



ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS ANTIOKSIDAN SENYAWA TURUNAN APIGENIN

Grandys Perwira^{*)}, Kasmui dan Subiyanto Hadisaputro

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

Gedung D6 Kampus Sekaran Gunungpati Telp. (024)8508112 Semarang 50229

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima September 2015
Disetujui Oktober 2015
Dipublikasikan November 2015

Kata kunci:
apigenin
antioksidan
HKSA
deskriptor
log 1/IC₅₀

Abstrak

Penelitian ini menggunakan kajian secara komputasi mengenai HKSA senyawa turunan apigenin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik. Nilai deskriptor diperoleh berdasarkan perhitungan kimia komputasi menggunakan program *Gaussian-09* dan *MarvinBeans-15.1.26*. Data deskriptor sterik, hidrofobik dan teoritik dibandingkan dengan data Log 1/IC₅₀ yang diperoleh dari literatur data eksperimental. Data hasil perhitungan diolah menggunakan program *IBM SPSS 21* menggunakan metode analisis regresi multilinear. Diperoleh persamaan HKSA: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = (-19,114) \text{ Konstanta} + (-103,550) \text{ HOMO} + (1,036) \text{ IPs} + (-2,595) \text{ Log P} + (0,443) \text{ Momen Dipole} + (0,384) \text{ Indeks Harary} + (3,689) \text{ Indeks Balaban} + (-6,244) \text{ Indeks Randic} + (0,160) \text{ MSA}$. $n = 11$; $R = 0,999$; $R^2 = 0,998$; $SE = 0,0725$; $PRESS = 0,010513$. Berdasarkan persamaan HKSA, didapatkan prediksi senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan, yaitu senyawa 3',3 dimetoksi apigenin dengan nilai Log 1/IC₅₀ prediksi sebesar 3,57691.

Abstract

The research uses computationally for comparasion QSAR derivatives of apigenin using descriptors steric, hydrophobic and elektronical. Descriptor values obtained by computational chemistry calculations using *Gaussian-09* and *MarvinBeans-01.15.26* program. Proseccing descriptors steric, hydrophobic and elektronical comparison with the data log 1/IC₅₀ obtained from the literature experimental. Proccesing data calculation with *IBM SPSS 21* program using multilinear regression analysis. Retrieved HKSA equation: $\text{log } 1/\text{IC}_{50} = (-19.114) \text{ Constant} + (-103.550) \text{ HOMO} + (1.036) \text{ IPs} + (-2.595) \text{ Log P} + (0.443) \text{ Dipole Moment} + (0,384) \text{ Harary index} + (3.689) \text{ Balaban index} + (-6.244) \text{ Randic index} + (0.160) \text{ MSA}$. $n = 11$; $R = 0.999$; $R^2 = 0.998$; $SE = 0.0725$; $PRESS = 0.010513$. Based on the equation QSAR, predictions obtained compounds are potentially as antioxidants, namely compound 3',3-dimethoxy apigenin with values Log 1/IC₅₀ prediction of 3.57691. By comparing the value of log 1/IC₅₀ predictions.

Pendahuluan

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya, atau merupakan hasil pemisahan homolitik suatu ikatan kovalen. Akibat pemecahan homolitik, suatu molekul akan terpecah menjadi radikal bebas, sehingga molekul radikal menjadi tidak stabil dan mudah sekali bereaksi dengan molekul lain, membentuk radikal baru. Radikal bebas memerlukan pasangan untuk menyeimbangkan nilai spinnya. Penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat kronis. Steinberg (2009) menyatakan bahwa radikal bebas merupakan salah satu penyebab timbulnya penyakit degeneratif antara lain kanker, stroke, rematik dan jantung. Untuk mencegah atau mengurangi penyakit karena radikal bebas diperlukan antioksidan. Antioksidan adalah zat yang dapat menunda dan mencegah terjadinya reaksi antioksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid (Kochhar dan Rosel; 1990). Senyawa-senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah senyawa golongan fenol seperti flavonoid, oligoresveratrol, dan asam fenolat (Atun, 2010).

Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga, dan buah. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang, sebagai antibiotik dan sebagai antioksidan (Waji dan Sugrani; 2009). Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, flavanon dan isoflavon (Trilaksani; 2003).

