

Nita Susanti Puspitasari, dkk., Aplikasi Principal Component Regesion

APLIKASI PRINCIPAL COMPONENT REGRESION UNTUK ANALISIS QSAR SENYAWA ANTIOKSIDAN TURUNAN FLAVON/ FLAVONOL MENGGUNAKAN DESKRIPTOR ELEKTRONIK HASIL PERHITUNGAN METODE AM1

(Application of *Principal Component Regression* to Analyze QSAR of Substituted
Flavone and Flavonol using Electronic Descriptors of AM1 Calculation)

Nita Susanti Puspitasari¹, Iqmal Tahir¹, Mudasir¹

¹Pusat Kimia Komputasi Indonesia Austria, Jurusan Kimia Fakultas MIPA UGM Jogjakarta

ABSTRAK

Telah dilakukan aplikasi teknik *Principal Component Regression* (PCR) untuk analisis hubungan kuantitatif antara struktur elektronik dan aktivitas (QSAR) antioksidan dari senyawa turunan flavon / flavonol. Data aktivitas merupakan data sekunder yang diperoleh dari literatur dan masing-masing dinyatakan sebagai % aktivitas. Representasi struktur kimia berupa deskriptor elektronik meliputi muatan bersih atom dan momen dipol yang diperoleh dari hasil perhitungan metode semiempirik AM1. Evaluasi QSAR yang dilakukan berupa analisis tahapan *Principal Component Analysis* (PCA) untuk mengkonversi variabel laten yang dilanjutkan dengan analisis regresi multilinier antara aktivitas dan variabel laten. Hasil penelitian ditunjukkan dengan model persamaan QSAR terpilih dengan menggunakan 4 komponen utama yang dipresentasikan dalam persamaan :

$$\%A = 212,2 + (7,196)T_1 - (20,593)T_2 - (192,906)T_3 + (242,706)T_4 ; n = 18 ; r = 0,822 ; F_{hitung} / F_{tabel} = 1,397.$$

Kata Kunci: QSAR, Principal Component Analysis, molecular modeling

ABSTRACT

Quantitative Structure -Activity Relationship (QSAR) of substituted flavone and flavonol have been carried out using *Principal Component Regression*. Activity data of compounds were secondary data which were taken from literature and were represented as % activity. QSAR electronic descriptors for QSAR study were atomic net charge and momen dipole which calculated by using semiempirical method AM1. QSAR evaluation was started by *Principal Component Analysis* (PCA) to obtain latent variable and followed by *Principal Component Regression* between activity and latent variables. Research result shown by QSAR model consist of 4 principal components which is represented by equation :

$$\%A = 212.2 + (7.196)T_1 - (20.593)T_2 - (192.906)T_3 + (242.706)T_4 ; n = 18 ; r = 0.822 ; F_{hitung} / F_{tabel} = 1.397$$

Keywords: QSAR, Principal Component Analysis, molecular modeling

Makalah diterima 6 Agustus 2006

1. PENDAHULUAN

Kimia Komputasi sebagai salah satu cabang ilmu kimia berkembang dengan pesat seiring dengan perkembangan sains komputasi khususnya untuk pemecahan masalah perhitungan molecular yang berbasis kimia kuantum. Salah satu aplikasi dari kimia komputasi dalam bidang kimia medisinal adalah kajian analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (*Quantitative Structure-Activity Relation-ship*, QSAR). Kajian QSAR menerapkan metode khemometri terhadap satu seri senyawa dengan struktur induk tertentu menggunakan data hasil perhitungan komputasi yang dikaitkan dengan suatu data aktivitas biologis (Kubinyi, 1993). Dengan metoda analisis QSAR, senyawa yang akan disintesis dapat didesain terlebih dahulu berdasarkan model hubungan antara struktur dan aktivitas seri senyawa tersebut. Dengan menggunakan hubungan tersebut, aktivitas teoritik senyawa baru dapat diprediksi sehingga fokus riset dapat dipersempit, biaya dan waktu dapat lebih efisien.

Salah satu pemanfaatan metode analisis ini adalah untuk desain dan pengembangan senyawa antioksidan. Penggunaan senyawa antioksidan semakin meluas seiring besarnya pemahaman masyarakat tentang peranannya dalam penghambatan penyakit degeneratif seperti kanker, arteriosklorosis, gejala penuaan dan penyakit jantung.

