

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS ANTIBAKTERI TURUNAN BENZIMIDAZOL MENGUNAKAN METODE PM3

Saeful Amin

Program Studi S1Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

ABSTRAK

Telah dilakukan analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) antibakteri dari empat belas senyawa turunan *benzimidazole* berdasarkan perhitungan sifat kimia senyawa. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik. Data parameter-parameter tersebut diperoleh dari struktur hasil optimasi geometri menggunakan metode semiempirik PM3 sedangkan aktivitas biologis senyawa diperoleh dari jurnal penelitian (Log MIC). Analisis hubungan antara aktivitas antibakteri dan sifat senyawa dilakukan dengan metode *Multiple Linear Regression* (MLR). Hasil analisis memberikan model persamaan terbaik sebagai berikut :

$$\text{Log MIC} = -2,751(\pm 0,667) \text{ Log P} - 0,096(\pm 0,294) E_{\text{HOMO}} - 1,327(\pm 0,856) E_{\text{LUMO}} - 0,056 (\pm 0,010) \\ \text{MW} \\ + 0,334(\pm 0,070) \text{ MR} - 0,824(\pm 0,197) \text{ dipole} + 4,784(\pm 2,798) \\ n=14; r=0,960; r^2=0,921; \text{SD}=0,153 ; F=13,604$$

Kata Kunci : HKSA, Antibakteri, senyawa benzimidazole, PM3

ABSTRACT

Analysis Qualitative Structure-Activity Relationship (QSAR) antibacterial of the fourteen compounds derivatives of benzimidazole based on calculation of chemical properties of the compound has done. The parameters used in this research is the parameter of the hydrophobic, electronic, and sterik. The parameters of Data retrieved from a geometry optimization results structure using the semiempirik method of the biological activity of the compound while the PM3 obtained from research journals (Log MIC). Analysis of the relationship between antibacterial activity and properties of compounds made by the method of Multiple Regression Liniear (MLR). Results of the analysis provide the best equation model is as follows:

$$\text{Log MIC} = -2,751(\pm 0,667) \text{ Log P} - 0,096(\pm 0,294) E_{\text{HOMO}} - 1,327(\pm 0,856) E_{\text{LUMO}} - 0,056 (\pm 0,010) \\ \text{MW} \\ + 0,334(\pm 0,070) \text{ MR} - 0,824(\pm 0,197) \text{ dipole} + 4,784(\pm 2,798) \\ n=14; r=0,960; r^2=0,921; \text{SD}=0,153 ; F=13,604$$

Key words: *hkasa, antibacterial, compound benzimidazole, pm3*

PENDAHULUAN

Perkembangan kimia komputasi mengalami fase percepatan pada dekade terakhir ini. Salah satu disiplin ilmu yang sangat terbantu dengan perkembangan tersebut adalah kimia medisinal, terutama untuk studi Hubungan Kuantitatif Struktur

Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Hal ini sinergis dengan perkembangan penemuan obat baru yang semakin lama diharapkan semakin efektif dan efisien (Siswandono, 2000).

Pada perkembangannya studi HKSA

digunakan sebagai dasar acuan dalam pengembangan pendekatan kimia medisinal. Studi HKSA meliputi studi penemuan senyawa baru, studi kimia anorganik dan studi kimia organik. Hubungan pendekatan prediksi reaktifitas senyawa di dalam tubuh meliputi fase ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) sangat dibutuhkan untuk *safety drug issue*. Hal tersebut berhubungan dengan reaktifitas dan toksisitas suatu senyawa yang dapat di prediksi menurut HKSA (Tahir, 2005).

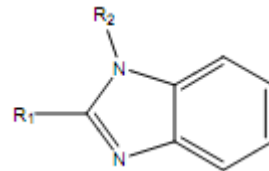
Dalam beberapa tahun terakhir, derivatif benzimidazole telah menarik minat para peneliti karena aktifitas sebagai antibakteri. Meskipun berbagai derivatif benzimidazole telah diketahui, tetapi perkembangan baru dan strategi untuk mensintesis aktifitas biologi baru

benzimidazole masih cukup menarik untuk diteliti (Kuzmanovic *et al.*, 2009).

