

PENINGKATAN AKURASI MODEL HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA TURUNAN ASAM MONOKLOROASETAT MENGGUNAKAN METODE SEMIEMPIRIK RM1 DAN PEMILIHAN DESKRIPTOR

Accuration Improvement of Quantitative Structure-Antibacterial Activity Relationship Model of Monochloroacetic Acid Derivatives Using RM1 Semiempiric Method and Descriptor Selection

Kamilia Mustikasari¹, Uripto Trisno Santoso^{1*}, Dahlena Ariyani¹, Melissa¹

¹Program Studi Kimia FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat
Jl. Ahmad Yani Km. 35.8, Banjarbaru 70714, Kalimantan Selatan, Indonesia

Keperluan Korespondensi, email: uriptotrisnosantoso@gmail.com

ABSTRAK

Kajian peningkatan akurasi model hubungan struktur-aktivitas antibakteri senyawa turunan asam monokloroasetat telah dilakukan dengan menggunakan metode semiempirik RM1 dan pemilihan deskriptor. Perhitungan nilai deskriptor dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Chem3D 15.1 dan Hyperchem 8.0. Analisis korelasi antara variabel bebas dan variabel terikat dilakukan menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel 2016. Data aktivitas antibakteri MIC diperoleh dari literatur dan dinyatakan sebagai pMIC dalam $\mu\text{M/mL}$. Dari 15 buah deskriptor yang diuji, ada 6 deskriptor yang dapat dijadikan model persamaan HKSA yang dapat meningkatkan akurasi yaitu: polarisabilitas (α), muatan bersih atom Cl (qCl_1), momen dipol (μ), muatan bersih atom C₂ (qC_2), dan molecular topology index (MTI).

Kata Kunci: aktivitas, antibakteri, asam monokloroasetat, RM1, akurasi.

ABSTRACT

A study on the accuration improvement of quantitative structure-antibacterial activity relationship model of monochloroacetic acid derivatives has been performed using RM1 semiempiric method and a descriptor selection. Calculation of descriptor values were carried out using Chem3D 15.1 and Hyperchem 8.0 softwares. The correlation analysis between independent variables and dependent variables was performed using Microsoft Excel 2016 software. MIC antibacterial activities data were obtained from the literature and expressed as pMIC in $\mu\text{M/mL}$. From 15 descriptors that were examined, there were 6 descriptors that can be used to improvement of accuration, i.e. polarization (α), Cl₁ net charge (qCl_1), dipole moment (μ), net charge of C₂ (qC_2), and molecular topology index (MTI).

Keywords: activity, monochloroacetic acid, RM1, accuration.

PENDAHULUAN

Obat antibakteri merupakan obat yang digunakan untuk menghambat atau bahkan membunuh bakteri yang bersifat merugikan. Senyawa aktif obat ini bekerja

dengan cara mengendalikan pertumbuhan mikroorganisme yang bertujuan untuk mencegah penyebaran penyakit dan infeksi, membasmi mikroorganisme pada inang yang terinfeksi, dan mencegah pembusukan serta kerusakan bahan oleh mikroorganisme.

Pencarian senyawa aktif antibakteri yang lebih kuat merupakan bidang kajian penting dan terus dikembangkan karena adanya proses resistensi bakteri (Brooks et al, 2005; Gupta et al, 2012). Salah satu senyawa yang menunjukkan aktivitas antibakteri adalah golongan halida asam yaitu asam monokloroasetat. Metode pengembangan atau pencarian senyawa antibakteri turunan asam monokloroasetat dapat dilakukan dengan metode HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas).

Berdasarkan informasi yang dirangkum, hampir semua senyawa-senyawa turunan asam monokloroasetat yang telah diteliti memiliki aktivitas antibakteri yang baik (Gupta et al, 2012). Namun demikian, walaupun persamaan HKSA yang dikembangkan oleh Gupta et al (2012) sudah memenuhi kriteria linearitas dan validitas, perbandingan hasil prediksi dengan hasil eksperimennya masih menunjukkan kecenderungan hasil prediksi yang *over estimate* sehingga kemampuan prediksinya tidak akurat. Oleh karena itu perlu dicari metode lain yang dapat menghasilkan persamaan HKSA yang dapat dijadikan sebagai prediktor lebih akurat.