Antioksidan yang digunakan dalam industri petroleum dan industri karet berbeda dengan antioksidan yang digunakan dalam industri makanan. Antioksidan yang digunakan sebagai pengawet makanan berasal dari alam seperti BHA (*Butylated Hidroxy Anisol*) dan BHT (*Butylated Hidroxy Toluene*). Namun penggunaan antioksidan sintesis harus berhati-hati karena dapat menimbulkan keracunan pada akumulasi dan dosis tertentu. Dengan menganalisis terlebih dahulu aktivitas biologis senyawa sebelum disintesis, diharapkan didapatkan antioksidan yang lebih efektif dan karenanya efek samping dapat ditekan sekecil mungkin.

Struktur kimia, sifat kimia-fisik, reaktivitas kimia dan kemampuan obat untuk berinteraksi dengan reseptor bergantung pada struktur elektronik, susunan

dan interaksi semua elektron dengan molekul (Nogrady, 1992).

Perkembangan kimia komputasi memungkinkan untuk perhitungan mekanika kuantum terhadap suatu senyawa sehingga dapat diperoleh struktur elektronik senyawa tersebut yang dapat dinyatakan dengan parameter muatan atom, momen dipol, kerapatan elektron, dan lain lain. Untuk analisis QSAR, diperlukan perangkat komputasi guna proses pengumpulan deskriptor (representasi struktur molekul) serta untuk analisis kemometri. Pada pengumpulan descriptor berupa struktur molekul maka digunakan perhitungan mekanika kuantum dan dipilih metode semiempirik AM1, metode ini sudah banyak digunakan pada analisis QSAR senyawa senyawa DMABN(*4-N,N-dimetilamino-benzonitril*), PRODAN(*6-propionil-2-dimetilamino-naftalena*) dan DMA-DPPQ(*4-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-3-difenilpirazolo[3,4-b]quinoli-na*) tersubstitusi (Alif, 2005).

Untuk analisis statistik digunakan perhitungan komputasi multivariate berbasis regresi non linier atau beberapa metode turunannya seperti analisis PCR (*Principal Component Regresion*), PLS (*Partial Least Square*) dan NN (*Neural Network*). Perbedaan PCA dengan metode yang lain adalah dalam hal penyederhanaan struktur data dan dimensi yang cukup besar, khususnya apabila variabel yang dihadapi cukup banyak. Untuk menentukan parameter statistik yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas antioksidan secara teoritis digunakan perhitungan dengan teknik PCR.

Melihat begitu besarnya peran aktivitas antioksidan maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan analisis struktur-aktivitas antioksidan untuk senyawa flavon dan flavonol menggunakan *Principal Component Regresion*. Kedua jenis senyawa merupakan jenis senyawa flavonoid, suatu senyawa turunan benzo- γ -pyrene yang banyak terkandung dalam tumbuh-tumbuhan (Burda dan Oleszek, 2001). Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh model persamaan yang menyatakan hubungan kuantitatif antara struktur elektronik dengan aktivitas

antioksidan senyawa flavon dan flavonol berdasarkan pendekatan *Principal Component Regesion*.

turunan flavon dan flavonol dari penelitian Burda dan Oleszek (2001) (Tabel 1).

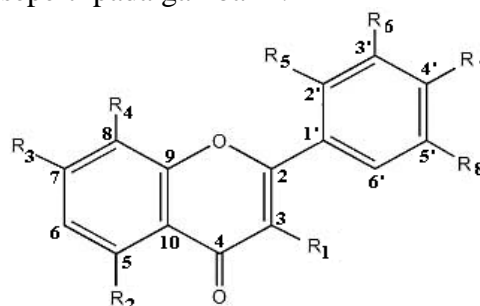
Tabel 1. Aktivitas antioksidan dan anti-radikal dari senyawa turunan flavon dan flavonol. Burda dan Oleszek (2001)

