

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR TOKSISITAS : REVIEW

Purwaniati

RuBI Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

Jl. Soekarno-Hatta 754 Bandung

Email : purwaniati@bku.ac.id

Abstrak

Proses penemuan dan pengembangan obat merupakan proses panjang yang memerlukan banyak waktu dan biaya. Ada banyak calon molekul obat yang gagal mencapai pasaran karena alasan toksisitasnya yang tinggi, sehingga harus dapat diidentifikasi sedini mungkin. Hubungan kuantitatif struktur toksisitas (HKST) merupakan salah satu metode *in silico* yang cukup tangguh untuk memprediksi toksisitas. HKST merupakan persamaan matematis yang dibentuk dari variabel data *endpoint* toksisitas seperti LD₅₀ sebagai variabel terikat dan sejumlah deskriptor sebagai variabel bebas yang dihitung dari senyawa-senyawa dalam training set. Persamaan HKST kemudian digunakan untuk memprediksi toksisitas senyawa baru.

Kata kunci : toksisitas, hubungan kuantitatif struktur toksisitas (HKST)

Abstract

The process of drug discovery and development is a long process that requires a lot of time and costly. There are many prospective drug molecules that fail to reach the market due to high toxicity reasons, so they must be identified as early as possible. The quantitative structure toxicity relationship (QSTR) is one of the in silico methods which is strong enough to predict toxicity. QSTR is a mathematical equation formed from endpoint toxicity data variables such as LD₅₀ as a bound variable and a number of descriptors as independent variables calculated from the compounds in the training set. The QSTR equation is then used to predict the toxicity of new compounds.

Keywords: toxicity, quantitative structure toxicity relationship (QSTR)

PENDAHULUAN

Salah Satu aspek penting dalam toksikologi dan proses penemuan obat modern adalah prediksi toksisitas. Prediksi

Commented [Ppp1]: Dalam Review artikel, dibagi menjadi 2 metode yaitu naratif dan sistematik review, baiknya penulis menuliskan metode review yang digunakan di abstrak. Dan menyesuaikan syarat, gaya bahasa dan kriteria dari metode yang digunakan dalam pembahasan, diskusi dan kesimpulan

Commented [Ppp2]: Diabstrak juga ditampilkan kesimpulan sementara dari proses review

toksistas dapat mengidentifikasi sedini mungkin potensi toksistas suatu senyawa. Toksistas yang tidak diinginkan masih menjadi permasalahan yang pelik dalam proses penemuan obat (Deeb & Goodarzi, 2012).

Proses penemuan molekul calon obat baru pada masa awal sejarahnya, merupakan suatu proses yang melibatkan banyak tahapan didalamnya. Tahapan tersebut dapat dimulai dari proses sintesis yang memerlukan waktu yang lama, kemudian diikuti proses penentuan sifat-sifat farmakokinetik dan uji potensi toksistas yang tidak murah (Jana, Pal, Sural, & Chattaraj, 2019). Kini, proses penemuan obat telah mengalami evolusi. Kimia komputasi telah sangat berperan membantu proses-proses penemuan obat baru. Termasuk dalam memprediksi potensi toksistasnya (Jana et al., 2019) (Deeb & Goodarzi, 2012) (Separham, Eghbal, Tamizi, & Jouyban, 2011)

Selama ini, setiap upaya untuk menemukan obat baru selalu fokus pada pengujian aktivitas dan bioavailabilitas sekelompok senyawa uji. Bagaimana dengan potensi toksistasnya?. Hal ini sering kali diabaikan. Padahal, sebagian besar kandidat obat gagal dirilis sebagai obat baru, lebih sering karena alasan keamanan atau potensi

toksistasnya yang tinggi. Maka, upaya untuk mengenali potensi-potensi toksistas dari calon senyawa obat sedini mungkin akan memberikan manfaat yang lebih besar dalam hal penemuan obat baru (Deeb & Goodarzi, 2012) (Farhan Ahmad Pasha et al., 2009) (F. A. Pasha, Muddassar, Chung, Cho, & Cho, 2008). Pengenalan potensi toksistas pada tahap awal akan sangat bermanfaat, sebagai dasar pengambilan keputusan dalam penelitian selanjutnya (Can, 2014).

Studi tentang bagaimana suatu struktur mempengaruhi aktivitas dan toksistas telah jauh lebih lama dikembangkan, melalui studi hubungan struktur aktivitas (SAR = *structure activity relationships*). Hans dan Free Wilson mencetak sejarah baru dalam hal ini, mereka berhasil membuat pola hubungan yang linier antara struktur (sifat-sifat fisikokimia struktur kimia) dengan aktivitasnya. Teknik hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dengan memanfaatkan berbagai deskriptor 2D dan 3D berkembang pesat dan dapat diandalkan. Deskriptor seperti: distribusi elektron, volume molekul, hidrofobitas, fitur sterik, konstanta ionisasi dan kelarutan menjadi deskriptor yang paling sering digunakan. Seiring kemajuan ilmu pengetahuan, deskriptor-deskriptor baru pun bermunculan (Nair & Sobhia, 2008)(Cronin

M.T.D. & Schultz T.W., 2003)(Benigni, Andreoli, & Giuliani, 1994).

Teknik HKSA pun berkembang, tidak hanya untuk memprediksi aktivitas senyawa baru, tapi juga untuk memprediksi data *endpoint* lain seperti toksisitas (HKST = hubungan kuantitatif struktur toksisitas), dan sifat farmakokinetik (HKSS = hubungan kuantitatif struktur sifat). HKST telah sangat berperan dalam prediksi toksisitas senyawa untuk kepentingan desain obat, potensi pencemaran lingkungan, dan mereduksi penggunaan hewan percobaan (Nair & Sobhia, 2008)(Hanson & Solomon, 2002)(Cronin et al., 2002).