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan berupa senyawa turunan benzimidazole yang berjumlah 14 senyawa, diperoleh dari jurnal "*QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against Pseudomonas aeruginosa*" (Kuzmanovic *et al.*, 2009). Data senyawa dengan aktivitas biologi terdapat pada Tabel 1. Untuk struktur induk terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur induk

Tabel 1. Data aktivitas biologi

Senyawa	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Log MIC
1	50	1,69897
2	25	1,39794
3	12,5	1,09691
4	6,25	0,79588
5	50	1,69897
6	12,5	1,09691
7	6,25	0,79588
8	100	2,00000
9	50	1,69897
10	25	1,39794
11	12,5	1,09691
12	100	2,00000
13	25	1,39794
14	12,5	1,09691

Alat Penelitian

Penelitian ini menggunakan piranti keras Intel Pentium(R) Dual-Core CPU T4400 @2.20GHz (2 CPUs), memori fisik 2 GB, memori grafik 796 MB. Piranti

lunak *Microsoft Word, Microsoft Office Excel 2007, ChemOffice 8.0, dan Statistica 7.*

Prosedur Penelitian

Pemodelan Struktur Molekul

Pemodelan struktur molekul senyawa turunan benzimidazole menggunakan perangkat lunak *ChemOffice 8.0* yang disesuaikan dengan data literatur. Pemodelan molekul senyawa ini dibuat secara manual dalam bentuk 2 dimensi pada program *ChemDraw Ultra 8.0* kemudian dikonversi menjadi bentuk 3 dimensi pada program *Chem3D Ultra 8.0*.

Prediksi Aktivitas

Aktivitas biologi senyawa turunan benzimidazole dapat diprediksi dengan hasil perhitungan *descriptor* pada *software ChemOffice 8.0*.

Pemilihan dan Perhitungan Deskriptor

Setelah dilakukan optimasi struktur senyawa turunan benzimidazole, dilakukan dengan metode perhitungan *semi-empirical* PM3 menggunakan algoritma *Polak-Ribiere* hingga mencapai energi minimum dengan RMS (*Root Mean Square*) gradien 0,01 kcal/mol Å. Maka deskriptor yang akan dihitung adalah deskriptor Log P, Energi HOMO, Energi LUMO, Dipole, *Molecular Weight* dan *Molar Refractivity*

Perhitungan dilakukan dengan metoda semiempirik PM3 yang sudah dioptimasi kemudian di *compute properties* pada menu *compute properties* pada *software Chem3D Ultra 8.0*.

Analisis Persamaan HKSA

Analisis Persamaan HKSA dilakukan setelah dilakukan analisis statistik dengan *Multiple Linear Regression* (MLR), akan didapatkan beberapa model persamaan. Model-model tersebut diuji validitasnya

dengan mempertimbangkan nilai-nilai R, F, SE, dan PRESS.

Validasi Persamaan

Pengujian data dilakukan terhadap 14 data uji. Dari ke 14 data uji ini dilakukan perhitungan nilai prediksi dari model persamaan regresi terbaik. Kemudian dicari selisih dari nilai eksperimen dengan prediksi sehingga diperoleh nilai residualnya, setelah itu dicari nilai PRESS dari tiap senyawa. Nilai PRESS berfungsi untuk mengetahui keakuratan dari model persamaan yang dipilih sebagai model persamaan terbaik (Siswandono, 2000).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pemodelan Molekul Senyawa

Dari literatur, diperoleh 14 senyawa turunan benzimidazole. Masing-masing senyawa dibuat dalam model molekul dua dimensi pada *software ChemDraw Ultra 8.0*. Kemudian dirubah kedalam bentuk tiga dimensi menggunakan *software Chem3D Ultra 8.0*. Pemodelan senyawa ini bertujuan agar dapat dilakukan perhitungan karakteristik kimia dari masing-masing senyawa tersebut sehingga diperoleh nilai deskriptor yang mencakup deskriptor hidrofobik, elektronik dan sterik.

Setiap senyawa yang dimodelkan dalam penelitian ini dilakukan *minimize energy*. Hal tersebut dilakukan agar diperoleh suatu model senyawa yang mempunyai nilai energi molekul yang sesuai yakni mempunyai nilai energi paling kecil artinya stabil, sehingga dalam

perhitungan deskriptor yang dilakukan untuk setiap senyawa dapat memperoleh hasil yang tepat.

Hasil Penentuan dan Perhitungan Deskriptor

Deskriptor yang digunakan merupakan parameter-parameter dalam model HKSA Hansch yang meliputi parameter hidrofobitas yang diwakili oleh Log P; parameter elektronik yang diwakili oleh *High Occupied Molecular* (HOMO), *Low Occupied Molecular* (LUMO), dan Dipole; parameter sterik diwakili oleh *Molecular Weight* (MW) dan *Molecular Refractivity* (MR). Perhitungan nilai deskriptor dilakukan dengan menggunakan program *ChemDraw Ultra 8.0* dan *Chem3D Ultra 8.0*, menggunakan metode semiempirik PM3 (*Parameter Model Number Three*).

