

**APLIKASI PEMISAHAN DATA SECARA ACAK PADA
ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR ELEKTRONIK DAN
AKTIVITAS SENYAWA INDOLILALKILAMINA**

Iqmal Tahir, Karna Wijaya dan Elfia Siska Yasa Putri
Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry
Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Telah dilakukan analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari satu seri senyawa indolilalkilamina yang didasarkan pada muatan bersih atom dengan pemisahan data secara acak. Perhitungan muatan bersih atom dari senyawa indolilalkilamina ini dilakukan dengan menggunakan metode semiempirik AM1. Aktivitas biologi senyawa tersebut dinyatakan dalam pKi (-log konstanta inhibisi) dari monoamina oksidase.

Model persamaan QSAR terbaik menunjukkan bahwa aktivitas inhibisi merupakan fungsi linear dari muatan bersih atom C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_7 dan N_1 yang dinyatakan oleh persamaan :

$$pKi = 171,880 - 718,047.qC_1 - 16,973.qC_2 + 978,802.qC_3 + 1277,985.qC_4 \\ - 287,325.qC_7 - 58,525.qN_1$$

$$n = 21 \quad r^2 = 0,824 \quad SE = 0,985 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 3,842$$

Kata kunci : QSAR, pemisahan acak, indolilalkilamina

PENDAHULUAN

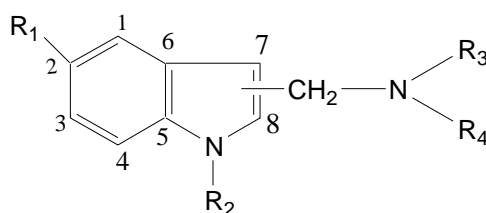
Pada saat ini, penelitian di bidang kimia komputasi telah berkembang pesat sehingga mencakup pada berbagai aplikasi kimia. Salah satu penelitian terapan kimia komputasi adalah mempelajari hubungan suatu struktur senyawa dengan aktivitas atau dengan sifat fisik senyawa tersebut (Kubinyi, 1993). Hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya dapat dinyatakan secara matematis sehingga sering disebut Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR). Analisis QSAR ini membahas hubungan aktivitas suatu senyawa sebagai fungsi dari struktur suatu senyawa. Struktur senyawa tersebut dapat berupa gambaran struktur elektronik yang diperoleh dari perhitungan kimia komputasi.

Struktur elektronik telah banyak digunakan pada analisis QSAR dan telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kokpol et al (1989) dan Rode et al (1988) telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR untuk senyawa-senyawa antimalaria. Alim et al (2000) juga menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksisitas suatu seri senyawa fenol. Metoda yang sama telah berhasil digunakan untuk kajian QSAR senyawa fenil etil amina (Tahir et al, 2001), senyawa beraroma turunan nitrobenzena (Tahir, 2000), senyawa tabir surya turunan isoamil sinamat (Tahir et al, 2001). Penggunaan struktur elektronik relatif banyak diteliti mengingat kemudahan perolehan data yakni dilakukan secara teoritik dengan menggunakan perhitungan kimia komputasi.

Metode statistik untuk pengolahan data QSAR, antara lain analisis regresi linear, regresi non linear, dan lain-lain (Kubinyi, 1993). Dalam analisis QSAR, model persamaan yang diperoleh harus dilakukan uji validasi. Kendala yang sering dihadapi adalah apabila jumlah data yang dimiliki relatif terbatas. Pada sisi lain, apabila jumlah data yang tersedia mencukupi maka dapat dilakukan pemisahan data menjadi data *fitting* (data untuk evaluasi persamaan QSAR) dan data uji (data untuk pengujian persamaan QSAR yang diperoleh). Pemisahan secara acak dilakukan pada penelitian ini agar setiap data memiliki kesempatan untuk dipilih menjadi data *fitting* atau data uji sehingga diketahui keakuratannya. Dari pemisahan ini dapat dievaluasi model hubungan yang dapat menunjukkan prediktor yang berpengaruh pada aktivitas.

Pada bidang kimia medisinal, penelitian tentang sintesis senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor pada sistem syaraf sering dilakukan.

Salah satu contohnya, senyawa inhibitor untuk enzim monoamina oksidase yakni senyawa yang berfungsi menghambat aktivitas enzim monoamina oksidase. Moron et al (1999) telah meneliti dan menguji mengenai senyawa pengganti inhibitor monoamina oksidase yaitu sintesis senyawa turunan indolilalkilamina (Gambar 1). Penelitian QSAR pada senyawa turunan indolilalkilamina perlu dilakukan dalam rangka pengembangan obat yang berkaitan dengan sistem syaraf, yakni sebagai obat antidepresan.