Diversitas molekuler dan keragaman mekanisme toksisitas, masih menjadi kendala utama dalam penerapan HKST. **HKSA** atau HKST memang merupakan metode yang tidak melibatkan adanya interaksi dengan target spesifik, namun kemiripan struktur dan sifat, dapat menjadi petunjuk tertentu terhadap mekanisme aktivitas atau toksisitas senyawa (Nair & Sobhia, 2008)(Gieleciak & Polanski, 2007).

Sifat-sifat toksisitas seperti karsinogenisitas, mutagenisitas, hepatotoksitas, teratogenisitas dan efek terhadap sistem reproduksi melibatkan banyak aspek yang kompleks dan mekanisme

yang belum jelas. Atas alasan tersebut, maka tidak banyak studi HKST yang benar-benar handal dalam memprediksi toksisitas. Mutagenisitas dan karsinogenisitas merupakan *endpoint* toksisitas yang masih menjadi fokus riset bagi sebagian besar peneliti saat ini (Thanikaivelan, Subramanian, Raghava Rao, & Unni Nair, 2000)(Nair & Sobhia, 2008).

The International Conference on Harmonization (ICH) M7 telah memberikan panduan penggunaan HKST untuk memprediksi mutagenisitas Ames. *The Ames/QSAR International Challenge Project* merupakan proyek yang dimulai tahun 2014. Proyek tersebut diikuti oleh 12 vendor HKSA/HKST untuk menguji berbagai aplikasi HKSA/HKST yang ditawarkan oleh vendor tersebut. Proyek yang berlangsung dalam 3 tahap tersebut menyimpulkan bahwa beberapa aplikasi HKSA/HKST tersebut memberikan akurasi prediksi mutagenisitas Ames lebih dari 80% (Honma et al., 2019).

HKST atau hubungan kuantitatif struktur toksisitas dapat dibangun berdasarkan hipotesis bahwa struktur kimia suatu senyawa bertanggungjawab terhadap sifat fisika, kimia dan biologis dari molekul tersebut. HKST sangat identik dengan

Commented [Ppp3]: HKSA dan HKST adalah dua kata yang berbeda dan memiliki batasan dalam definisi yang berbeda.

HKSA. Sifat-sifat tersebut kemudian dikarakterisasi sebagai deskriptor (Deeb & Goodarzi, 2012). HKST mengasumsikan bahwa, toksisitas timbul karena sifat-sifat senyawa yang ditentukan oleh struktur kimianya. Sehingga dapat disimpulkan adanya hubungan antara struktur, sifat dan toksisitas dari suatu senyawa. HKST harus memuat persamaan kuantitatif yang teruji secara statistik antara sifat fisikokimia (yang dinyatakan dalam bentuk deskriptor) dan potensi toksisitas yang dapat terukur dari suatu senyawa. Mudah-mudahan, HKST dapat dinyatakan sebagai:

$$\text{Toksitas} = f(\text{struktur atau sifat senyawa})$$

Hubungan kuantitatif struktur – toksisitas (HKST) atau *quantitative structure – toxicity relationship* (QSTR) dapat menjadi salah satu solusi dalam mengenali potensi-potensi toksisitas suatu senyawa secara lebih cepat.

Untuk mendapatkan persamaan HKST, maka ada empat langkah utama yang harus ditempuh. Langkah pertama, yaitu mengkonversi struktur menjadi deskriptor atau parameter. Kedua, memilih deskriptor. Ketiga, membuat hubungan antara deskriptor dengan data toksisitas yang tersedia. Dan keempat, memvalidasi model HKST yang

diperoleh dan menilai produktivitasnya (Deeb & Goodarzi, 2012).

METODE PENELITIAN

Review jurnal ini dilakukan dengan terlebih dahulu mengumpulkan jurnal-jurnal representatif. Jurnal yang direview berasal dari database PubMed dengan kata kunci “*quantitative structure toxicity relationship*” dengan tahun publikasi dari 2010-2020 dan merupakan jurnal “*free full text*”. Jurnal-jurnal tersebut kemudian diskriminasi dengan membaca judul dan abstrak secara cepat. Jurnal yang terpilih kemudian dipisahkan dari jurnal yang merupakan review jurnal. Jurnal yang direview hanya jurnal yang merupakan artikel penelitian. Jurnal tersebut kemudian dibaca secara detail hingga menyisakan sekitar 30 jurnal yang benar-benar direview.

HASIL DAN PEMBAHASAN

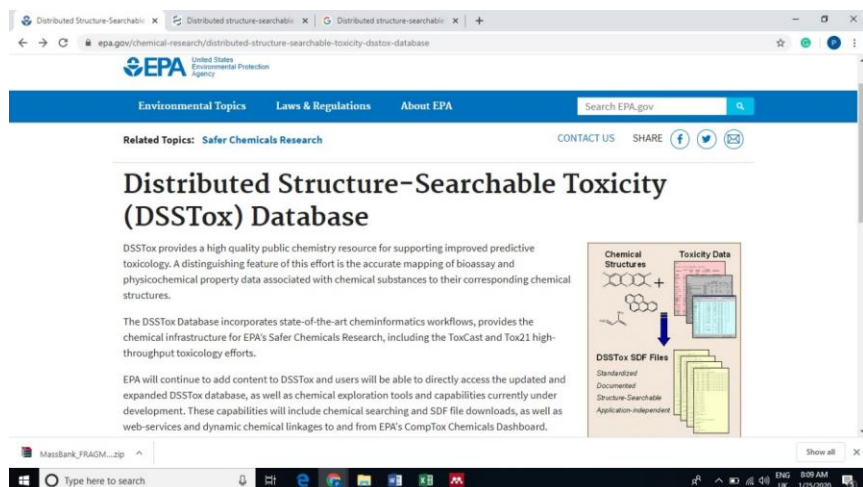
Penelusuran jurnal pada database PubMed dengan kata kunci “*quantitative structure toxicity relationship*” pada kurun waktu 10 tahun terakhir menghasilkan sekitar 330 jurnal. Hasil skrining cepat terhadap judul abstrak serta pemisahan jurnal yang berupa review jurnal menyisakan sekitar 50 jurnal yang layak untuk direview.