Aktivitas antioksidan dari turunan senyawa flavon, flavonol, flavanon dan isoflavon telah banyak diteliti, Ji-guo, *et al.* (2009) telah mengkaji 15 senyawa turunan flavonoid dengan menggunakan deskriptor molekuler yang dihitung secara komputasi menggunakan metode mekanika molekuler *AMI* menggunakan algoritma *polak-ribiere* dengan siklus maksimum, menggunakan program *Hyperchem 6.0* (*HyperCube, Inc., Gainesville, FL, USA*). Didapatkan hasil bahwa senyawa flavonoid yang memiliki banyak gugus hidroksi (-OH) dapat meningkatkan aktivitas antioksidan. Ray (2012), telah berhasil mensintesis senyawa turunan flavonoid secara eksperimen dengan menggunakan metode DPPH radikal *scavenging activity*. Didapatkan hasil bahwa senyawa yang memiliki

banyak gugus -OH pada cincin aromatisnya memiliki aktivitas yang baik. Oleh karena itu, perlu dilakukan prediksi tentang senyawa baru menggunakan pendekatan kimia komputasi. Dalam penelitian ini, senyawa yang akan dikaji adalah senyawa turunan flavonoid beserta data hasil eksperimen yang berupa $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ yang telah diteliti oleh Ray pada tahun 2012 dengan menggunakan metode DPPH radikal *scavenging activity* dan beberapa data prediksi yang dikeluarkan oleh *ChemAkson* dan *ACD/labs*. Data dari eksperimen tersebut digunakan sebagai pembandingan dan kajian dalam memperoleh persamaan HKSA serta pendekatan metode penelitian yang akan dilakukan dengan membandingkan nilai yang didapat dari data eksperimen dengan data secara komputasi. Senyawa yang akan diprediksi dalam penelitian ini berupa senyawa turunan apigenin. Peneliti sebelumnya menyimpulkan aktivitas senyawa antioksidan meningkat seiring banyaknya gugus pendonor elektron pada setiap gugusnya, maka senyawa apigenin dimodifikasi dengan menambahkan gugus pendonor elektron berupa gugus metoksi (OCH_3) dan etoksi (C_2H_5). Penambahan gugus metoksi (OCH_3) dan etoksi (C_2H_5). Penelitian yang telah dilakukan oleh Rifai (2014) menyimpulkan bahwa gugus (OCH_3) dapat meningkatkan aktivitas antioksidan. Nantinya nilai aktivitas antioksidan senyawa turunan apigenin yang didapat akan menjadi dasar prediksi dari aktivitas senyawa prediksi yang berpotensi sebagai antioksidan. Perhitungan dilakukan menggunakan *software Gaussian 09W* dengan metode *HF* dengan *basis sets 6-311G* untuk menghitung deskriptor elektronik. Deskriptor sterik dan deskriptor hidrofobik dihitung menggunakan *software MarvinBeans-15.1.26*. Untuk mendapatkan persamaan HKSA, digunakan analisis regresi multilinear menggunakan *software IBM SPSS versi 21.0* dengan metode *backward*.

Metode Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian berupa komputer dengan spesifikasi: *Processor Intel® Core™2 Quad CPU @2.66GHz, Harddisk 250 GB, Random Acces Memory (RAM) 4 GB, Monitor Hp LE1851w* serta dengan perangkat lunak yang berupa *software GaussView-5.08, Gaussian-09, MarvinBeans-15.1.26* dan *SPSS® for Windows versi 21.0*. Bahan kajian penelitian ini adalah senyawa turunan flavonoid beserta data IC_{50} yang telah diuji secara eksperimental oleh (Ray; 2012).

Penelitian ini diawali dengan menggambar

struktur senyawa turunan flavonoid dengan menggunakan software *Gaussview-5-08* dan dalam perhitungan nilai deskriptor digunakan software *Gaussian 09w* serta *MarvinBean*. Rekapitulasi hasil perhitungan dianalisis menggunakan software *SPSS 21* untuk mendapatkan persamaan HKSA. Persamaan HKSA terpilih diuji dengan membandingkan hasil nilai dari $\text{Log } 1/IC_{50}$ eksperimen dengan nilai $\text{Log } 1/IC_{50}$ prediksi. Setelah memenuhi syarat persamaan HKSA terpilih digunakan untuk memprediksi senyawa prediksi yang akan dikaji.

Hasil dan Pembahasan

Persamaan HKSA aktivitas antioksidan senyawa turunan apigenin diperoleh dengan menggunakan 3 deskriptor yaitu deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik. Hasil rekapitulasi data masing-masing deskriptor ditampilkan dalam Tabel 1., Tabel 2. dan Tabel 3.