Gambar 1 Struktur turunan dan penomoran indolilalkilamina

Penggunaan struktur elektronik berupa muatan bersih atom pada rantai struktur senyawa indolilalkilamina diduga dapat digunakan sebagai prediktor untuk analisis QSAR. Hal ini sangat dimungkinkan mengingat aktivitas inhibisi tersebut dapat terjadi karena adanya interaksi elektronik antara senyawa indolilalkilamina sebagai ligan dan enzim monoamina oksidase sebagai substrat. Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini dilakukan analisis QSAR senyawa indolilalkilamina dengan aktivitas monoamina oksidase menggunakan prediktor struktur elektronik berupa nilai muatan atom penyusun cincin indolilalkilamina. Pada penelitian ini, analisis QSAR dilakukan dengan penerapan teknik pemisahan secara acak data asal menjadi data *fitting* dan data uji.

METODE PENELITIAN

Bahan penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data aktivitas inhibisi senyawa indolilalkilamina yang diwakili oleh parameter konstanta keseimbangan inhibisi (pK_i) yang diambil dari literatur (Moron et al, 1999) dan disajikan kembali pada Tabel 1.

Alat penelitian

Alat penelitian yang digunakan adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi : sistem operasi Microsoft Windows 98, komputer *processor* Pentium III, RAM 64 MB, kecepatan 450 MHz dengan perangkat lunak kimia komputasi

Hyperchem for Windows versi 6.0 (Anonim, 1996), dan SPSS for Windows versi 10.0.

Cara Penelitian

Perhitungan struktur elektronik

Untuk setiap senyawa yang digunakan dalam penelitian dibuat struktur 3D dengan paket program Hyperchem. Selanjutnya perhitungan dilakukan dengan metode AM1 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Åmol dan batas iterasi adalah 32767 (maksimum). Metode optimisasi yang digunakan adalah algoritma *Polak-Ribiere* atau metode gradien sekawan. Setelah diperoleh struktur yang stabil, dilakukan perhitungan *single point* terhadap struktur tersebut untuk pencatatan data perhitungan. Muatan bersih atom didapatkan dari hasil perhitungan.

Tabel 1 Turunan senyawa indolilalkilamina dan data pKi (Moron et al, 1999)

No	R ₁	R ₂	Posisi rantai samping	R ₃	R ₄	pKi MAO-B
1	-H	-CH ₃	C ₈	-H	-CH ₂ C≡CH	5,42
2	-H	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	8,52
3	-H	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CCH ₃	7,52
4	-OH	-CH ₃	C ₈	-H	-CH ₂ C≡CH	5,05
5	-OH	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	6,09
6	-OH	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CCH ₃	5,06
7	-OCH ₃	-CH ₃	C ₈	-H	-CH ₂ C≡CH	8,30
8	-OCH ₃	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	7,24
9	-OCH ₃	-CH ₃	C ₈	-CH ₃	-CH ₂ C≡CCH ₃	6,43
10	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	C ₈	-H	-CH ₂ C≡CH	9,12
11	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-H	C ₈	-H	-CH ₂ C≡CCH ₃	7,82
12	-H	-H	C ₈	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	3,80
13	-H	-CH ₃	C ₈	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	4,32
14	-H	-CH ₃	C ₈	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C≡CH	4,22
15	-H	-CH ₃	C ₈	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C≡CCH ₃	4,30
16	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	-CH ₃	-H	3,47
17	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	3,32
18	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	CH ₂ CH ₃	-H	3,37
19	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	-CH(CH ₃) ₂	-H	3,36
20	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	-CH ₂ C ₆ H ₅	-H	3,44
21	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	C ₇	-CH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₂ C≡CH	3,59

Teknik pemisahan data secara acak

Data asal dipisahkan menjadi data *fitting* dan data uji berdasarkan nomor senyawa dengan teknik pemisahan secara acak menggunakan fasilitas generator

bilangan acak pada perangkat lunak *Microsoft Excel*. Data awal yang digunakan sebanyak 200 yang diacak menggunakan fungsi *RAND* pada menu *Insert*. Kemudian dibuat menjadi dua desimal di depan koma dengan mengalikannya dengan 100 dan pembulatan nol di belakang koma.