Database

Commented [Ppp4]: Penulis harus menjelaskan batasan dan definisi jurnal free full text

Dalam pembuatan model HKST diperlukan sekelompok senyawa yang telah diketahui data toksisitasnya sebagai *training set*. Idealnya *training set* terdiri dari sekelompok senyawa dengan variasi struktur dan toksisitas. Tidak tersedianya cukup data toksisitas dengan kualitas baik yang dapat dengan bebas diakses, masih menjadi kendala utama dalam membangun model HKST yang baik. *The Distributed Structure*

– *Searchable Toxicity* (DSSTox) dapat menjadi salah satu solusi untuk mendapatkan data toksisitas senyawa. Database ini dirilis oleh EPA (*Environmental Protection Agency*) yang menghimpun struktur kimia senyawa beserta data toksisitasnya dalam bentuk file SDF. Database ini dapat diakses bebas (Richard & Williams, 2002) (Williams-Devane, Wolf, & Richard, 2009) (Richard, Gold, & Nicklaus, 2006).



Commented [Ppp5]: Gambar ini diganti dengan alamat surel saja dan disitasi di daftar pustaka

Gambar 1. Tampilan Laman DSSTox

(sumber: <https://www.epa.gov/chemical-research/distributed-structure-searchable-toxicity-dssto-database>)

DSSTox diharapkan dapat menjadi sumber rujukan dalam studi toksisitas. DSSTox menawarkan beberapa keuntungan diantaranya: 1). Database dihimpun dalam

bentuk *structure data file* (SDF) yang memuat data struktur senyawa, sifat fisikokimia dan toksisitasnya, 2). Dikelola dalam bentuk *website* yang dapat diakses

siapa saja, 3). Memungkinkan komunitas akademisi, praktisi industri dan masyarakat luas untuk berbagi informasi tentang toksisitas senyawa (Richard & Williams, 2002).

Selain DSSTox, database VITIC juga dapat menjadi alternatif. VITIC terbentuk atas kerjasama berbagai industri farmasi bahan kimia (Deeb & Goodarzi, 2012). VITIC merupakan database bahan kimia yang dikembangkan khusus untuk menyediakan akses informasi tentang toksisitas dan metabolisme bahan-bahan kimia yang diterbitkan oleh *Lhasa Limited* (Marchant, Briggs, & Long, 2008)(Powles-Glover & Edwards, 2011).

Database dari U.S *National Library of Medicine* juga dapat menjadi sumber informasi toksisitas. Database ini memuat data toksisitas senyawa kimia berbahaya, pencemar lingkungan dan racun. Database ini dapat diakses di <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (TOXNET, 2018).

Khusus untuk senyawa-senyawa yang diduga karsinogenik, maka dapat dicek pada *The Carcinogenic Potency Database* (CPDB). Database ini disusun bersama oleh *The Carcinogenic Potency Database* dari Universitas California dan *Lawrence*

Berkeley National Laboratory (Fitzpatrick, 2008).

Toxicity Reference Databases (ToxRefDB) menghimpun data studi pada hewan percobaan dalam kurun waktu 30 tahun terakhir. database ini banyak memuat database senyawa yang terkandung dalam pestisida. Database ini dapat diakses bebas pada https://edg.epa.gov/EPA_Data_License.html (Martin et al., 2009).

Untuk studi HKST yang ingin fokus pada studi efek samping atau efek merugikan obat, *SIDER (Side Effect Resource)* dapat menjadi sumber database. Database dapat diakses pada <http://sideeffects.embl.de/> (Kuhn, Letunic, Jensen, & Bork, 2016).

Dekriptor

Deskriptor adalah istilah yang digunakan untuk menyatakan informasi spesifik tentang struktur yang sedang dipelajari. Informasi tersebut berupa nilai numerik yang berkaitan dengan sifat fisik, reaktivitas kimia, atau aktivitas biologi. Jenis deskriptor yang digunakan sangat mempengaruhi kualitas HKSA atau HKST yang dikembangkan (Chackalamannil, Rotella, & Ward, 2017). Ada berbagai jenis deskriptor atau parameter yang dapat

digunakan untuk menyusun model HKST. Sifat-sifat farmakomimia molekul, deskriptor kimia kuantum dan deskriptor yang berbasis tabel periodik unsur merupakan deskriptor yang lazim digunakan. Deskriptor molekul mengkode aspek-aspek kimia molekul berdasarkan konstitusi, topologi, geometri, elektronik dan kimia kuantum. Deskriptor konstitusi sangat tergantung pada komposisi molekul. Jumlah atom dan bobot molekul atom yang menyusun suatu molekul, merupakan contoh deskriptor konstitusi (Kim, Li, & Grace, 2016)(Chackalamannil et al., 2017).

Idealnya, deskriptor yang digunakan dalam membangun model HKSA/HKST memenuhi kriteria berikut:

1. Menunjukkan interpretasi struktur
2. **Simpel**
3. **Minim degenerasi**
4. Algoritma yang tidak ambigu
5. Memiliki korelasi yang baik dengan setidaknya satu sifat khas
6. Tidak tergantung pada sifat-sifat ekperimental
7. Dapat diterapkan pada kelas senyawa yang luas
8. Perhitungannya sederhana
9. Tidak berhubungan dengan deskriptor lain

10. Data dapat diulang (reprodusibilitas)

Berdasarkan tipe struktur molekulnya, deskriptor dapat dibedakan menjadi:

1. Deskriptor konstitusional, yaitu deskriptor yang dihasilkan dari rumus molekul senyawa atau struktur 1 dimensi (1D), seperti: jumlah atom, jumlah ikatan dan bobot molekul.
2. Deskriptor 2 dimensi yang dihasilkan dari struktur 2 dimensi (2D) senyawa, seperti: topologikal, structural, jumlah gugus fungsi, jumlah fragmen.
3. Deskriptor 3 dimensi yaitu deskriptor dihasilkan dari struktur 3 dimensi (3D) senyawa, seperti: deskriptor geometrik, elektronik, spatial.
4. Deskriptor MSA (DIFV, COSV, Fo, NCOSV) yang dihasilkan dari struktur permukaan
5. Deskriptor yang dihasilkan dari struktur interaksi ligan-protein, seperti : energi ikatan (Roy, Kar, & Das, 2015).

