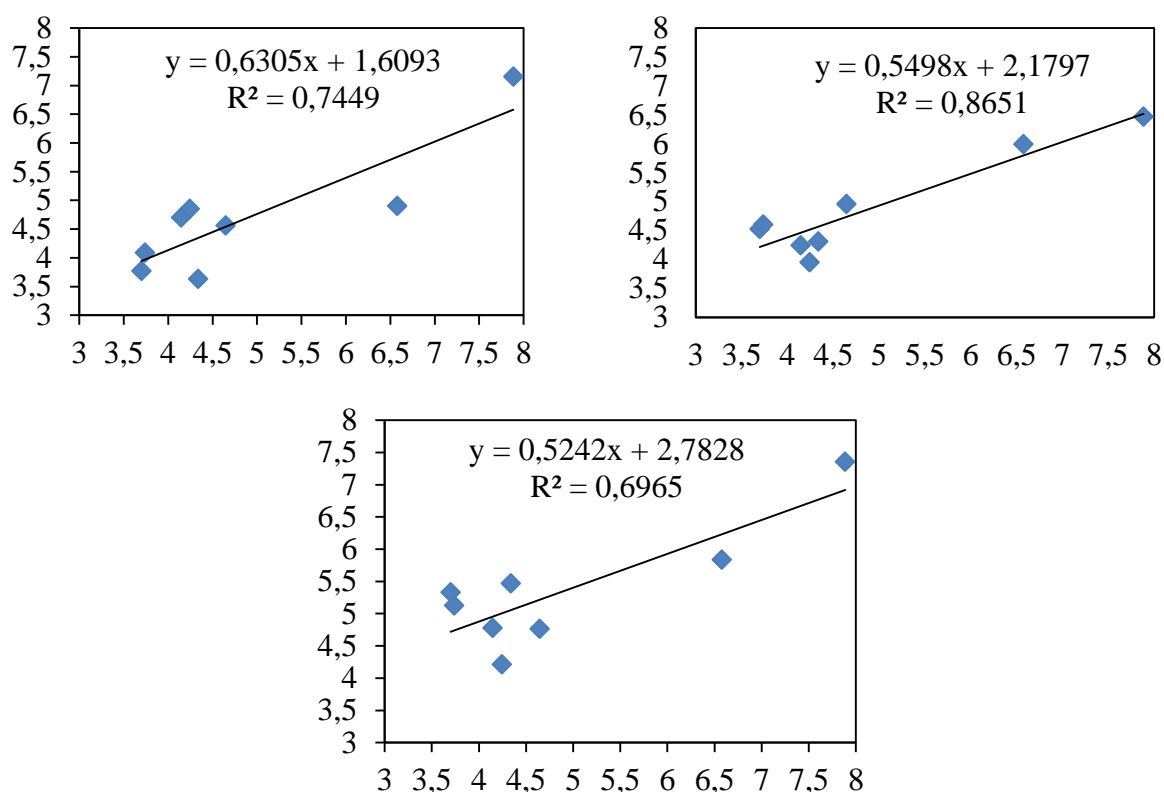
Model	Variabel	R	$r^2$	Adjusted $r^2$	Fhit/Ftab	PRESS
8	qC1, qC2, qC10, qC13, qC14, qO7, qO15, vol, logp, mass, dipole	0,884	0,781	0,666	2,9839	27,3494
9	qC1, qC2, qC10, qC13, qC14, qO15, vol, logp, dipole	0,735	0,540	0,360	1,2911	5,0089
11	qC1, qC2, qC10, qC12, qC14, qO15, logp, dipole	0,802	0,644	0,525	2,3018	1,9399

Sifat kimia-fisika yang digunakan untuk mewakili deskriptor sterik, elektronik dan hidrofobik pada penelitian ini antara lain gradien (grad), perkiraan luas permukaan (SurApp), kisi luas permukaan (SurGrid), volume (V), refraktivitas molar (RM), massa molekular (MW), dan panas pembentukan ( $\Delta H_f$ ) untuk deskriptor sterik, muatan bersih atom (q), energi hidrasi ( $E_H$ ), polarisabilitas molekular ( $\alpha$ ), momen dwi kutub ( $\mu$ ), energi total ( $E_T$ ), energi ikatan ( $E_b$ ), energi atom terisolasi ( $E_{at.is}$ ), energi elektronik ( $E_e$ ) dan interaksi inti-inti ( $E_{int}$ ) untuk deskriptor elektronik dan log P untuk deskriptor hidrofobik. Muatan bersih atom yang digunakan adalah muatan bersih atom dari senyawa induk xanton, yaitu atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, O7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, dan O15. Semua data kemudian dikumpulkan pada program *Ms. Office Excel 2007* dan *SPSS 16.0* yang nantinya digunakan untuk membangun model persamaan HKSA. Apabila dilihat dari nilai r,  $r^2$  dan Fhit/Ftab, semua model persamaan HKSA tersebut memenuhi syarat

sebagai model persamaan yang baik. Kemudian apabila dilihat dari nilai PRESS yang kecil, maka bisa dipilih tiga kandidat model persamaan HKSA yang terbaik yaitu model persamaan no 8, 9 dan 11. Model persamaan hasil analisis regresi multilinear disajikan pada tabel 2.