Data yang diambil sebanyak 15 data dengan batasan antara 1 sampai 21 tanpa berulang. Dari data yang sebanyak 21 maka 15 data yang pertama keluar merupakan data *fitting* sedangkan sisanya merupakan data uji dengan batasan 1 sampai 21.

Pemilihan prediktor berpengaruh

Analisis regresi multilinear pada penelitian ini dilakukan dengan program *SPSS for window* dengan prosedur analisis regresi multilinear metode *backward* (Santoso, 2002). Variabel yang digunakan meliputi variabel bebas dan variabel tidak bebas. Variabel tidak bebas yaitu pKi MAO-B. Variabel bebas yaitu nilai muatan bersih pada atom-atom C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈ dan N₁. Sebanyak 15 senyawa yang dipilih secara acak hasil perhitungan muatan atom bersih dari metode AM1 dilakukan perhitungan persamaan regresi linear sehingga didapatkan model persamaan. Untuk setiap model dilakukan pemilihan model persamaan terbaik berdasarkan nilai *r*, *r*², *F*, dan *SE*.

Pengujian model persamaan

Pengujian data dilakukan terhadap 15 data asli secara internal dan 6 data uji secara eksternal. Untuk data *fitting* dilakukan perhitungan *PRESS* pada setiap model persamaan. Nilai *PRESS* yang didapatkan dinamakan *PRESS*_{internal}. Untuk data uji ini dilakukan perhitungan *PRESS* terhadap model persamaan regresi sehingga didapatkan nilai *PRESS*_{eksternal}. *PRESS* ini berfungsi untuk mengetahui keakuratan tiap-tiap model untuk penentuan model persamaan terbaik. Untuk nilai *PRESS* didapatkan dari persamaan :

$$\text{PRESS} = \sum_{i=1}^n (Y_{pred} - Y_{eksp})^2$$

Dari hasil uji ini terpilih satu model terbaik dan digunakan untuk mengidentifikasi variabel muatan bersih atom yang berpengaruh.

Analisis persamaan QSAR akhir

Analisis regresi multilinear dilakukan pada 21 senyawa dengan program *SPSS for windows* dengan metode *enter*. Variabel yang digunakan adalah variabel bebas dan variabel tidak bebas. Variabel bebas yaitu nilai muatan bersih atom berpengaruh dari model persamaan terbaik hasil pengolahan data. Variabel

tidak bebas yaitu aktivitas monoamina oksidase B (pKi MAO-B). Hasil akhir berupa persamaan QSAR terpilih.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Analisis struktur elektronik

Metode AM1 dipilih karena merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya (Leach, 1996) yang dapat memprediksi senyawa dengan ketepatan yang lebih baik (Dewar et al, 1985). Perhitungan dengan metode semiempirik AM1 tidak memerlukan memori yang besar dan waktu yang relatif tidak lama.

Hasil perhitungan muatan bersih atom-atom dari senyawa turunan indolilalkilamina ditunjukkan pada Tabel 2. Dari data dapat diketahui untuk struktur yang berbeda menghasilkan parameter elektronik yang berbeda. Perbedaan gugus-gugus yang terikat pada senyawa induk indolilalkilamina akan berpengaruh terhadap bertambah atau berkurangnya nilai negatif muatan bersih atom.

Dari Tabel 2 dapat dilihat pada atom C nomor 2 mengalami perubahan muatan bersih atom yang berbeda jauh dengan muatan bersih atom lainnya. Hal ini karena atom C nomor 2 mengikat gugus oksigen. Oksigen bersifat cenderung menarik elektron, sehingga gugus ini cenderung menarik elektron pada atom C nomor 2, akibatnya atom C nomor 2 lebih bermuatan positif

Atom N pada cincin indola memiliki pasangan elektron bebas. Apabila atom N mengikat gugus CH_3 (gugus pendorong elektron) maka atom N menjadi lebih bermuatan positif. Hal ini karena elektron yang berada pada atom N cenderung menolak elektron dari gugus CH_3 (gugus pendorong elektron), akibatnya pasangan elektron bebas atom N menjauhi atom N sehingga atom N lebih bermuatan positif (Tarigan, 1992).