Deskriptor berbasis tabel periodik unsur. Deskriptor generasi pertama, merupakan deskriptor yang secara langsung diperoleh dari tabel periodik unsur. Bobot molekul, jumlah atom logam, jumlah atom oksigen, elektronegativitas logam,

Commented [Ppp6]: Jelaskan dengan singkat menggunakan bahasa baku dan mudah dipahami

elektronegativitas total logam dalam suatu oksida logam, elektronegativitas total logam dalam sebuah oksida logam relatif terhadap jumlah atom oksigen, dan bilangan oksidasi logam, adalah jenis-jenis deskriptor generasi pertama. Deskriptor generasi kedua diturunkan dari deskriptor generasi pertama. Yaitu: 1). Bilangan atom logam, 2). Electron valensi logam, 3). Bilangan periode logam, 4). Lingkungan inti logam yang didefinisikan sebagai rasio antara jumlah elektron terhadap jumlah elektron valensi, 5). Valensi logam, 6). Jumlah elektronegativitas dari logam, 7). Jumlah elektronegativitas dari oksigen, merupakan jenis-jenis deskriptor generasi kedua (De, Kar, Roy, & Leszczynski, 2018).

Deskriptor yang berupa sifat fisikokimia. Sifat fisikokimia dapat berupa sifat hidrofobik, sterik dan elektronik. Deskriptor hidrofobik/hidrofilik dapat berupa: logaritma koefisien partisi (Log P), logaritma koefisien distribusi (Log D), logaritma faktor kapasitas kromatografi cair kinerja tinggi (Log k'), logaritma kelarutan dalam air (Log S), distribusi lipofilisitas dalam sebuah substiteun atau dalam molekul utuh (Lipole), potensi lipofilisitas molekul, konstanta substiteun (II).

Deskriptor kimia kuantum. Kemajuan dalam kimia kuantum dan teknik pemodelan molekul telah memberikan kemajuan signifikan dalam ilmu pengetahuan terutama tentang bagaimana mengkarakterisasi reaktivitas, bentuk dan interaksi suatu molekul. Dalam hubungannya dengan HKSA/HKST, penggunaan deskriptor kimia kuantum memberikan 2 keuntungan. Satu, suatu senyawa dengan variasi substituen dapat dikarakterisasi secara langsung berdasarkan struktur molekulnya semata. Dua, mekanisme kerja yang disarankan dapat ditentukan secara langsung berdasarkan reaktivitas kimianya (Karelson, 2003). Deskriptor kimia kuantum dapat berupa muatan atom, energi HOMO (*highest occupied molecular orbital*) dan LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), densitas elektron orbital, polarisabilitas atom-atom, polarisabilitas molekul, indeks polarisabilitas dan momen dipol, serta energi-energi (Riahi, Beheshti, Ganjali, & Norouzi, 2008) (Karelson, 2003) (Yousefinejad & Hemmateenejad, 2015) (Hemmateenejad, 2004) (Thanikaivelan et al., 2000). Daftar deskriptor kimia kuantum dapat dilihat pada Tabel 1.

Commented [Ppp7]: Jelaskan batasan dan definisi kimia kuantum dalam HKST

Commented [Ppp8]:

Tabel 1. Deskriptor Kimia Kuantum

Simbol	Keterangan
Q_A	Muatan total dari satu atom
Q_{\min}, Q_{\max}	Muatan total dari semua atom yang bermuatan negatif dan positif
Q_{AB}	Muatan total gugus atom yang terdiri dari atom A dan B
$\sum q^2 A$	Total kuadrat densitas pada atom A
$qE.A, qN.A$	Muatan elektronik elektrofilik dan nukleofilik yang dihitung dari orbital yang terisi dan tak terisi, berturut-turut
Q_T, Q_A	Jumlah nilai absolut muatan dari semua atom dalam suatu molekul atau gugus fungsi
Q_T^2, Q_A^2	Jumlah kuadrat nilai absolut muatan dari semua atom dalam suatu molekul atau gugus fungsi
Q_m	Rata-rata muatan atom absolut
$\epsilon_{HOMO}, \epsilon_{LUMO}$	Energi HOMO dan LUMO
$\epsilon_{HOMO, A}, \epsilon_{LUMO, A}$	Fraksi energy HOMO/LUMO yang dihasilkan oleh orbital-orbital atom A
$\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}$	Selisih energi HOMO dan LUMO
F_{\max}	Gaya maksimum molekul
FRMS	<i>Force root mean square</i>
MV	<i>Molar volume</i>
BV	<i>Box volume</i>
FOBV	<i>Fraction occupied of box volume</i>
EP	Polarisabilitas nyata
AP	Polarisabilitas perkiraan
TDM	Momen dipol total
MNQ	Muatan negatif maksimum
SNQ	Jumlah muatan negatif
MPQ	Muatan positif maksimum
SPQ	Jumlah muatan positif

Commented [Ppp9]: Perhatikan dalam pembuatan tabel agar melakukan Repeat Header Row

Commented [Ppp10]: AP, EP, TDM, MNQ, SNQ, MPQ dan SPQ tuliskan kepanjangannya dalam bahasa inggris

RMSQ	Root mean square charges
RMSNQ	Root mean square of negative charges
RMSPO	Root mean square of positive charges
EH	Energi hidrasi
R	Refraktivitas
X	Elektronegativitas
ω	Elektofilisitas
E_T	Energi Total
E_b	Energy ikatan
ΔH_f	Panas pembentukan
EA	Afinitas elektron
ΔE	Energy protonasi, selisih energy antara energy total dengan keadaan terprotonasi dan netral

Sumber : (Karelson, 2003)(Riahi et al., 2008)

Deskriptor Abraham. Ada 5 deskriptor dalam kelompok ini, yaitu : refraksi molar (E), polarisabilitas/polaritas larutan (S), asiditas ikatan hidrogen larutan (A), alkalinitas ikatan hidrogen larutan dan karakteristik *McGowans* (V) (Taylor & Triggle, 2006),

