

INTISARI

Perkembangan teori reseptor mendorong dilakukannya beberapa penelitian mengenai senyawa modulator reseptor asetilkolin nikotinic yang terkait dengan beberapa penyakit. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan meninjau antara struktur dan aktivitas melalui studi HKSA dalam ilmu kimia medisinal. Senyawa A-85380 dan turunannya diyakini mempunyai aksi modulasi pada reseptor asetilkolin nikotinic $\alpha 4\beta 2$. Penelitian HKSA ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana hubungan kuantitatif struktur senyawa modulator reseptor asetilkolin nikotinic dengan aktivitas biologisnya.

Penelitian ini bersifat eksperimental kuasi, berupa perhitungan parameter teoritik dengan metode semiempirik PM3 yang kemudian dilanjutkan dengan analisis statistik menggunakan metode regresi multivariat. Data parameter teoritik dihitung dengan paket program *HyperChem Pro ver. 6.0* sebagai variabel bebas dan konsentrasi yang menghambat ikatan [^3H]cytisine pada reseptor $\alpha 4\beta 2$ ($\log 1/IC_{50}$) sebagai variabel tergantung. Perhitungan statistik dilakukan dengan paket program *SPSS 13.0 for Windows*. Parameter-parameter statisitik hasil perhitungan digunakan untuk memilih model persamaan “terbaik” yang dapat menggambarkan dengan tepat hubungan sifat fisika kimia senyawa modulator dan aktivitasnya.

Model persamaan terbaik HKSA senyawa modulator reseptor asetilkolin nikotinic $\alpha 4\beta 2$ dijabarkan dalam persamaan:

$$\begin{aligned} \log 1/IC_{50} = & -22,452 + 3,809qC_1 - 45,351qC_2 - 61,125qN - 7,656qC_4 \\ & + 3,012qC_5 - 0,214\mu + 2,083E_{LUMO} - 2,840E_{HOMO} - 0,093SA \\ & + 0,101E_h - 0,532\log P + 0,746\alpha + 0,063M \end{aligned}$$

($n = 29$, $m = 13$, $R = 0,828$, $R^2 = 0,686$, $SE = 0,688$, $F_{hitung}/F_{tabel} = 1,028$, dan $PRESS = 7,095$)

Model persamaan tersebut dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa baru yang mempunyai aktivitas modulasi reseptor asetilkolin nikotinic yang lebih baik.

Kata kunci: HKSA, parameter teoritis, aktivitas modulasi

ABSTRACT

The enhancement of receptor's theory in the several recent years have stimulated scientist to develop nicotinic acetylcholine receptor modulator compounds which are related with some diseases. Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) study would helped scientist finding and developing these new compounds. A-85380 and its derivatives were approved having modulation activity to the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. This QSAR research was held in order to know about the quantitative relationship between the structure of nicotinic acetylcholine receptor modulator compounds and its biological activity.

This research could be classified as the quasi experimental research, succeed with the calculation of theoretical parameters based on PM3 semiempirical method as followed by statistical analysis using multiple linear regression. Theoretical parameter data were explored using *HyperChem Pro ver 6.0* software as independent variables and the concentration that inhibits [^3H]cytisine bonding to $\alpha 4\beta 2$ receptor ($\log 1/IC_{50}$) as dependent variable. Statistical calculation was done by *SPSS 13.0 for Windows* software. Statistical parameters were used to select the best equation model which could describe exactly about the relationship between physico chemical properties of modulator compounds with its biological activity.

The best QSAR equation model could be expressed as:

$$\begin{aligned}\log 1/IC_{50} = & -22.452 + 3.809qC_1 - 45.351qC_2 - 61.125qN - 7.656qC_4 \\ & + 3.012qC_5 - 0.214\mu + 2.083E_{LUMO} - 2.840E_{HOMO} - 0.093SA \\ & + 0.101E_h - 0.532\log P + 0.746\alpha + 0.063M\end{aligned}$$

($n = 29$, $m = 13$, $R = 0.828$, $R^2 = 0.686$, $SE = 0.688$, $F_{\text{calculate}}/F_{\text{table}} = 1.028$, and $PRESS = 7.095$)

This model could be applied to predict new compound that has better modulation activity to nicotinic acetylcholine receptor.

Key words: QSAR, theoretical parameters, modulation activity