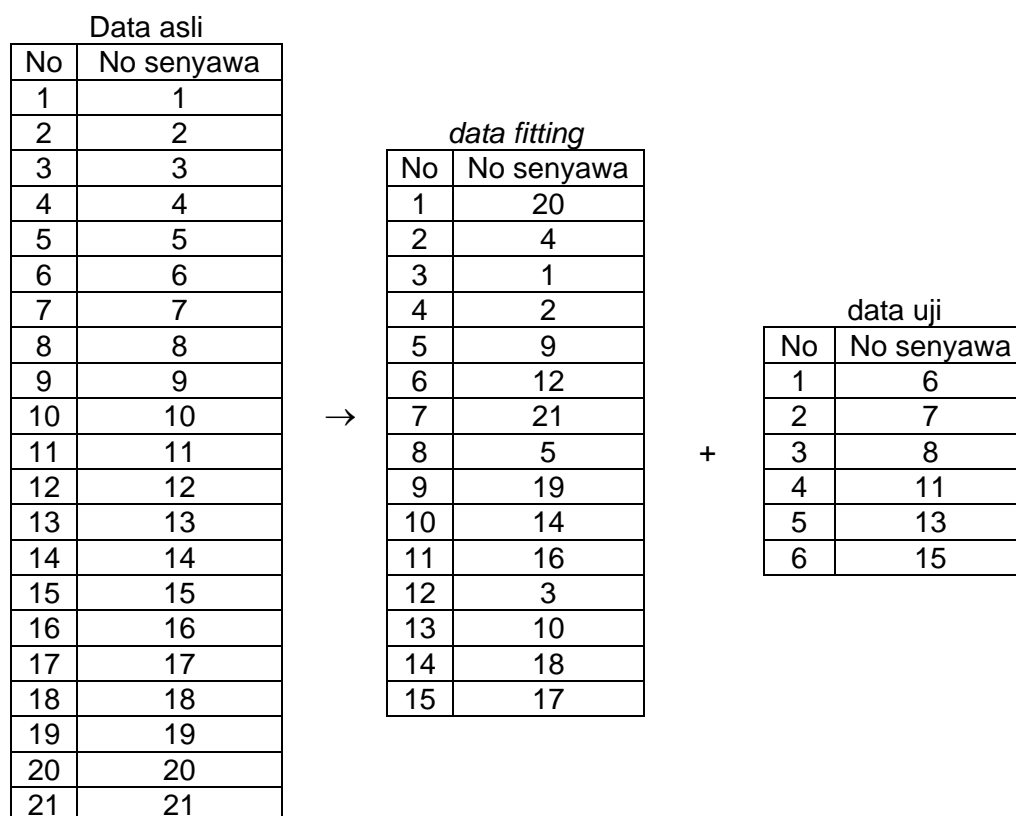
Apabila substituen alkil amina menempati posisi C_7 maka N indola dan N alkil amina letaknya berjauhan. Masing-masing gugus N saling menarik elektron pada atom karbon di dekatnya. Namun untuk menarik elektron pada C_7 , N alkil amina mengalami rintangan karena adanya gugus CH_2 sehingga muatan bersih atom pada C_7 lebih positif daripada muatan bersih atom C_8 . Tetapi jika substituen alkil amina menempati posisi C_8 maka N indola dan N alkil amina letaknya berdekatan. Akibatnya, keduanya cenderung untuk saling menarik elektron pada C_8 , sehingga muatan bersih atom pada C_8 lebih positif daripada muatan bersih atom di C_7 .