Piranti Lunak dan Website

Ada banyak perangkat lunak dan *website* yang didesain untuk menghasilkan berbagai deskriptor yang berguna dalam HKSA/HKSS/HKST. Sybyl, MOE, ACD dan GRID adalah contoh dari perangkat lunak tersebut. *Tools* penghasil deskriptor

yang berbasis web juga banyak. Perangkat lunak Dragon, adalah salah satu perangkat lunak yang handal yang mampu menghasilkan hingga lebih dari 1500 deskriptor molekul (Taylor & Triggle, 2006). *Comparative molecular field analysis* (CoMFA) dan *Comparative molecular similarity index analysis* (CoMSIA) adalah contoh piranti lunak yang menghasilkan deskriptor dalam HKSA/HKST 3D (Wang et al., 2018). Piranti lunak lain yang sangat berguna dalam HKST dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Software yang dapat digunakan dalam HKSA/HKST

Nama Software	Vendor	Link
Derek Nexus	Lhasa Limited (Inggris)	https://www.lhasalimited.org/products/derek-nexus.htm#
Sarah Nexus	Lhasa Limited (Inggris)	https://www.lhasalimited.org/products/sarah-nexus.htm

Commented [Ppp11]: Perhatikan dalam pembuatan tabel agar melakukan Repeat Header Row

Caesar		<i>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (Italia)</i>		http://www.caesar-project.eu/
CASE statistical-based	Ultra	<i>MultiCASE Serikat)</i>	Inc	(Amerika) http://www.multicase.com/case-ultra
CASE Ultra rule-based		<i>MutiCASE Serikat)</i>	Inc	(Amerika) http://www.multicase.com/case-ultra
Leadscope statistical-based		<i>Leadscope Serikat)</i>	Inc	(Amerika) https://www.leadscope.com/faq/
Cresset		<i>Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (Italia)</i>		https://www.cresset-group.com/software/forge-qsar-models/
Toxtree		<i>LMC - Bourgas University (Bulgaria)</i>		http://toxtree.sourceforge.net/
CORAL-QSAR/QSPR				http://www.insilico.eu/coral/
ADMEWORKS		<i>Fujitsu Kyushu Systems Limited (Japan)</i>		https://www.fujitsu.com/jp/group/kyushu/en/solutions/industry/lifescience/admeworks

Sumber : (Honma et al., 2019)

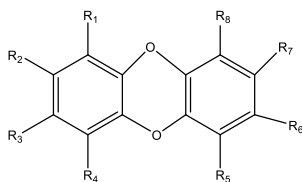
Keberhasilan dalam HKST

Yang (2019) telah melakukan studi toksisitas terhadap senyawa-senyawa turunan dioksin. Studi ini dilakukan dengan studi hubungan struktur aktivitas (*structure activity relationship* (SAR)) dan hubungan kuantitatif struktur toksisitas (HKST). Nilai pEC₅₀ dioksin yang terikat para reseptor aril hidrokarbon (AhR) digunakan sebagai parameter toksisitas pada manusia dan bagaimana resikonya terhadap lingkungan. Objek dalam studi ini melibatkan 60 senyawa yang telah diketahui nilai pEC₅₀ dan 162 senyawa tanpa nilai pEC₅₀ yang termasuk dalam kelompok senyawa *polychlorinated*

dibenzofurans (PCDFs), *polychlorinated dibenzo-p-hidroxins* (PCDDs), dan *polybrominated dibenzo-p-hidroxins* (PBDDs). Model HKSA 2D dibuat dengan metode *multiple linier regrestion* (MLR) dan algoritma *artificial neural network* (ANN) untuk menginvestigasi faktor-faktor yang mempengaruhi nilai pEC₅₀ pada kelompok senyawa dioksin (Yang, Du, Lv, Zhang, & Zhai, 2019).

Dalam studi tersebut, model senyawa diperoleh dengan perangkat lunak ChemDraw 14.0, kemudian Hyperchem 8.0 dengan metode *Molecular mechanic (MM+)* *force field* dan *semi empiric* (PM3) digunakan untuk mengoptimasi senyawa-senyawa tersebut. Perangkat lunak Dragon

6.0 kemudian digunakan untuk menghitung deskriptor yang diperlukan. Dari 60 senyawa dalam *training set* diperoleh 4885 deskriptor. Skrining awal terhadap semua deskriptor dilakukan dengan cara membuang deskriptor dengan nilai konstanta kurang dari 0,05, kemudian secara acak membuang salah satu dari sepasang deskriptor yang memiliki nilai koefisien korelasi lebih dari 0,95 karena multikolinieritas. Selanjutnya dari 60 senyawa tersebut ditetapkan 45 senyawa sebagai *training set* dan 15 senyawa sebagai *test set* dengan 465 deskriptor (Yang et al., 2019).



Gambar 1. Struktur induk senyawa turunan dioksin

Model HKST yang telah divalidasi dalam penelitian tersebut adalah:

$$pEC_{50} = 8,827 + 2,047E1m + 2,156SM09_AEA (dm) - 0,306RDF065u - 0,598F05[Cl-CL] - 0,817Neoplastic-80$$

dimana E1m adalah deskriptor WHIM, SM09_AEA (dm) adalah *edge adjacency indices*, RDF065u adalah deskriptor RDF,

F05[Cl-Cl) adalah pasangan-pasangan atom 2D, dan Neoplastic-80 adalah *drug-like indices*.