Tabel 1. Hasil perhitungan deskriptor sterik senyawa kajian

Senyawa	Indeks				
	Platt	Randic	Balaban	Harary	Wiener
Apigenin	98	14,11	1,50	67,99	788
8 dihidroksiflavan	94	13,04	1,67	58,47	575
Chrysin	96	13,58	1,60	63,36	670
7,8 dihidroksiflavan	96	13,58	1,61	63,52	664
5,7-dihidroksi-3',4' dimetoksi flavon	124	16,95	1,59	82,89	1172
Galagin	98	14,11	1,59	69,17	747
Luteolin	100	14,65	1,45	73,24	896
Quercetagenin	104	15,73	1,68	85,03	1110
Diosmetin	112	15,86	1,64	77,86	1038
Acacetin	110	15,26	1,41	72,37	926
Fiestin	100	14,65	1,48	73,68	878

Hasil perhitungan deskriptor sterik menggambarkan keadaan struktur molekul berdasarkan teori *graf*. Dengan memodifikasi struktur senyawa akan diperoleh nilai *graf* yang menggambarkan keadaan struktur senyawa tersebut. Deskriptor sterik berkaitan dengan aktivitas antioksidan yang didasarkan pada asumsi bahwa perubahan struktur molekul suatu senyawa mengakibatkan aktivitas antioksidan yang berbeda.

Tabel 2. Hasil perhitungan deskriptor hidrofobik seri senyawa kajian

Senyawa	MSA	Log P
Apigenin	323,33	2,71
8 dihidroksiflavan	301,17	2,66
Chrysin	312,44	3,01
7,8 dihidroksiflavan	310,92	2,36
5,7-dihidroksi-3',4' dimetoksi flavon	407,67	2,69
Galagin	320,09	2,76
Luteolin	333,22	2,40
Quercetagenin	350,57	1,85
Diosmetin	370,07	2,549
Acacetin	360,86	2,853
Fiestin	330,57	1,81

Hasil perhitungan deskriptor hidrofobik berupa nilai MSA menggambarkan luas permukaan suatu molekul, sedangkan nilai Log P menggambarkan mengenai sifat hidrofobik /

hidrofilik suatu molekul.

Tabel 3. Hasil perhitungan deskriptor elektronik seri senyawa kajian

Senyawa	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Gap (eV)	Ips (eV)	Momen Dipole
Apigenin	-0,3083	0,07844	0,38674	-6,049	5,4991
8 dihidroksiflavan	-0,3232	0,05489	0,37809	-6,128	4,6586
Chrysin	-0,32278	0,06395	0,38673	-6,252	3,8548
7,8 dihidroksiflavan	-0,32206	0,05575	0,37781	-6,132	3,6513
5,7-dihidroksi-3',4' dimetoksi flavon	-0,30613	0,08038	0,38651	-5,964	1,8936
Galagin	-0,31379	0,06500	0,37879	-5,679	4,7948
Luteolin	-0,33193	0,10115	0,43308	-6,008	1,6148
Quercetagenin	-0,29962	0,05469	0,35431	-5,442	1,4835
Diosmetin	-0,30862	0,08089	0,38951	-5,940	2,1630
Acacetin	-0,31835	0,06544	0,38379	-6,194	3,5109
Fiestin	-0,31754	0,05234	0,36988	-5,501	0,3643

Hasil perhitungan deskriptor elektronik berupa nilai energi homo, lumo dan celah homo-lumo menggambarkan mengenai transfer elektron. Nilai IPs menggambarkan mengenai kemampuan suatu atom terisolasi dalam keadaan dasar untuk membentuk suatu ion. Nilai momen *dipole* menggambarkan mengenai perbedaan keelektronegatifan antara dua atom yang membentuk ikatan kovalen.