No	Senyawa	Aktivitas** antioksidan (%)
1	Kaempferol	65,3
2	Galangin	64,9
3	Quersetin	63,6
4	Morin	63,5
5	Robinentin	61,7
6	Fisentin	61,6
7	Kaemferida	60,0
8	3-hidroksiflavon	59,4
9	Larisitrin	28,5
10	Mirisetin	18,4
11	3,5,7,3',4',5',-heksametoksiflavon	2,6
12	3,5,7,3',4'-pentametoksiflavon	1,1
13	7-hidroksiflavon	0,0
14	Flavon	-1,5
15	5-hidroksiflavon	-4,0
16	Krisin	-20,8
17	8-metoksiflavon	-29,2
18	Apigenin	-78,8

Cara Penelitian

1. Perhitungan struktur elektronik

Optimasi geometri dilakukan dengan metode semiempirik program *Hyperchemä for Windows* versi 7.0. Senyawa turunan flavon dan flavonol dibuat terlebih dahulu secara dua dimensi kemudian *Add H and Model build* pada menu *Build* sehingga didapat struktur tiga dimensinya. Struktur dasar senyawa flavon dan flavonol yang digunakan dalam menentukan muatan bersih atom dan momen dwikutub adalah seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur dasar senyawa flavon/flavonol

Muatan bersih atom dan momen dwikutub yang dipilih untuk mendapatkan rekapitulasi struktur elektronik adalah atom atom yang selalu terdapat pada ke-18 senyawa yaitu atom C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C_{1'}, C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, O₁, dan O₂. Perhitungan semiempirik dilakukan menggunakan metode perhitungan AM1 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol. Metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiere.

Setelah diperoleh struktur stabil, data mulai disimpan dengan melakukan *Start log*, kemudian dilakukan perhitungan *single point* dan dilakukan *Stop log* untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. Output data dapat dilihat pada file rekaman (*file.log*). Deskriptor yang

2. METODOLOGI PENELITIAN

1. Peralatan

Dalam penelitian ini digunakan peralatan komputer dengan prosesor pentium IV 2.4 GHz, RAM 256 MB. Adapun perangkat lunak (*software*) yang digunakan untuk pengolahan data adalah, *Hyperchemä for Windows* versi 7.0 dan *SPSSä for Windows* versi 13.0

2. Obyek Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antioksidan senyawa

digunakan untuk analisis QSAR adalah muatan bersih atom dan momen dwikutub.

2. Evaluasi QSAR senyawa Anti-oksidan

a. Analisis statistik menggunakan PCA

Analisis faktor PCA dilakukan dengan program *SPSS for Windows* versi 13.0. Data yang disajikan pada tabel meliputi data aktivitas dari 18 senyawa antioksidan sebagai variabel tak bebas serta muatan atom dan momen dipol sebagai variabel bebas. Selanjutnya semua parameter dihitung dengan analisis PCA untuk menentukan jumlah komponen matrik yang akan digunakan, bobot dari komponen yang diperoleh digunakan untuk menghitung nilai variabel laten (sesuai jumlah komponen) sehingga diperoleh matrik baru.

b. Analisis statistik menggunakan PCR

Setelah mendapatkan matrik baru dilakukan analisis korelasi PCR dengan program *SPSS for Windows* versi 13.0, untuk perhitungan model hubungan variabel laten dengan aktivitas antioksidan dan antiradikal serta beberapa parameter statistik seperti r , r^2 , SE dan F dengan menggunakan metode enter. Dilakukan variasi perhitungan model hubungan variabel laten dengan aktivitas antioksidan untuk mencari persamaan yang terbaik. Selain parameter statistik tersebut juga diperoleh nilai koefisien setiap variabel laten yang terlibat dalam persamaan yang dihasilkan.

3. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Untuk memperoleh sifat struktur setiap senyawa maka perlu diketahui muatan bersih dan momen dwikutub atom-atom sebagai parameter dari 18 senyawa turunan flavon dan flavonol. Selanjutnya dilakukan

optimasi geometri untuk mendapatkan struktur berenergi terendah dan stabil. Perhitungan semiempirik dilakukan dengan metode AM1 berdasarkan perhitungan dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol, metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiere. Rekapitulasi struktur elektronik 18 senyawa turunan flavon dan flavonol yang diteliti ditampilkan pada tabel 2.