Selain Yang, Jana (2019) Juga melakukan studi toksisitas dengan metode hubungan kuantitatif struktur toksisitas (HKST). Dalam studinya, Jana menggunakan sifat-sifat elektofilisitas dan hisrofobisitas sebagai deskriptor. Model HKST ini dibangun dengan metode *multiple linear regretion (MLR)* dan *multilayer perceptron neural network (MLP-NN)*. Studi ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh zat-zat tertentu pada toksisitas dilingkungan air. Dalam studi ini, 169 senyawa alifatik yang diketahui nilai toksisitasnya ($pIGC_{50}$) dijadikan sebagai data set, untuk memprediksi toksisitasnya terhadap protozoa *Tetrahymena pyriformis*. Deskriptor yang digunakan berupa deskriptor indeks elektofilisitas (ω), kuadrat dari indeks elektofilisitas (ω^2) dan kubik dari indeks elektofilistas (ω^3), serta hidrofobisitas (Log P) dan kuadrat hidrofobisitas (Log P²) (Jana et al., 2019).

Wang, pada tahun 2018 juga mempublikasikan penelitian HKSTnya. Dalam publikasinya, Wang menjelaskan penelitiannya yang merupakan studi komprehensif secara *in silico* untuk

memprediksi dan menjelaskan mekanisme kardioksisitas dari golongan senyawa alkaloid *aconitine*. *Protein-protein interaction* (PPI) *network* dibangun berdasarkan data literatu dan database STRING. *Software Cytoscape* dan server PharmMapper kemudian digunakan untuk menskrining protein-protein tersebut, hingga teridentifikasi protein *Calcium-Calmodulin-Dependent Protein Kinase II alpha* (CAMK2A) dan *gamma* (CAMK2G) sebagai target protein yang potensial dalam mekanisme kardioksisitas yang diinduksi oleh alkaloid *aconitine*. Studi dilanjutkan dengan uji HKST dengan menggunakan software Sybyl, dan diakhiri dengan simulasi dinamika molekul. Studi HKST ini dilakukan dengan menggunakan deskriptor 3D yang dihasilkan dari *software* CoMFA dan CoMSIA (Wang et al., 2018).

Pada tahun 1996, Dawson dkk melakukan penelitian toksisitas terhadap sejumlah asam karboksilat pada embrio *Xenopus*. Dalam penelitian ini, terdapat beberapa kategori asam karboksilat yang diuji, yaitu: 1). 12 asam karboksilat alifatik jenuh tak bercabang, 2). 12 asam karboksilat alifatik jenuh bercabang, 3). 12 asam karboksilat alifatik tak jenuh, dan 4). 9 asam karboksilat aromatic. Embrio-embrio yang telah dikumpulkan diinduksi pembiakannya

secara hormonal kemudian dipaparkan pada setidaknya 8 tingkat konsentrasi larutan asam yang diuji. Embrio dipaparkan pada larutan asam selama 96 jam. Setiap larutan asam diuji setidaknya dalam 3 kelompok terpisah untuk kemudian ditentukan nilai LC_{50} sebagai parameter letalitas, EC_{50} sebagai parameter malformasi, dan nilai DHI (*Developmental Hazard Index*). HDI dihitung sebagai rasio antara LC_{50} dan EC_{50} pada waktu 96 jam paparan. Data *endpoint* tersebut kemudian dijadikan subjek dalam pengembangan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dan *Computer-automated structure evaluation* (CASE). HKSA dibangun dengan menggunakan 2 variabel bebas, yaitu nilai Log koefisien partisi oktanol-air (Log Kow) dan konstanta ionisasi (pKa). Nilai Log Kow diperoleh dari aplikasi CLogP, sedangkan nilai pKa diperoleh dari aplikasi *MicroQSAR*. Dari hasil studi ini disimpulkan bahwa, letalitas pada embrio *Xenopus* yang diinduksi larutan asam dipengaruhi oleh koefisien partisi oktanol-air (Kow) dan konstanta ionisasinya (pKa), sedangkan malformasi hanya dipengaruhi oleh koefisien partisi (Dawson, Schultz, & Hunter, 1996).

Deskriptor berbasis tabel periodik unsur telah digunakan untuk memprediksi toksisitas kelompok senyawa nanopartikel

oksida logam (*metal oxide nanoparticles (MNPs)*) oleh De dkk, pada tahun 2018. Dalam penelitiannya, De dkk tidak hanya menilai bagaimana potensi toksisitas suatu MNPs terhadap bakteri *E. Colie*, keratinosit sel manusia (HaCaT = *human keratinocyte cell line*), dan embrio Zebrafish, namun juga mengeksplorasi bagaimana mekanisme toksisitasnya. Deskriptor berbasis tabel periodik adalah deskriptor yang diturunkan dari rumus molekul dan tabel periodik. Studi HKST ini dilakukan dengan dataset berupa data sitotoksitas dari 19 MNPs terhadap *E. Colie*, 18 MNPs terhadap HaCaT dan data persen inhibisi enzim penetasan Zebrafish dari 24 MNPs. Data *endpoint* sitotoksitas terhadap *E. Colie* dan HaCaT dinyatakan dalam bentuk pEC_{50} , sedangkan inhibisi enzim pada Zebrafish dinyatakan dengan %EI_Zebrafish. Sedangkan deskriptor yang digunakan adalah 23 deskriptor generasi pertama dan generasi kedua berbasis tabel periodik. Dengan data diatas, kemudian dibangun model HKST dan HKSTT (hubungan kuantitatif struktur toksisitas-toksitas) antar spesies dengan metode MLR dan pemilihan deskriptor dilakukan dengan teknik *genetic algorithm*. Model HKST kemudian divalidasi dengan metode eksternal dan internal. Sehingga dieproleh 3 persamaan HKST yang tervalidasi.

Persamaan HKST sitotoksitas MNPs pada *E. Colie*:

$$pEC_{50}E.Colie = 4.998(\pm 0.349) - 0.757(\pm 0.106)X_{ox} - 0.020(\pm 0.015)(\sum \varepsilon/N)^2$$

Dari persamaan diatas dapat diketahui bahwa deskriptor yang mempengaruhi sitotoksitas pada *E. Colie* adalah X_{ox} dan $(\sum \varepsilon/N)^2$, dimana X_{ox} adalah bilangan oksidasi logam. Koefisien negatif menunjukkan bahwa semakin besar nilai deskriptor tersebut maka semakin kecil toksisitas yang ditimbulkannya. Sedangkan $(\sum \varepsilon/N)^2$ adalah deskriptor yang menyatakan jumlah total elektronegativitas dari semua atom dalam MNPs. Deskriptor ini juga berbanding terbalik dengan nilai sitotoksitas yang dihasilkan MNPs terhadap *E. Colie*.