Tabel 2 Data muatan bersih atom dengan menggunakan metode AM1

Senyawa no	Muatan bersih atom (coulomb)									Aktivitas
	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qN ₁	pKi MAO-B
1	-0,0835	-0,1595	-0,1149	-0,1424	0,0019	-0,0839	-0,1997	-0,0350	-0,1503	5,42
2	-0,0834	-0,1595	-0,1147	-0,1421	0,0021	-0,0844	-0,2000	-0,0357	-0,1496	8,52
3	-0,0835	-0,1596	-0,1151	-0,1421	0,0019	-0,0842	-0,2006	-0,0346	-0,1496	7,52
4	-0,1174	0,0478	-0,1896	-0,1043	-0,0285	-0,0492	-0,2088	-0,0246	-0,1493	5,05
5	-0,1173	0,0485	-0,1895	-0,1035	-0,0296	-0,0493	-0,2078	-0,0238	-0,1466	6,09
6	-0,1173	0,0483	-0,1897	-0,1037	-0,0294	-0,0494	-0,2073	-0,0233	-0,1475	5,06
7	-0,1158	0,0477	-0,1777	-0,1109	-0,0251	-0,0517	-0,2067	-0,0242	-0,1492	8,30
8	-0,1168	0,0484	-0,1787	-0,1101	-0,0253	-0,0514	-0,2090	-0,0254	-0,1507	7,24
9	-0,1166	0,0487	-0,1787	-0,1099	-0,0261	-0,0513	-0,2069	-0,0245	-0,1497	6,43
10	-0,1117	0,0451	-0,1718	-0,1145	-0,0255	-0,0542	-0,2095	-0,0265	-0,1943	9,12
11	-0,1109	0,0440	-0,1711	-0,1150	-0,0252	-0,0545	-0,2102	-0,0255	-0,1940	7,82
12	-0,0824	-0,1604	-0,1135	-0,1459	0,0003	-0,0849	-0,1960	-0,0382	-0,1992	3,80
13	-0,0825	-0,1602	-0,1140	-0,1433	0,0039	-0,0846	-0,1945	-0,0326	-0,1516	4,32
14	-0,0820	-0,1591	-0,1127	-0,1430	0,0052	-0,0854	-0,1943	-0,0371	-0,1517	4,22
15	-0,0824	-0,1592	-0,1133	-0,1427	0,0042	-0,0849	-0,1953	-0,0359	-0,1505	4,30
16	-0,0904	-0,1538	-0,1157	-0,1392	0,0056	-0,0752	-0,1578	-0,0563	-0,1689	3,47
17	-0,0919	-0,1538	-0,1157	-0,1402	0,0068	-0,0752	-0,1565	-0,0507	-0,1705	3,32
18	-0,0900	-0,1541	-0,1158	-0,1393	0,0053	-0,0749	-0,1585	-0,0546	-0,1694	3,37
19	-0,0902	-0,1542	-0,1161	-0,1393	0,0048	-0,0747	-0,1583	-0,0535	-0,1693	3,36
20	-0,0909	-0,1530	-0,1157	-0,1387	0,0053	-0,0740	-0,1548	-0,0572	-0,1680	3,44
21	-0,0922	-0,1526	-0,1153	-0,1400	0,0048	-0,0745	-0,1582	-0,0516	-0,1687	3,59

Pemisahan senyawa dengan cara acak

Pada prosedur desain obat, setelah selesai mendapatkan model persamaan maka harus dilakukan pengujian terhadap keakuratan model tersebut untuk memprediksi aktivitas dari molekul yang lain. Oleh sebab itu, diperlukan dua set data senyawa yang dipisahkan secara acak. Data pertama sebagai senyawa *fitting* yang berfungsi untuk mendapatkan model persamaan. Data kedua sebagai senyawa uji yang digunakan untuk pengujian model persamaan prediksi sehingga dapat diketahui keakuratan tiap-tiap model. Hasil pemisahan senyawa yang memperlihatkan nomor-nomor senyawa dicantumkan pada Gambar 2.



Gambar 2 Skema pemisahan data secara acak

Evaluasi QSAR dengan data *fitting*

Dalam menganalisis hubungan antara hasil perhitungan muatan atom dengan aktivitas dilakukan pemilihan variabel. Variabel bebas yang dipilih adalah qC_1 , qC_2 , qC_3 , qC_4 , qC_5 , qC_6 , qC_7 , qC_8 dan qN_1 . Pemilihan variabel ini karena berdasarkan pada bentuk dasar struktur indolilalkilamina. Variabel tidak bebas yang dipilih adalah aktivitas monoamine oksidase B (pK_i MAO-B).

Pada penelitian ini analisis QSAR menggunakan program SPSS 10.0 for windows untuk mengolah data. Metode statistik yang digunakan adalah metode *backward*. Metode *backward* dimulai dengan memasukkan semua variabel, kemudian dilakukan analisis dan variabel yang tidak layak masuk dalam regresi dikeluarkan satu per satu. Dari output SPSS diperoleh 4 model persamaan yang memenuhi parameter statistika sebagaimana terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Model persamaan QSAR terpilih MAO-B dengan metode AM1

No	Variabel	r	r ²	SE	F _{hitung} /F _{tabel}
1	qC ₁ , qC ₂ , qC ₃ , qC ₄ , qC ₅ , qC ₆ , qC ₇ , qC ₈ , qN ₁	0,963	0,927	0,902	1,482
2	qC ₁ , qC ₂ , qC ₃ , qC ₄ , qC ₅ , qC ₇ , qC ₈ , qN ₁	0,962	0,926	0,828	2,276
3	qC ₁ , qC ₂ , qC ₃ , qC ₄ , qC ₅ , qC ₇ , qN ₁	0,960	0,921	0,793	3,093
4	qC ₁ , qC ₂ , qC ₃ , qC ₄ , qC ₇ , qN ₁	0,951	0,905	0,814	3,553