Dari Tabel 2, terlihat bahwa senyawa dengan struktur yang berbeda menghasilkan aktivitas antioksidan yang berbeda. Analisis PCA menggunakan data muatan atom dan momen dwikutub (tabel 2) dari 18 senyawa turunan flavon dan flavonol sebagai variabel bebas, selanjutnya semua parameter dihitung dengan analisis PCA untuk menentukan jumlah komponen matrik yang akan digunakan. Bobot yang diperoleh untuk keempat komponen matrik yang dihasilkan dari analisis PCA digunakan untuk menghitung variabel laten (sesuai jumlah komponen) untuk setiap senyawa sehingga diperoleh matrik.

Analisis PCR menggunakan data variabel laten (sesuai jumlah komponen) untuk setiap senyawa yang merupakan matrik baru sebagai variabel bebas dan data aktivitas antioksidan sebagai variabel tak bebas, selanjutnya analisis dilakukan dengan menggunakan metode enter. Untuk metode enter proses pemilihan variabel bebas dilakukan secara otomatis, output yang dihasilkan berupa persamaan dengan kombinasi variabel terpilih yang menghasilkan persamaan QSAR yang cukup baik secara statistik.

1. Analisis QSAR senyawa Antioksidan

Untuk senyawa antioksidan turunan flavon dan flavonol analisis PCR menghasilkan persamaan QSAR yang cukup baik secara statistik sebagaimana ditunjukkan pada table 3 :

Tabel 3. Hasil analisis PCR senyawa antioksidan

Parameter	N	r	SE	F
T_1	18	0,224	42,425	0,849
T_1, T_2	18	0,237	43,686	0,445
T_1, T_2, T_3	18	0,398	42,696	0,879
T_1, T_2, T_3, T_4	18	0,822	27,519	6,761

Dari hasil analisis PCR dapat dilihat bahwa persamaan terbaik merupakan persamaan dengan 4 variabel laten karena memiliki nilai r dan F tertinggi dan nilai SE terkecil. Grafik analisis regresi dinyatakan ideal jika r^2 adalah 1 dan slope-nya sama dengan 1, artinya korelasi variabel tidak bebas dengan variabel laten adalah sempurna (Santoso, 2000). Dilihat dari data parameter statistik tabel 3 maka persamaan tersebut merupakan persamaan terbaik karena memiliki nilai parameter r mendekati 1 yaitu $r = 0,822$, ini menyatakan bahwa korelasi antara struktur elektronik dan aktivitas antioksidan sangat erat.

Parameter lainnya adalah SE, semakin kecil nilai SE maka data yang diperoleh semakin signifikan. Nilai SE dari hasil analisis adalah $SE=27,519$, nilai SE relatif cukup besar dimungkinkan karena banyaknya variabel bebas yang digunakan dapat memperbesar faktor *error* dari persamaan.

Untuk nilai F yang perlu diperhatikan adalah nilai F_{hitung} dan F_{tabel} , persamaan yang memenuhi syarat signifikan pada tingkat kepercayaan 95% apabila memiliki nilai F_{hitung} / F_{tabel} lebih besar dari satu ($F_{hitung} > F_{tabel}$). Dilihat dari uji F telah memenuhi syarat signifikan pada tingkat kepercayaan 95% karena memiliki nilai F_{hitung} / F_{tabel} lebih besar dari 1, yaitu $F_{hitung} = 6,761$ sedang $F_{tabel} = 4,84$ jadi $F_{hitung} / F_{tabel} = 1,397$, secara statistik telah memenuhi syarat.

Untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari persamaan yang dihasilkan maka dihitung harga PRESS-nya. Semakin kecil nilai PRESS maka kemampuan memprediksi nilai aktivitas dari persamaan yang dihasilkan semakin bagus. Nilai PRESS yang relatif kecil yaitu 1,3529 menyatakan bahwa kemampuan persamaan yang

dihasilkan cukup baik untuk memprediksi aktivitas antioksidan flavon dan flavonol.