Salah satu metode kimia komputasi yang relatif baru dan mulai sering digunakan dalam analisis HKSA adalah metode semiempirik RM1 (*Refice Model 1*). Metode ini merupakan metode perbaikan dari AM1. Menurut hasil penelitian Nisa (2013) tentang uji aktivitas senyawa khaisin sebagai antioksidan menunjukkan bahwa persamaan

HKSA hasil perhitungan dengan metode semiempirik RM1 lebih baik dan lebih mendekati nilai aktivitas yang sebenarnya daripada metode *ab initio*. Selain itu, menurut Rocha (2006) metode RM1 ini memiliki standard error yang lebih kecil daripada metode semiempirik AM1, PM3, dan PM5. Berdasarkan hal ini maka pengembangan model HKSA antibakteri senyawa turunan asam monokloroasetat menggunakan metode semiempirik RM1 menarik untuk dikaji.

Pada artikel ini, selain dilaporkan hasil pengembangan model HKSA antibakteri senyawa turunan asam monokloroasetat menggunakan metode semiempirik RM1 dengan mencoba jenis deskriptor lain yang lebih sesuai sebagai upaya untuk mendapatkan model persamaan HKSA yang lebih baik. Sebagaimana telah dikenal secara umum dalam bidang kajian pengembangan model HKSA bahwa pemilihan jenis deskriptor sangat mempengaruhi kualitas model yang dihasilkan (Ibezim et al, 2009).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Personal Computer multimedia dengan prosesor Intel(R) Pentium(R) CPU B960 @ 2.20GHz, memori 2.00 GB, dan sistem operasi 32-bit Microsoft Windows 10 Pro. Perangkat lunak yang digunakan untuk pemodelan dan perhitungan parameter molekul adalah HyperChem 8.0.10 ® dan ChemBioOffice 2010®, dan untuk melakukan

perhitungan statistik digunakan Microsoft® Excel™ 2016.

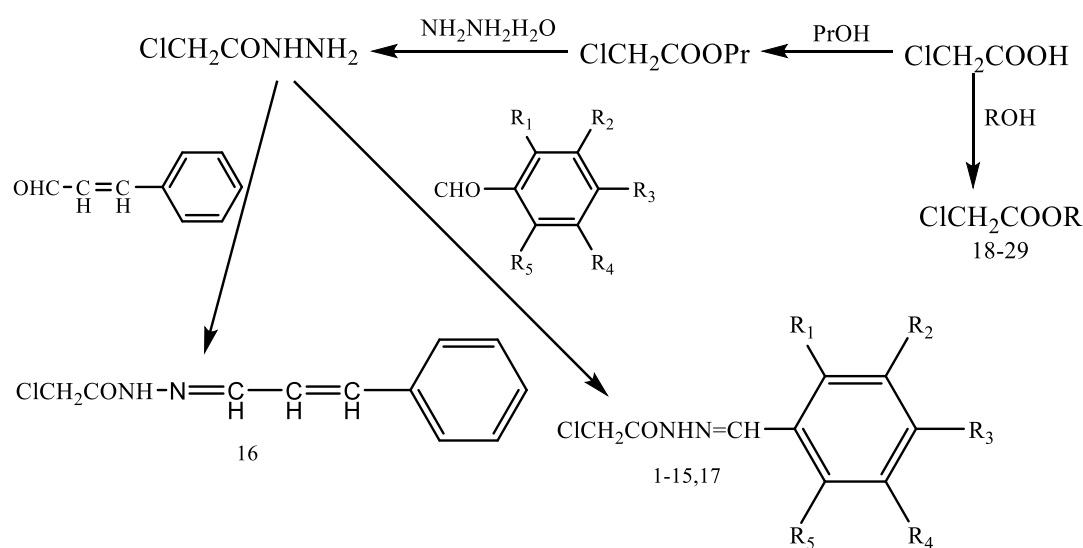
Bahan-bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah data aktivitas antimikroba berupa nilai pMIC dari beberapa senyawa turunan asam monokloroasetat yang diperoleh dari peneliti terdahulu (Gupta *et al*, 2012).

Prosedur Kerja

Senyawa turunan asam monokloroasetat yang diperoleh dari kajian literatur digambarkan dalam bentuk 2D kemudian diubah dalam bentuk 3D dan dioptimasi menggunakan metode mekanika molekular MM+. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri lagi terhadap masing-

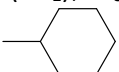
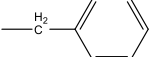
masing senyawa menggunakan metode semiempirik RM1 algoritma Polak-Ribiere dengan batas konvergensi 0,01 kkal/mol (Åmol) untuk mendapatkan struktur paling stabil.

Deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini meliputi parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik. Perhitungan muatan bersih atom-atom pada kerangka induk dilakukan sesuai dengan penomoran seperti pada Gambar 1. Struktur dan aktivitas eksperimen senyawa turunan asam monokloroasetat yang diteliti disajikan pada Tabel 1.



Gambar 1. Rantai induk dan penomoran rantai samping

Tabel 1. Data rantai samping turunan asam monokloroasetat

Comp.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Nilai aktivitas
1	-	-H	-Cl	-H	-H	-H	1.57
2	-	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1.58
3	-	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	1.56
4	-	-Cl	-H	-H	-H	-H	1.87
5	-	-H	-H	-H	-H	-H	1.50
6	-	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	1.61
7	-	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	1.56
8	-	-H	-OC ₂ H ₅	-OH	-H	-H	1.91
9	-	-H	-Br	-H	-H	-H	1.64
10	-	-H	-OCH ₃	-OH	-H	-H	1.59
11	-	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	1.66
12	-	-H	-H	-CHO	-H	-H	1.56
13	-	-H	-H	-Br	-H	-H	1.64
14	-	-H	-H	-Cl	-H	-H	1.57
15	-	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	1.53
16	-	-	-	-	-	-	1.55
17	-	-H	-NO ₂	-H	-H	-H	1.59
18	-CH ₂ CH ₃	-	-	-	-	-	0.99
19	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	-	-	-	1.34
20	Iso-(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	-	-	-	1.34
21	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	-	-	-	-	1.38
22	Iso-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	-	-	-	-	1.08
23	Sec-(CH ₂) ₃ CH ₃	-	-	-	-	-	1.38
24	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-	-	-	-	1.42
25	Iso-(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-	-	-	-	1.42
26	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-	-	-	-	-	1.49
27	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-	-	-	-	-	1.52
28		-	-	-	-	-	1.48
29		-	-	-	-	-	1.47

HASIL DAN PEMBAHASAN**Pemilihan Deskriptor**

Pada penelitian ini, metode analisis yang digunakan adalah metode analisis regresi linear ganda dengan deskriptor sebagai variabel bebas dan nilai aktivitas antibakteri *E. coli* sebagai variabel terikat. Variabel bebas yang digunakan pada

penelitian ini berjumlah 15 deskriptor yang ditampilkan pada Tabel 2 dan nilai dari deskriptor tersebut pada Tabel 3. Pencarian model HKSA terbaik dilakukan melalui metode *leave-one-out*, yaitu dengan menghilangkan satu per satu deskriptor yang tidak berkorelasi secara signifikan terhadap nilai aktivitas.

Tabel 2. Daftar deskriptor yang digunakan pada penelitian ini

No.	Deskriptor	Tipe	Satuan	Definisi
1.	$MSA_{(Grid)}$	Sterik	$\text{\AA}^2$	Luas permukaan molekul (grid)
2.	VM	Sterik	$\text{\AA}^3$	Volume molekul
3.	MR	Sterik	$\text{\AA}^3$	Refraktivitas molar
4.	α	Elektronik	$\text{\AA}^3$	Polarisabilitas
5.	E_{LUMO}	Elektronik	kkal/mol	Tingkat energi orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron
6.	qCl_1	Elektronik		Muatan Cl_1
7.	qC_2	Elektronik		Muatan C_2
8.	μ	Elektronik	Debye	Momen dipol
9.	Cl	Sterik		Jumlah atom Cl
10.	C	Sterik		Jumlah atom C
11.	$H\text{-Bond Acceptors}$	Sterik		Deskriptor yang dihitung berdasarkan kehadiran akseptor ikatan hidrogen pada molekul
12.	$H\text{-Bond Donors}$	Sterik		Deskriptor yang dihitung berdasarkan kehadiran donor ikatan hidrogen pada molekul
13.	J	Sterik		Indeks J Balaban
14.	CC	Sterik		Perhitungan kluster (jumlah atom dalam molekul)
15.	MTI	Sterik		<i>Molecular Topological Index</i>

Model Persamaan HKSA Terbaik

Pemilihan deskriptor dilakukan dengan metode *leave-one-out*, yaitu eliminasi deskriptor yang tidak berkorelasi secara signifikan dengan nilai aktivitas. Setelah penghilangan satu per satu deskriptor yang memiliki $P\text{-value} > 0,05$, akhirnya diperoleh persamaan terbaik yang mengandung 5 buah deskriptor dengan $P\text{-value} < 0,05$ (Tabel 3). Nilai koefisien korelasi ganda (R), koefisien determinasi (R^2), kriteria Fischer (F), dan galat bakunya (SE) disajikan pada Tabel 4.