Persamaan HKST sitotoksitas MNPs pada HaCaT:

$$pEC_{50}HaCaT = 1.26948 + 1.06161(\sum x)/nO + 0.03763\lambda - 0.14632V_{logam}$$

Sitotoksitas MNPs terhadap HaCaT ditentukan oleh deskriptor $(\sum x)/No$, λ dan V_{logam} . $(\sum x)/No$ merupakan deskriptor yang menyatakan elektronegativitas logam total dalam suatu MNPs relatif terhadap jumlah oksigen. Deskriptor ini berbanding lurus dengan nilai sitotoksitas yang dihasilkan terhadap HaCaT. λ dan V_{logam} , berturut-turut

merupakan lingkungan inti dan jumlah atom logam. Sitotoksitas pada HaCaT berbanding terbalik dengan jumlah atom logamnya (De et al., 2018).

persamaan HKST pada embrio Zebrafish:

$$\%EI_{\text{Zebrafish}} = 10.286(\pm 6.594) - 10.166(\pm 2.217)N_{\text{oxy}} + 16.198(\pm 3.712)(\sum X/nO) + 1.750(\pm 0.512)\sum \alpha_{\text{logam}}$$

Inhibisi MNPs terhadap aktivitas enzim penetasan embrio Zebrafish dipengaruhi oleh tiga deskriptor, yaitu: jumlah atom oksigen (N_{oxy}), elektronegativitas logam total ($\sum X/nO$) dan jumlah inti total logam ($\sum \alpha_{\text{logam}}$) (De et al., 2018).

Sun (2019) mengembangkan model HKST untuk memprediksi potensi nefrotoksitas senyawa-senyawa yang terkandung dalam obat tradisional Cina (TCM= *traditional Chinese medicines*). Penelitian tersebut melibatkan 609 senyawa sebagai dataset. Dataset tersebut terdiri dari senyawa bahan alam, obat dan kombinasi keduanya. Model HKST dibangun dengan algoritma *artificial neural networks* (ANN) dan *support vector machine* (SVM) secara terpisah. Dari studi tersebut, dihasilkan 6 model HKST yang reliabel berdasarkan validasi internal. Sedangkan berdasarkan validasi eksternalnya, model yang dibangun

dari dataset senyawa bahan alam memberikan akurasi prediksi yang lebih baik, yaitu 96,7% pada algoritma ANN dan 93,3% pada algoritma SVM (Sun, Shi, Li, & Wang, 2019). Pada tahun sebelumnya, tim peneliti tersebut juga mengembangkan model HKST untuk memprediksi kardiotoksitas pada TCM (LI Ya-qiu1, 2018).

KESIMPULAN

HKST dengan berbagai jenis descriptor yang tersedia dapat menjadi alternative untuk memprediksi toksisitas calon senyawa obat, polutan lingkungan dan racun.

Commented [Ppp12]: Kesimpulan menyesuaikan dengan metode yang digunakan

DAFTAR PUSTAKA

- Benigni, R., Andreoli, C., & Giuliani, A. (1994). QSAR models for both mutagenic potency and activity: Application to nitroarenes and aromatic amines. *Environmental and Molecular Mutagenesis*.
<https://doi.org/10.1002/em.2850240310>
- Can, A. (2014). Quantitative structure-toxicity relationship (QSTR) studies on the organophosphate insecticides. *Toxicology Letters*, 230(3), 434–443.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08>.

Commented [Ppp13]: Sesuai dengan format, daftar pustaka harus minimal 80 persen daftar pustaka dari penelitian 10 tahun terakhir. *Dari daftar pustaka yang digunakan masih kurang.*

- Chackalamannil, S., Rotella, D. P., & Ward, S. E. (2017). Comprehensive Medicinal Chemistry III. In *Comprehensive Medicinal Chemistry III*.
[https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90093-b](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90093-b)
- Cronin, M. T. D., Aptula, A. O., Duffy, J. C., Netzeva, T. I., Rowe, P. H., Valkova, I. V., & Schultz, T. W. (2002). Comparative assessment of methods to develop QSARs for the prediction of the toxicity of phenols to *Tetrahymena pyriformis*. *Chemosphere*.
[https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00508-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00508-8)
- Cronin M.T.D., & Schultz T.W. (2003). Pitfalls in QSAR. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*.
- Dawson, D. A., Schultz, T. W., & Hunter, R. S. (1996). Developmental toxicity of carboxylic acids to *Xenopus* embryos: A quantitative structure-activity relationship and computer-automated structure evaluation. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*, 16(2), 109–124.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6866\(1996\)16:2<109::AID-TCM5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6866(1996)16:2<109::AID-TCM5>3.0.CO;2-M)
- De, P., Kar, S., Roy, K., & Leszczynski, J. (2018). Second generation periodic table-based descriptors to encode toxicity of metal oxide nanoparticles to multiple species: QSTR modeling for exploration of toxicity mechanisms. *Environmental Science: Nano*, 5(11), 2742–2760.
<https://doi.org/10.1039/C8EN00809D>
- Deeb, O., & Goodarzi, M. (2012). In Silico Quantitative Structure Toxicity Relationship of Chemical Compounds: Some Case Studies. *Current Drug Safety*, 7(4), 289–297.
<https://doi.org/10.2174/157488612804096533>
- Fitzpatrick, R. B. (2008). CPDB: Carcinogenic potency database. *Medical Reference Services Quarterly*.
<https://doi.org/10.1080/02763860802198895>
- Gieleciak, R., & Polanski, J. (2007). Modeling robust QSAR. 2. Iterative variable elimination schemes for CoMSA: Application for modeling benzoic acid pKa values. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
<https://doi.org/10.1021/ci600295z>
- Hanson, M. L., & Solomon, K. R. (2002). New technique for estimating thresholds