Dalam uji statistik, digunakan r karena variabel yang terlibat jumlahnya tidak sama maka untuk membandingkan dua persamaan menggunakan r.. Model persamaan terbaik didapatkan apabila nilai r mendekati 1. Jika r mendekati 1 maka korelasi antar variabel bebas dan variabel tidak bebas adalah sempurna. Pada model 1-3 memiliki nilai r yang hampir sama. Untuk nilai r terendah dimiliki oleh model 4 dengan nilai 0,951. Namun demikian parameter r hanya merupakan salah satu ukuran linearitas dengan model persamaan. Analisis statistik lainnya adalah dengan meninjau harga SE. Semakin kecil nilai SE maka data semakin akurat. Nilai SE yang kecil menunjukkan bahwa data yang dianalisis mendekati nilai yang sesungguhnya. Nilai SE yang dimiliki model 4 dan 3 masing-masing adalah 0,814 dan 0,793. Nilai SE tertinggi dimiliki oleh model 1 dengan nilai 0,902. Fakta ini menunjukkan bahwa model regresi dengan nilai r yang tinggi tidak menjamin bahwa model tersebut merupakan model terbaik. Oleh karena itu perlu ditinjau parameter lainnya yaitu parameter F_{hitung}/F_{tabel}. Semakin besar nilai F_{hitung}/F_{tabel} maka data akan signifikan. Nilai F_{hitung}/F_{tabel} tertinggi dimiliki oleh model 4 yaitu 3,55 sedangkan nilai F_{hitung}/F_{tabel} terendah dimiliki oleh model 1 yaitu 1,48. Secara statistik model 1 tidak dapat diterima karena nilai SE yang besar menandakan bahwa model tersebut memiliki tingkat kesalahan yang besar. Nilai F_{hitung}/F_{tabel} yang kecil juga menandakan tingkat signifikan yang rendah. Oleh sebab itu, model persamaan terbaik adalah model 4 dengan melibatkan C₁, C₂, C₃, C₄, C₇ dan N₁. Persamaan QSAR untuk model 4 dengan data fitting (n = 15) adalah sebagai berikut :

$$pKi = 344,136 - 1152,054.qC_1 - 94,528.qC_2 + 1676,374.qC_3 +$$

$$2631,072.qC_4 - 477,635.qC_7 - 152,369.qN_1 \quad (1)$$

Pengujian model persamaan

Pengujian data dilakukan untuk membuktikan kebenaran model persamaan prediksi alternatif yang terbaik. Pengujian data dilakukan terhadap senyawa *fitting* dan senyawa uji. Nilai PRESS yang didapatkan dari pengujian menggunakan senyawa *fitting* dinamakan $PRESS_{internal}$, dan nilai PRESS yang didapatkan dari pengujian menggunakan senyawa uji dinamakan $PRESS_{eksternal}$.

Model persamaan terbaik dipilih apabila memiliki nilai PRESS (*Prediction Residual Sum of Squares*) yang kecil (Kubinyi, 1993). Pada senyawa *fitting*, nilai PRESS terkecil dimiliki oleh model persamaan 1, tetapi karena nilai F_{hitung}/F_{tabel} terendah di antara keempat model maka diabaikan. Pada data senyawa uji, nilai PRESS terkecil dimiliki oleh model persamaan 4, maka data PRESS yang digunakan untuk mendukung model persamaan terbaik adalah nilai $PRESS_{eksternal}$. Seluruh nilai $PRESS_{internal}$ relatif hampir sama atau perbedaan nilai PRESS relatif kecil. Untuk itu penggunaan parameter ini dapat dialihkan dengan $PRESS_{eksternal}$. Pada data senyawa uji, nilai PRESS terkecil dimiliki oleh model persamaan 4, maka data PRESS yang digunakan untuk mendukung model persamaan terbaik adalah nilai $PRESS_{eksternal}$.

Apabila persamaan model 4 (persamaan 1) ini digunakan untuk menghitung harga aktivitas teoritis dengan data muatan bersih atom dari C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_7 , dan N_1 maka dapat ditentukan prediksi aktivitas MAO-B dari senyawa *fitting* dan senyawa uji (Tabel 4 dan Tabel 5).