	Coefficients	P-value
<i>Intercept</i>	-1,7818	0,0004
α	0,0622	$1,56 \cdot 10^{-5}$
qCl_1	11,2143	$1,37 \cdot 10^{-5}$
qC_2	-3,6092	0,0297
μ	0,0483	0,0005
MTI	-0,0001	0,0002

Tabel 3. Koefisien 5 deskriptor dan tingkat galatnya

Tabel 4. Analisis hubungan linear antara 5 deskriptor terhadap aktivitas antibakteri dari 29 senyawa uji

<i>Regression Statistics</i>	
<i>Multiple R</i>	0,9401
<i>R Square</i>	0,8838
<i>F_{hitung}</i>	35,0156
<i>Standard Error</i>	0,0694
<i>Observations</i>	29

Tabel 3 menunjukkan bahwa semua deskriptor telah memiliki *P-value* di bawah 0,05 sehingga dapat dikatakan bahwa semua deskriptor memiliki hubungan multilinear yang signifikan terhadap aktivitas antibakteri. Deskriptor yang mempunyai hubungan multilinear signifikan dengan aktivitas antibakteri adalah polarisabilitas (α), muatan Cl_1 (qCl_1), muatan C_2 (qC_2), momen dipol (μ), dan *Molecular Topological Index* (MTI). Model persamaan HKSA yang diperoleh dapat dituliskan sebagai:

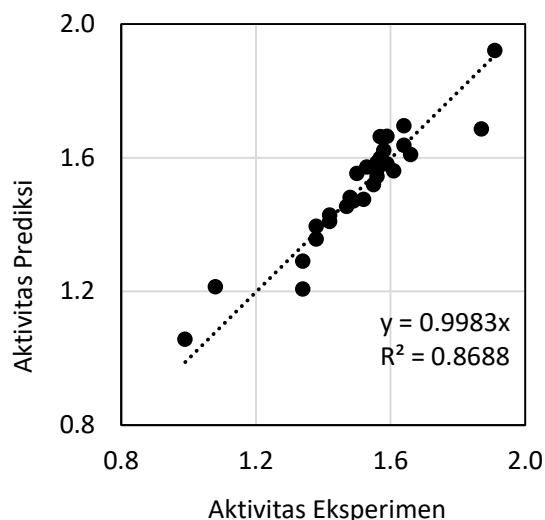
$$\text{aktivitas} = -1,7818 + 0,0622\alpha - 11,2144qCl_1 - 3,6092qC_2 + 0,0483\mu - 0,0002MTI \dots(1)$$

Nilai koefisien korelasi model ini adalah sebesar 0,9401 (Tabel 4) mengindikasikan adanya kesesuaian model persamaan linear tersebut. Nilai koefisien determinasi sebesar 0,8838 mengindikasikan bahwa sebanyak 88,38% data aktivitas eksperimen dapat dijelaskan oleh kelima deskriptor dalam persamaan 1. Secara umum nilai koefisien korelasi dan koefisien determinasi ini mengindikasikan bahwa kelima deskriptor terpilih secara bersama-sama memiliki

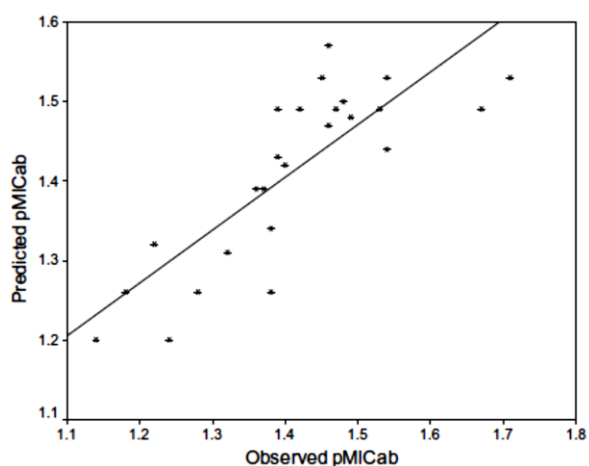
hubungan yang linear dengan aktivitas eksperimen.

Nilai F_{hitung} pada penelitian ini adalah sebesar 35,0156 (Tabel 4) yang lebih besar daripada nilai F_{tabel} (2,64). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan/korelasi linear yang signifikan antara aktivitas dengan variabel bebas (deskriptor).