Untuk memilih model persamaan HKSA terbaik dari ketiga model tersebut, maka dilakukan uji validasi dengan menggunakan delapan senyawa uji yang telah ditentukan.

Kurva perbandingan log  $1/IC_{50}$  eksperimen dengan log  $1/IC_{50}$  prediksi menghasilkan nilai *slope* dan  $r^2$  yang dapat dijadikan acuan dalam memilih model persamaan terbaik. Berdasarkan perbandingan ketiga kurva pada gambar 3, harga  $r^2$  yang paling mendekati 1 yaitu model 9 dengan nilai  $r^2$  sebesar 0.865 yang artinya terdapat sekitar 86,5 % kesamaan nilai antara log  $1/IC_{50}$  prediksi dengan log  $1/IC_{50}$  eksperimen. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa model persamaan HKSA terbaik adalah model 9.



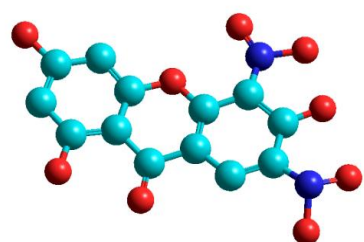
Gambar 3. Kurva  $\log 1/IC_{50}$  eksperimen dengan  $\log 1/IC_{50}$  prediksi dari model 8, 9 dan 11.

Model persamaan HKSA tersebut secara lengkap ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \log 1/IC_{50} = & 13,099 + 2,837 \text{ qC1} + 0,098 \text{ qC2} + \\ & 11,214 \text{ qC10} + 2,065 \text{ qC13} - 1,236 \\ & \text{qC14} + 35,356 \text{ qO15} + 0,001 (\text{vol}) \\ & - 0,025 (\log P) + 0,283 (\text{dipole}) \end{aligned}$$

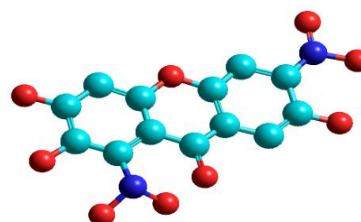
Dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0.735 nilai  $F_{hit}/F_{tab}$  = 1.2911 dan nilai PRESS = 5.0089

dari persamaan HKSA terbaik, dapat diketahui bahwa aktivitas senyawa dipengaruhi oleh deskriptor-deskriptor antara lain volume,  $\log P$  dan momen dipol, selain itu persamaan diatas memperlihatkan posisi atom-atom yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antikanker yaitu atom nomor qC1, qC2, qC10, qC13, qC14 dan qO15.



3,6,8-trihydroxy-2,4-dinitro-9H-xanthen-9-one

$IC_{50}$   
 $4,596 \times 10^{-5}$



2,3,7-trihydroxy-1,6-dinitro-9H-xanthen-9-one

$IC_{50}$   
 $8,169 \times 10^{-10}$

Gambar 3. Senyawa baru dan nilai  $IC_{50}$  masing masing senyawa

Berdasarkan model persamaan terbaik yang diperoleh maka didesain senyawa baru sebanyak 61 senyawa. Semua senyawa tersebut kemudian dioptimasi dengan *software HyperChem 8.0* dengan metode yang sama saat optimasi diawal yaitu PM3, kemudian diperoleh nilai

deskriptor dari masing-masing senyawa tersebut. Nilai-nilai deskriptor ini lalu dimasukkan kedalam persamaan HKSA yang sudah diperoleh sehingga ditemukan nilai  $\log 1/IC_{50}$  prediksi untuk masing-masing senyawa. Dari 60 senyawa baru yang didesain, hanya ditemukan 2 senyawa yang

memiliki nilai  $\log 1/IC_{50}$  lebih tinggi dibanding  $\log 1/IC_{50}$  senyawa turunan xanton sebelumnya. Senyawa tersebut adalah senyawa nomor 42 (2,4-dinitro-3,6,8-trihydroxy-9H-xanthen-9-one) dengan nilai  $\log 1/IC_{50}$  10,33755 dan nomor 50 (2,3,7-trihydroxy-1,6-dinitro-9H-xanthen-9-one) dengan nilai  $\log 1/IC_{50}$  sebesar 15,08637.