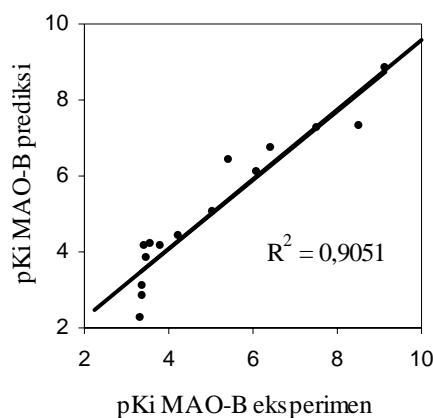
Hasil pengujian persamaan (1) dengan data *fitting* disajikan pada Gambar 3 dan dengan data uji disajikan pada Gambar 4. Pada gambar ditunjukkan suatu garis lurus yang menunjukkan garis ideal $y = x$ atau $pKi\ MAO-B_{prediksi} = pKi\ MAO-B_{eksperimen}$. Tingkat prediksi yang baik maka akan menghasilkan persamaan garis lurus. Dari gambar tersebut model persamaan 4 memiliki nilai *slope* yang mendekati satu sehingga merupakan model persamaan terbaik.

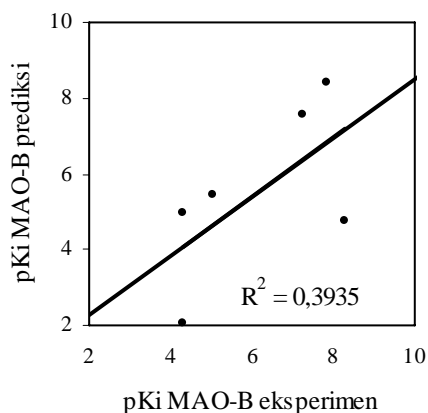
Tabel 4 Nilai $PRESS_{internal}$ dan pKi MAO-B prediksi senyawa *fitting*

Senyawa no	pKi _{eksperimen}	pKi _{prediksi}			
		pKi 1	pKi 2	pKi 3	pKi 4
1	5,420	6,368	6,287	6,280	6,432
2	8,520	7,343	7,380	7,428	7,335
3	7,520	7,427	7,398	7,375	7,266
4	5,050	5,219	5,146	5,347	5,039
5	6,090	6,107	6,185	5,927	6,098
9	6,430	6,199	6,229	6,360	6,727
10	9,120	9,159	9,125	9,050	8,819
12	3,800	3,801	3,845	3,906	4,148
14	4,220	4,630	4,680	4,599	4,424
16	3,470	3,596	3,676	3,945	3,830
17	3,320	2,956	2,956	2,809	2,277
18	3,370	2,998	2,939	2,994	3,127
19	3,360	2,671	2,590	2,463	2,827
20	3,440	3,925	3,944	4,030	4,145
21	3,590	4,318	4,345	4,208	4,232
$PRESS_{internal}$		4,072	4,116	4,398	5,304

Tabel 5 Nilai $PRESS_{eksternal}$ dan pKi MAO-B prediksi senyawa uji

Senyawa no	pKi _{eksperimen}	pKi _{prediksi}			
		pKi 1	pKi 2	pKi 3	pKi 4
6	5,060	5,534	5,602	5,309	5,470
7	8,300	4,130	4,020	4,208	4,779
8	7,240	7,371	7,349	7,896	7,538
11	7,820	8,844	8,734	8,517	8,411
13	4,320	2,096	1,959	1,397	2,039
15	4,300	5,156	5,168	4,952	4,977
$PRESS_{eksternal}$		24,359	25,788	26,692	18,667

**Gambar 3** Ukuran prediksi model persamaan 4 dari senyawa *fitting*



Gambar 4 Ukuran prediksi model persamaan 4 dari senyawa uji

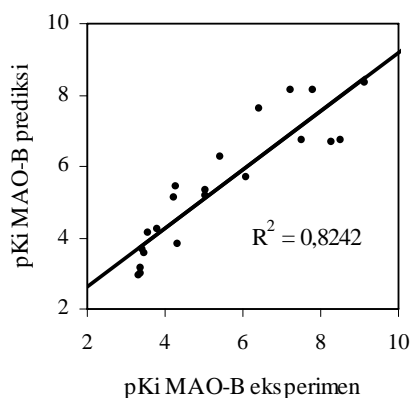
Perumusan persamaan QSAR

Untuk perumusan persamaan QSAR berdasarkan variabel yang terlibat pada model 4 dengan data acak dilakukan analisis QSAR ulang terhadap 21 senyawa dengan program *SPSS for Windows* untuk mendapatkan nilai persamaan terbaik dengan metode *enter*. Variabel bebas yang digunakan adalah muatan bersih dari atom C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_7 dan N_1 . Variabel tidak bebas yang digunakan adalah aktivitas monoamin oksidase B (pKi MAO-B), sehingga didapatkan persamaan terbaik adalah :