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan persamaan 1, maka dapat dihitung data nilai aktivitas prediksi dan kemudian dapat diplotkan nilai aktivitas prediksi versus nilai aktivitas eksperimen seperti pada Gambar 2. Berdasarkan Gambar 2 maka dapat diketahui bahwa nilai koefisien korelasi (r) antara aktivitas prediksi dengan aktivitas eksperimen sudah mendekati 1 yaitu sebesar 0,940. Penelitian sebelumnya (Gupta et al, 2013) dengan menggunakan deskriptor log P dan *Molecular Refractivity* (MR) menghasilkan persamaan regresi linear ganda dengan nilai r sebesar 0,816. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian ini mempunyai koefisien korelasi yang lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya.



Gambar 2. Hubungan antara nilai aktivitas prediksi dengan nilai aktivitas eksperimen senyawa turunan asam monokloroasetat menggunakan 5 deskriptor (persamaan 3).



Gambar 3. Hubungan antara nilai aktivitas prediksi dengan nilai aktivitas eksperimen senyawa turunan asam monokloroasetat menggunakan deskriptor $\log P$ dan *Refractivity Molar* (MR) hasil penelitian terdahulu (Gupta *et al*, 2013).

Secara grafik, tingkat akurasi akurasi hasil penelitian ini (Gambar 2) tampak lebih baik daripada penelitian sebelumnya (Gambar 3). Nilai intersep kurva linear pada Gambar 2 tampak sama dengan nol, sedangkan nilai intersep kurva linear pada Gambar 4 tampak tidak sama dengan nol

(sekitar 1,2). Ini menunjukkan bahwa persamaan HKSA lima deskriptor hasil penelitian ini memiliki akurasi yang lebih tinggi daripada persamaan HKSA dua deskriptor hasil penelitian Gupta *et al* (2013). Dengan kata lain jenis deskriptor tampaknya dapat mempengaruhi akurasi persamaan HKSA.

KESIMPULAN

Enam buah deskriptor, yaitu polarisabilitas, muatan bersih atom Cl, muatan bersih atom C₂, momen dipol, dan *molecular topology index*, dapat digunakan sebagai variabel bebas dalam persamaan HKSA senyawa turunan asam monokloroasetat sebagai antibakteri. Model HKSA dengan enam deskriptor ini memiliki tingkat akurasi yang lebih tinggi daripada model HKSA yang melibatkan dua deskriptor saja (*molecular refractivity* dan $\log P$).

Berdasarkan model persamaan HKSA yang diperoleh, deskriptor polarisabilitas, muatan bersih atom Cl (qCl_1), dan momen dipol memiliki pengaruh untuk meningkatkan aktivitas senyawa uji, sedangkan deskriptor muatan bersih atom C₂ (qC_2) dan *molecular topology index* memiliki pengaruh menurunkan nilai aktivitas senyawa uji. Perlu kajian lebih lanjut untuk menetapkan senyawa prediksi yang memiliki aktivitas lebih tinggi dengan efek samping seminimal mungkin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas MIPA Universitas Lambung Mangkurat yang telah mendanai penelitian ini melalui DIPA BNPB FMIPA Universitas Lambung Mangkurat Tahun 2017 sesuai dengan SK Dekan FMIPA Universitas Lambung Mangkurat No. 081/UN8.1.28/SP/2017 tanggal 21 Agustus 2017.

DAFTAR PUSTAKA

- Brooks, G.F., Butel, J.S., Morse, S.A., 2005, Medical Microbiology. Mc Graw Hill, New York.
- Gupta, R., Kumar, P., Narasimhan, B., 2012, Synthesis, Antimicrobial Evaluation and QSAR Studies of Monochloroacetic Acid Derivatives, Arabian Journal of Chemistry, Volume 10 Supplement 1: S909-S920.
- Ibezim, E.C., Duchowicz, P.R., Ibezim, N.E., Mullen, L.M.A., Onyishi, I.V., Brown, S.A., Castro, E.A., 2009, Computer-aided Linear Modeling Employing QSAR for Drug Discovery, Scientific Research and Essay, 4(13), 1559-1564.
- Nisa, F.K., 2013, Uji Aktivitas Senyawa Khrisin Sebagai Antioksidan dengan Modifikasi Gugus pada Cincin Aktifnya Menggunakan Metode RM1 dan Ab Initio, Skripsi, Universitas Negeri Semarang, Semarang.
- Rocha, G.B., Freire, R.O., Simas, A.M., Stewart, J.J.P., 2006, RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I, Journal of Computational Chemistry, 27(10): 1101-1111.