- of toxicity in ecological risk assessment. *Environmental Science and Technology*.
<https://doi.org/10.1021/es011490d>
- Hemmateenejad, B. (2004). Optimal QSAR analysis of the carcinogenic activity of drugs by correlation ranking and genetic algorithm-based PCR. *Journal of Chemometrics*.
<https://doi.org/10.1002/cem.891>
- Honma, M., Kitazawa, A., Cayley, A., Williams, R. V., Barber, C., Hanser, T., ... Rathman, J. (2019). Improvement of quantitative structure-activity relationship (QSAR) tools for predicting Ames mutagenicity: Outcomes of the Ames/QSAR International Challenge Project. *Mutagenesis*, 34(1), 41–48.
<https://doi.org/10.1093/mutage/gey031>
- Jana, G., Pal, R., Sural, S., & Chattaraj, P. K. (2019). Quantitative structure-toxicity relationship: An “in silico study” using electrophilicity and hydrophobicity as descriptors. *International Journal of Quantum Chemistry*, (June), 1–12.
<https://doi.org/10.1002/qua.26097>
- Karelson, M. (2003). Quantum-Chemical Descriptors in QSAR. *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*, 1027–1043.
<https://doi.org/10.1201/9780203913390>
- .ch24
- Kim, M., Li, L. Y., & Grace, J. R. (2016). Predictability of physicochemical properties of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) based on single-molecular descriptor. *Environmental Pollution*, 213, 99–111.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.02.007>
- Kuhn, M., Letunic, I., Jensen, L. J., & Bork, P. (2016). The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Research*.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1075>
- LI Ya-qiu1, W. Q. (2018). Quantitative structure-activity relationship model for prediction of cardiotoxicity of chemical components in traditional Chinese medicines.
<Http://Xuebao.Bjmu.Edu.Cn/>.
- Marchant, C. A., Briggs, K. A., & Long, A. (2008). In silico tools for sharing data and knowledge on toxicity and metabolism: Derek for windows, meteor, and vitic. *Toxicology Mechanisms and Methods*.
<https://doi.org/10.1080/15376510701857320>
- Martin, M. T., Mendez, E., Corum, D. G.,

- Judson, R. S., Kavlock, R. J., Rotroff, D. M., & Dix, D. J. (2009). Profiling the reproductive toxicity of chemicals from multigeneration studies in the toxicity reference database. *Toxicological Sciences*.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp080>
- Nair, P. C., & Sobhia, M. E. (2008). Comparative QSTR studies for predicting mutagenicity of nitro compounds. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26(6), 916–934.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2007.06.006>
- Pasha, F. A., Muddassar, M., Chung, H. W., Cho, S. J., & Cho, H. (2008). Hologram and 3D-quantitative structure toxicity relationship studies of azo dyes. *Journal of Molecular Modeling*, 14(4), 293–302.
<https://doi.org/10.1007/s00894-008-0270-7>
- Pasha, Farhan Ahmad, Neaz, M. M., Cho, S. J., Ansari, M., Mishra, S. K., & Tiwari, S. (2009). In silico quantitative structure-toxicity relationship study of aromatic nitro compounds. *Chemical Biology and Drug Design*, 73(5), 537–544. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00799.x>
- Powles-Glover, N. S., & Edwards, J. M. (2011). The Lhasa Vitic Excipient (vehicle) Database: An information source on vehicle tolerability in rabbits. *Reproductive Toxicology*.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.06.097>
- Riahi, S., Beheshti, A., Ganjali, M. R., & Norouzi, P. (2008). A novel QSPR study of normalized migration time for drugs in capillary electrophoresis by new descriptors: Quantum chemical investigation. *Electrophoresis*, 29(19), 4027–4035.
<https://doi.org/10.1002/elps.200800038>
- Richard, A. M., Gold, L. S., & Nicklaus, M. C. (2006). Chemical structure indexing of toxicity data on the Internet: Moving toward a flat world. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*.
- Richard, A. M., & Williams, C. L. R. (2002). Distributed structure-searchable toxicity (DSSTox) public database network: A proposal. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*.
[https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00289-5](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00289-5)
- Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Understanding the Basics of QSAR for

- Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment. In *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-00286-9>
- Separham, A., Eghbal, M.-A., Tamizi, E., & Jouyban, A. (2011). A quantitative structure - toxicity relationship of drugs on rat. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 40(1), 27–46.
- Sun, Y., Shi, S., Li, Y., & Wang, Q. (2019). Development of quantitative structure-activity relationship models to predict potential nephrotoxic ingredients in traditional Chinese medicines. *Food and Chemical Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.056>
- Taylor, J. B., & Triggle, D. J. (2006). Comprehensive medicinal chemistry II. In *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. <https://doi.org/10.1002/qsar.19910100410>
- Thanikaivelan, P., Subramanian, V., Raghava Rao, J., & Unni Nair, B. (2000). Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship. *Chemical Physics Letters*. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00488-7)
- TOXNET, T. D. N. (2018). Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
- Wang, M. Y., Liang, J. W., Olounfeh, K. M., Sun, Q., Zhao, N., & Meng, F. H. (2018). A comprehensive in silico method to study the QSTR of the aconitine alkaloids for designing novel drugs. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules23092385>
- Williams-Devane, C. R., Wolf, M. A., & Richard, A. M. (2009). DSSTox chemical-index files for exposure-related experiments in ArrayExpress and Gene Expression Omnibus: Enabling toxico-chemogenomics data linkages. *Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp042>
- Yang, H., Du, Z., Lv, W. J., Zhang, X. Y., & Zhai, H. L. (2019). In silico toxicity evaluation of dioxins using structure-activity relationship (SAR) and two-dimensional quantitative structure-activity relationship (2D-QSAR). *Archives of Toxicology*, 93(11), 3207–

3218. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02580-w>

Yousefinejad, S., & Hemmateenejad, B.
(2015). Chemometrics tools in

QSAR/QSPR studies: A historical
perspective. *Chemometrics and
Intelligent Laboratory Systems*.
<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.06.016>