$$\text{pKi} = 171,880 - 718,047.qC_1 - 16,973.qC_2 + 978,802.qC_3 + 1277,985.qC_4 + 287,325q.C_7 - 58,525q.N_1 \quad (2)$$

$$n = 21 \quad r^2 = 0,824 \quad SE = 0,985 \quad F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 3,842$$

Untuk grafik prediksi disajikan pada Gambar 5. Pada Gambar 5 didapatkan perbandingan data antara $\text{pKi}_{\text{prediksi}}$ terhadap $\text{pKi}_{\text{eksperimen}}$ yang relatif cukup baik dengan nilai koefisien korelasi = 0,8242.



Gambar 5 Korelasi pKi MAO-B_{prediksi} dan pKi MAO-B_{eksperimen}

Selanjutnya dari model persamaan QSAR yang telah diperoleh dapat digunakan untuk keperluan desain senyawa baru. Proses yang dapat dilakukan adalah perancangan model senyawa turunan indolilalkilamina baru dengan berbagai aspek pertimbangan seperti kemudahan sintesis atau ketersediaan bahan baku. Kemudian setiap model senyawa dihitung dengan prosedur yang sama sehingga dapat diperoleh nilai prediktor untuk senyawa tersebut. Dari nilai prediktor tersebut disubstitusikan ke dalam persamaan QSAR (persamaan 2) sehingga akan diperoleh nilai aktivitas pKi teoritis dari model senyawa tersebut. Dari data inilah peneliti dapat menyeleksi model senyawa yang memiliki aktivitas yang baik.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa muatan bersih atom dari senyawa turunan indolilalkilamina pada metode AM1 dapat digunakan sebagai prediktor dalam analisis QSAR. Untuk model persamaan QSAR terbaik adalah :

$$pKi = 171,880 - 718,047.qC_1 - 16,973.qC_2 + 978,802.qC_3 + 1277,985.qC_4 - 287,325.qC_7 - 58,525.qN_1$$

$$n = 21 \quad r^2 = 0,824 \quad SE = 0,985 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 3,842$$

Pemisahan data secara acak dapat memperbaiki analisis QSAR karena setiap data memiliki kesempatan yang sama sebagai data uji sehingga tingkat kepercayaan relatif tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, A.H., Pradipta, M.F., Tahir, I., 2000, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26.
- Anonim, 1996, *Hyperchem Release 5.0 for Windows*, Hypercube
- Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F. and Stewart, J.J.P., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902 – 3909
- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Leach, A.P., 1996, *Molecular Modeling, Principles and Applications*, Addison Wesley Longman Limited, Singapore
- Moron, J.A., Campillo, M., Perez, V., Unzeta, M. and Pardo, L., 1999, Molecular Determinants of MAO Selectivity in a Series of Indolylmethylamine Derivates : Biological Activities, 3D-QSAR/CoMFA Analysis, and Computational Simulation of Ligand Recognition, *J. Med. Chem.*, 43, 1684 -1691
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., Polman S., 1989, *Monatscheft fur Chemie*, 120, 913-921.
- Santoso, S., 2002, *SPSS Versi 10 Mengolah Data Statistik Secara Profesional*, cetakan ketiga, PT Gramedia, Jakarta
- Tahir, I., 2000, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena*, Makalah Seminar Jurnal Nusantara Kimia, Semarang 17 Oktober 2000.
- Tahir, I., Setiaji, B., Yahya, M.U., 2001, *Berkala Ilmiah MIPA*, 1, XI, 1-29.
- Tahir, I., Siswandari, A., Setiaji, B., dan Wahyuningsih, T.D., 2001, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 3, 73-77
- Tarigan, P., 1992, *Pengantar Reaksi Mekanisme dalam Kimia Organik*, Pusat Antar Universitas Bioteknologi ITB, Bandung