Analisis persamaan HKSA dilakukan menggunakan metode regresi multilinear. Hasil analisis regresi multilinear menunjukkan 2 model persamaan seperti ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Model persamaan HKSA hasil analisis

Model	Deskriptor	R	R ²	SE
1	HOMO, IPs, Log P, Momen Dipole, Indeks Harary, Indeks Balaban, Indeks Randic, Indeks Weiner, MSA	0,999	0,998	0,1016
2	HOMO, IPs, Log P, Momen Dipole, Indeks Harary, Indeks Balaban, Indeks Randic, MSA	0,999	0,998	0,0725

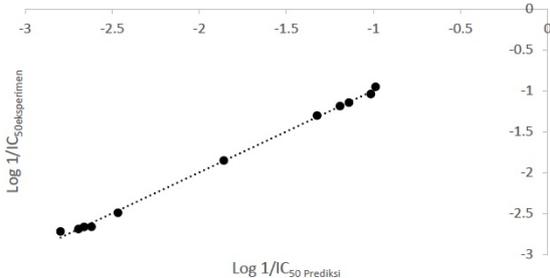
Persamaan terbaik dipilih berdasarkan nilai R, R², mendekati nilai 1 dengan harga SE paling kecil. R dan R² harus memiliki nilai diatas 0,8 (80%) sebagai batas minimal persamaan yang diterima. Berdasarkan uji persamaan menggunakan parameter R dan R², model persamaan 1 dan 2 dapat diterima dengan nilai diatas 0,8. Sedangkan untuk parameter SE, nilai terbaik dimiliki oleh model persamaan 2. Setelah dilakukan uji persamaan berdasarkan parameter R, R², dan SE, selanjutnya dilakukan uji menggunakan parameter PRESS. Uji PRESS dilakukan pada model persamaan 1 dan 2 untuk mengetahui nilai keterkaitan antara hasil perhitungan eksperimen dan hasil perhitungan prediksi. Hasil nilai $\text{Log } 1/IC_{50}$ prediksi ditampilkan pada Tabel 5.

Dari hasil analisis dipilih model persamaan 2 dengan bentuk persamaan sebagai berikut: $\text{Log } 1/IC_{50} = (-19,114) \text{Konstanta} + (-103,550) \text{HOMO} + (1,036) \text{IPs} + (-2,595) \text{Log P} + (0,443) \text{Momen Dipole} + (0,384) \text{Indeks Harary} + (3,689) \text{Indeks Balaban} + (-6,244)$

Indeks Randic + (0,160) MSA. Hubungan antara aktivitas antioksidan hasil eksperimen dengan aktivitas antioksidan hasil prediksi disajikan pada Gambar 1. Hubungan ini menggambarkan kedekatan antara hasil eksperimen dengan hasil perhitungan kimia komputasi.

Tabel 5. Data Log 1/IC₅₀ prediksi dan uji PRESS

Senyawa	Log1/IC ₅₀ eksperimen	Log 1/IC ₅₀ prediksi	
		Model 1	Model 2
Apigenin	-2,66596	-2,621333	-2,618094
8 dihidroksiflavan	-1,30707	-1,329662	-1,322231
Chrysin	-2,69247	-2,689951	-2,691903
7,8 dihidroksiflavan	-1,19033	-1,182067	-1,190912
5,7-dihidroksi-3',4' dimetoksi flavon	-2,46488	-2,464887	-2,465955
Galagin	-1,85516	-1,854757	-1,858427
Luteolin	-1,04297	-1,017233	-1,014359
Quercetagenin	-0,95521	-0,987473	-0,986976
Diosmetin	-2,66757	-2,662259	-2,660064
Acacetin	-2,72411	-2,794899	-2,795812
Fiestin	-1,14799	-1,140103	-1,139895
	PRESS	0,01033652	0,01051309



Gambar 1. Hubungan antara aktivitas antioksidan hasil eksperimen (Log 1/IC₅₀ eksperimen) dengan aktivitas antioksidan prediksi (Log 1/IC₅₀ prediksi) menggunakan model persamaan 2

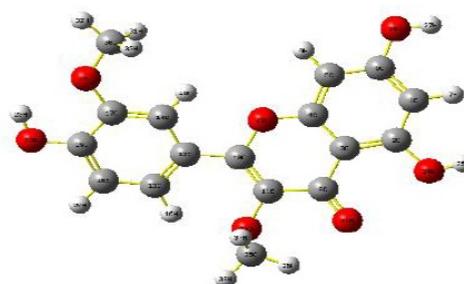
Hasil kajian HKSA menggunakan analisis regresi linear berganda menunjukkan bahwa terdapat deskriptor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan, yaitu energi HOMO, Potensial Ionisasi (IPs), Log P, Momen Dipole, Indeks Harary, Indeks Balaban, Indeks Randic, MSA.