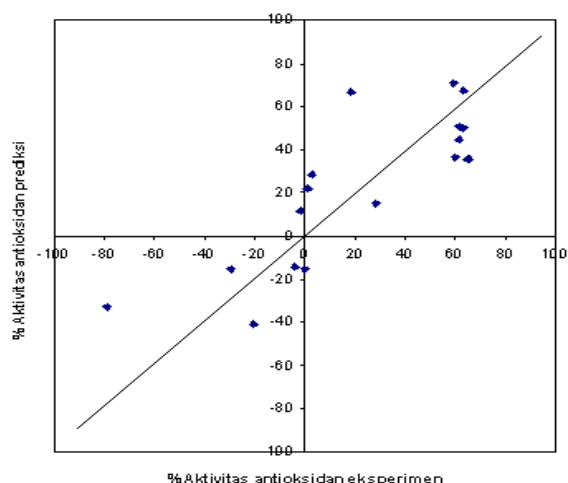
Bentuk persamaan QSAR yang diperoleh dari analisis PCR menggunakan metode semiempirik AM1 sebagai berikut :

$$\% \text{ Aktivitas Antioksidan} = 212,2 + (7,196) T_1 - (20,593) T_2 - (192,906) T_3 + (242,706) T_4$$

dengan $n = 18$; $r = 0,822$; $SE = 27,519$

$$F_{hitung} / F_{tabel} = 1,397.$$

Dari hasil analisis PCR yang telah dilakukan, diketahui adanya hubungan kuat antara struktur elektronik (variabel laten) dengan aktivitas antioksidan dari satu seri senyawa turunan flavon dan flavonol dengan persamaan. Grafik hubungan % aktivitas antioksidan eksperimen dengan % aktivitas perhitungan 18 senyawa turunan flavon dan flavonol ditunjukkan pada gambar 2:



Gambar 2. Hubungan % Aktivitas antioksidan eksperimen dengan % Aktivitas perhitungan

2. Tinjauan struktur-aktivitas senyawa antioksidan

Ditinjau dari struktur elektronik pada kerangka atom utama penyusun 18 senyawa turunan flavon dan flavonol maka ada beberapa variabel muatan atom yang penting dan berpengaruh lebih besar dari variabel lain terhadap aktivitas senyawa.

Bila suatu senyawa antioksidan ditambahkan pada suatu senyawa X yang relatif rawan terhadap oksidasi maka senyawa antioksidan cenderung akan teroksidasi terlebih dahulu, baru kemudian senyawa X akan teroksidasi setelah senyawa antioksidan habis.

Momen dwikutub sangat berpengaruh pada aktivitas senyawa antioksidan. Muatan atom yang memiliki kontribusi besar pada matriks PCA antioksidan adalah muatan atom C2, C3, C5, C7, C9, C3', dan O2.

Aktivitas akan berubah bila muatan muatan atom pada keempat atom tersebut berubah. Semakin negatif harga muatan bersih atom pada atom C2, C3, C5, C7, C9, C3', dan O2, maka akan semakin meningkat aktivitas antioksidan dalam mencegah proses autooksidasi. Oleh karena itu untuk memprediksi senyawa antioksidan turunan flavon dan flavonol baru perlu memperhatikan momen dipol dan muatan muatan atom C2, C3, C5, C7, C9, C3', dan O2.

DAFTAR PUSTAKA

- Burda, S. dan Oleszek, W., 2001. Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids, *J. Agric. Food Chem.*, 49, 2774-2779.
- Jum'an. A., 2005. Analisis in Silico Sifat Respon Optik Nonlinear Beberapa Senyawa Kromofor Organik Menggunakan Metode Semiempirik, Skripsi S1, FMIPA UGM, Yogyakarta.
- Kubinyi, 1993. *QSAR : Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Nogrady, T., 1992. *Kimia Medisinal Pendekatan Secara Biokimia*, (diterjemahkan oleh Raslim, R dan Amir, M), ITB, Bandung.
- Santoso, S., 2000. *Buku Latihan SPSS Statistik Parametrik*, PT Elek Media Komputindo, Jakarta.