### KESIMPULAN

Desain senyawa baru turunan xanton berdasarkan persamaan terbaik yaitu senyawa 3,6,8-trihydroxy-2,4-dinitro-9H-xanthen-9-one dan 2,3,7-trihydroxy-1,6-dinitro-9H-xanthen-9-one dengan masing-masing  $IC_{50}$  sebesar  $4,596 \times 10^{-5}$  dan  $8,169 \times 10^{-10}$ .

### Daftar Pustaka

- [1] El-Serag, H. B., & Mason, A. C. (1999). Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *New England Journal of Medicine*, 340(10), 745-750.
- [2] Teo, E. K., & Fock, K. M. (2001). Hepatocellular carcinoma: an Asian perspective. *Digestive Diseases*, 19(4), 263-268.
- [3] Ho, C. K., Huang, Y. L., & Chen, C. C. (2002). Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta medica*, 68(11), 975-979.
- [4] Kubinyi, H. (1994). Variable selection in QSAR studies. II. A highly efficient combination of systematic search and evolution. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 13(4), 393-401.
- [5] Su, Q. G., Liu, Y., Cai, Y. C., Sun, Y. L., Wang, B., & Xian, L. J. (2011). Anti-tumour effects of xanthone derivatives and the possible mechanisms of action. *Investigational new drugs*, 29(6), 1230-1240.
- [6] Ho, C. K., Huang, Y. L., & Chen, C. C. (2002). Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta medica*, 68(11), 975-979.
- [7] Fu, W. M., Wang, W. M., Wang, H., Zhu, X., Liang, Y., Kung, H. F., & Zhang, J. F. (2014). Retracted: 1, 3, 5-Trihydroxy-13, 13-dimethyl-2 H-pyran [7, 6-b] xanthone directly targets heat shock protein 27 in hepatocellular carcinoma. *Cell biology international*, 38(2), 272-276.
- [8] Kpotin, G. A., Bédé, A. L., Houngue-Kpota, A., Anatovi, W., Kuevi, U. A., Atohou, G. S., Badawi, M. (2019). Relationship between electronic structures and antiplasmodial activities of xanthone derivatives: a 2D-QSAR approach. *Structural Chemistry*, 30(6), 2301-2310.
- [9] Alam, S., & Khan, F. (2018). Virtual screening, Docking, ADMET and System Pharmacology studies on Garcinia caged Xanthone derivatives for Anticancer activity. *Scientific reports*, 8(1), 1-16.
- [10] Masand, V. H., Mahajan, D. T., Alafeefy, A. M., Bukhari, S. N. A., & Elsayed, N. N. (2015). Optimization of antiproliferative activity of substituted phenyl 4-(2-oxoimidazolidin-1-yl) benzenesulfonates: QSAR and CoMFA analyses. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 230-237.
- [11] Hirjani, H., Mudasir, M., & Pranowo, H. D. (2018). Prediction of High Performance Liquid Chromatography Retention Time for Some Organic Compounds Based on Ab initio QSPR Study. *Acta Chimica Asiana*, 1(1), 24-29.
- [12] Scotti, L., Jaime Bezerra Mendonca Junior, F., Rodrigo Magalhaes Moreira, D., Sobral da Silva, M., R Pitta, I., & Tullius Scotti, M. (2012). SAR, QSAR and docking of anticancer flavonoids and variants: a review. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(24), 2785-2809.
- [13] Syahri, J., & Yuanita, E. (2017). Xanthone as Antimalarial: QSAR analysis, synthesis, molecular docking and in-vitro antimalarial evaluation. *Oriental Journal of Chemistry*, 33(1), 29-40.
- [14] Yuanita, E. M. M. Y., Pranowo, H. D., Jumina, J. U. M. I. N. A., & Mustofa, M. U. S. T. O. F. A. (2016). Design of hydroxy xanthenes derivatives as anticancer using quantitative structure-activity relationship. *Asian J Pharm Clin Res*, 9(2), 3-8.
- [15] Miladiyah, I., Jumina, J., Haryana, S. M., & Mustofa, M. (2018). Biological activity, quantitative structure-activity relationship analysis, and molecular docking of xanthone derivatives as anticancer drugs. *Drug design, development and therapy*, 12, 149.
- [16] Zhou, L. Y., Peng, J. L., Wang, J. M., Geng, Y. Y., Zuo, Z. L., & Hua, Y. (2018). Structure-activity relationship of xanthenes as inhibitors of xanthine oxidase. *Molecules*, 23(2), 365.
- [17] Zheng, X., Zhou, S., Zhang, C., Wu, D., Luo, H. B., & Wu, Y. (2017). Docking-assisted 3D-QSAR studies on Xanthenes as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Journal of molecular modeling*, 23(9), 272.