Aktivitas antioksidan seri senyawa prediksi diprediksi menggunakan persamaan HKSA terpilih. Prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa prediksi dilakukan dengan memasukkan hasil perhitungan deskriptor terpilih ke dalam persamaan HKSA terpilih. Rekapitulasi hasil perhitungan aktivitas antioksidan seri senyawa prediksi disajikan pada Tabel 6.

Hasil prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa baru menunjukkan senyawa 3',3 dimetoksi apigenin memiliki aktivitas yang baik. Didapatkan hasil Log 1/IC₅₀ prediksi senyawa 3',3 dimetoksi apigenin sebesar 3,57691. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa 3',3 dimetoksi apigenin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dari senyawa sebelumnya. Visualisasi molekul disajikan pada Gambar 2.

Tabel 6. Hasil prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa prediksi

Senyawa	Log 1/IC ₅₀ prediksi
3'etoksi Apigenin	-2,44056
3'metoksi Apigenin	2,32351
3 etoksi Apigenin	-3,59835
3 metoksi Apigenin	-1,55398
6 etoksi Apigenin	-2,27972
6 metoksi Apigenin	-0,00836
3',3 dietoksi Apigenin	-2,13581
3',3 dimetoksi Apigenin	3,57691
3',6 dietoksi Apigenin	-2,45113
3',6 dimetoksi Apigenin	0,89923
3,6 dietoksi Apigenin	-3,14798
3,6 dimetoksi Apigenin	-0,16254



Gambar 2. Visualisasi senyawa 3',3 dimetoksi Apigenin dalam 3 dimensi (3D)

Senyawa apigenin memiliki 3 cincin aromatis yang digambarkan dengan cincin A, cincin B dan cincin C. Berdasarkan hasil nilai prediksi IC₅₀ dalam persamaan HKSA posisi yang paling efektif meningkatkan aktivitas antioksidan terdapat pada cincin B dengan menambahkan gugus pendonor elektron. Aktivitas antioksidan akan semakin meningkat ketika cincin C dan B ditambahkan gugus pendonor elektron sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Ji-guo, *et al.*; 2009). Hasil penelitian juga menyimpulkan bahwa gugus metoksi (OCH₃) memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang tersubstitusi gugus etoksi (OC₂H₅).

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian kajian HKSA senyawa turunan apigenin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik disimpulkan bahwa : persamaan HKSA terpilih yang diperoleh yaitu Log 1/IC₅₀ = (-19,114) Konstanta + (-103,550) energi HOMO + (1,036) IPs + (-2,595) Log P + (0,443) Momen Dipole + (0,384) Indeks Harary + (3,689) Indeks Balaban + (-6,244) Indeks Randic + (0,160) MSA. Senyawa prediksi yang sangat potensial sebagai antioksidan yaitu senyawa 3',3 dimetoksi apigenin dengan nilai log 1/IC₅₀ prediksi sebesar 3,57691. Posisi yang berpotensi meningkatkan aktivitas antioksidan yaitu pada kombinasi cincin B dan C yaitu pada R1 dan R3, serta

gugus metoksi (OCH_3) lebih meningkatkan aktivitas antioksidan dibandingkan gugus etoksi (OC_2H_5).

Daftar Pustaka

- Atun, S. 2010. Hubungan Struktur dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Senyawa Resveratrol dan Turunannya. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta
- Ji-Guo, Y., Ben-Guo, L., Gui-Zhao, L. and Zheng-Xiang, N. 2009, Structure-Activity Relationship of Flavonoids Active Against. *Molecules*, 14: 46-52
- Ray, S. 2012. A Theoretical Study of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) Radical Scavenging Activities of Flavonoids using Electropological State Atom (E-State) Parameters. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 3(3): 543-550
- Rifai, A.A. 2014. Kajian HKSA Senyawa Turunan Deoksibenzoin terhadap Aktivitas Antioksidan Menggunakan Analisis Regresi Multilinear. *Indo. J. Chem. Sci.*, 3(3): 223-226
- Steinberg, D. 2009. The LDL modification hypothesis of atherogenesis. *Journal of Lipid Research*, 50: 376-381
- Trilaksani, W. 2003. *Antioksidan: Jenis, Sumber, Mekanisme Kerja dan Peran Terhadap Kesehatan*. Disertasi. Institut Pertanian Bogor. Bogor
- Waji, R.A., dan A. Sugrani. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Universitas Hasanuddin. Makassar