Tabel 2. Struktur elektronik 18 senyawa turunan flavon dan flavonol yang dihitung dengan metode AM1

No	Senyawa	Muatan bersih atom (coulomb)																momen dipol	
		qC2	qC3	qC4	qC5	qC6	qC7	qC8	qC9	qC10	qC1'	qC2'	qC3'	qC4'	qC5'	qC6'	qO1		qO2
1	Kaempferol	0,084	-0,094	0,306	0,209	-0,353	0,179	-0,236	0,175	-0,260	-0,081	-0,061	-0,168	0,097	-0,224	-0,047	-0,123	-0,300	2,641
2	Galangin	0,084	-0,094	0,306	0,209	-0,353	0,179	-0,236	0,175	-0,260	-0,081	-0,061	-0,168	0,097	-0,224	-0,047	-0,123	-0,300	2,641
3	Quersetin	0,073	-0,081	0,298	-0,001	-0,251	0,140	-0,200	0,143	-0,237	-0,001	-0,119	0,085	-0,007	0,029	-0,171	-0,118	-0,319	1,793
4	Morin	0,100	-0,103	0,307	0,207	-0,355	0,176	-0,233	0,176	-0,261	-0,110	0,151	-0,262	0,136	-0,257	-0,015	-0,099	-0,304	2,193
5	Robinentin	0,088	-0,092	0,300	-0,001	-0,250	0,140	-0,198	0,145	-0,236	-0,008	-0,128	0,081	-0,007	0,029	-0,166	-0,119	-0,322	1,894
6	Fisentin	0,090	-0,094	0,300	-0,001	-0,250	0,140	-0,199	0,145	-0,236	-0,044	-0,099	0,055	0,014	-0,181	-0,085	-0,120	-0,323	0,952
7	Kaemferida	0,086	-0,095	0,306	0,209	-0,354	0,178	-0,236	0,175	-0,260	-0,082	-0,064	-0,167	0,097	-0,215	-0,050	-0,123	-0,301	2,126
8	3-hidroksiflavon	0,091	-0,098	0,295	-0,041	-0,170	-0,070	-0,163	0,109	-0,199	-0,048	-0,094	-0,141	-0,111	-0,140	-0,085	-0,124	-0,318	2,665
9	Larisitrin	0,078	-0,087	0,306	0,209	-0,353	0,180	-0,234	0,175	-0,262	-0,010	-0,127	0,078	-0,008	0,031	-0,158	-0,118	-0,299	2,643
10	Mirisetin	0,103	-0,111	0,309	0,207	-0,354	0,175	-0,231	0,173	-0,261	-0,113	0,150	-0,263	0,136	-0,258	-0,025	-0,091	-0,306	2,194
11	3,5,7,3',4',5'- heksametoksiflavon	0,012	-0,056	0,331	0,198	-0,328	0,171	-0,234	0,165	-0,261	0,007	-0,123	0,090	-0,032	0,070	-0,128	-0,113	-0,253	2,828
12	3,5,7,3',4'- pentametoksiflavon	0,018	-0,060	0,332	0,199	-0,328	0,171	-0,233	0,165	-0,261	0,030	-0,144	0,110	-0,035	0,105	-0,207	-0,111	-0,254	2,892
13	7-hidroksiflavon	0,145	-0,298	0,316	-0,007	-0,247	0,131	-0,196	0,135	-0,231	-0,065	-0,087	-0,138	-0,106	-0,137	-0,096	-0,139	-0,312	2,456
14	Flavon	0,147	-0,302	0,312	-0,046	-0,166	-0,078	-0,160	0,100	-0,194	-0,065	-0,087	-0,138	-0,107	-0,137	-0,096	-0,141	-0,307	3,614
15	5-hidroksiflavon	0,131	-0,293	0,315	0,165	-0,262	-0,038	-0,201	0,133	-0,223	-0,064	-0,089	-0,137	-0,109	-0,135	-0,098	-0,137	-0,281	3,665
16	Krisin	0,130	-0,289	0,319	0,202	-0,349	0,171	-0,232	0,165	-0,257	-0,064	-0,088	-0,137	-0,109	-0,136	-0,098	-0,134	-0,286	2,750
17	8-metoksiflavon	0,145	-0,299	0,316	-0,011	-0,238	0,132	-0,196	0,132	-0,230	-0,065	-0,087	-0,138	-0,107	-0,137	-0,097	-0,140	-0,313	2,799
18	Apigenin	0,132	-0,290	0,319	0,202	-0,349	0,171	-0,231	0,165	-0,257	-0,060	-0,093	0,060	0,016	-0,177	-0,098	-0,133	-0,286	1,485