Pemodelan Persamaan HKSA dengan MLR (*Multiple Linear Regression*)

Dalam menentukan parameter fisikokimia sebagai deskriptor toksisitas terlebih dahulu dipilih beberapa deskriptor secara acak, tetapi mencakup pada tiga parameter yaitu hidrofobik, sterik, dan elektronik. Parameter hidrofobik diperlukan untuk memprediksi kecenderungan kelarutan senyawa dalam pelarut dan ini berguna untuk memprediksi mudah atau tidaknya suatu senyawa diabsorpsi dalam saluran pencernaan atau masuknya ke dalam sel. Parameter sterik diperlukan untuk memprediksi suatu senyawa, semakin kecil halangan sterik maka semakin

mudah masuk ke dalam sel atau ke dalam reseptor dan sebaliknya. Parameter elektronik diperlukan untuk memprediksi kecenderungan dari senyawa dalam berikatan dengan reseptor atau senyawa lainnya. Harus adanya ketiga parameter di atas sangat diperlukan untuk memprediksi toksisitas dari senyawa turunan benzimidazole terutama toksisitas pada genetik.

Pada pemilihan deskriptor yang mencakup tiga parameter di atas dilakukan secara acak dan didapatkan enam deskriptor yaitu Log P (logaritma koefisien partisi n-oktanol/air), HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), LUMO (*Lowest unoccupied Molecular Orbital*), MW (*Molecular weight*), MR (*Molar refractivity*), dipole. Kemudian ke enam deskriptor tersebut dihitung sifat fisikokimianya menggunakan metode mekanika kuantum semiempirik PM3 dengan bantuan perangkat lunak *chemdraw ultra versi 8.0*. Dari ke enam deskriptor tersebut dilakukan perhitungan statistika memakai perangkat lunak *statistika 7* dengan model *Multiple Linear Regression* (MLR) dan dihasilkan data yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Dari perhitungan Tabel 2 dihasilkan enam deskriptor yang sesuai untuk mendeskripsikan toksisitas yaitu Log P, HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), LUMO (*Lowest unoccupied Molecular Orbital*), MW (*Molecular weight*), MR (*Molar refractivity*), Dipole. Dari ke enam deskriptor yang didapat

mencakup tiga parameter yaitu Log P merupakan wakil dari parameter hidrofobitas, HOMO, LUMO, Dipole wakil dari parameter elektronik, sedangkan MW dan MR wakil dari parameter sterik.

Analisis Persamaan HKSA

Pemilihan Persamaan Terbaik

Dalam menentukan model persamaan antara deskriptor terhadap Log MIC, didapatkan persamaan terbaik sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \text{Log MIC} = & -2,751(\pm 0,667)\text{Log P} \\ & -0,096(\pm 0,294)E_{\text{HOMO}} \\ & -1,327(\pm 0,856)E_{\text{LUMO}} \\ & -0,056(\pm 0,010)\text{MW} \\ & +0,334(\pm 0,070)\text{MR} \\ & -0,824(\pm 0,197)\text{dipole} \\ & +4,784(\pm 2,798) \end{aligned}$$

n=14; r=0,960; r²=0,921; SD=0,153 ;
 F=13,604

Persamaan di atas bisa disimpulkan semakin tinggi nilai Log P, HOMO, MR, Dipole dan semakin kecil nilai LUMO dan MW, maka semakin toksik. Toksisitas turunan senyawa benzimidazole yang dinyatakan dari berbagai data diatas bisa dijelaskan korelasinya dengan deskriptor yang diberikan pada persamaan diatas.

Pada deskriptor Log P menyatakan semakin besar log P maka lebih toksik, hal ini dikarenakan apabila Log P semakin besar maka akan mempertinggi kelarutannya dalam lemak, dengan semakin tingginya kelarutan pada lemak akan lebih mudah diabsorpsi pada saluran pencernaan untuk masuk ke sistemik dan masuk pada sel. Mudah masuknya pada sel akan lebih mempermudah untuk senyawa turunan benzimidazole ini mengganggu rangkaian DNA

Tabel 2. Tabel Hasil Perhitungan *Multiple Linear Regression* (MLR)

	Beta	Std.Err.of Beta	B	Std.Err.of Beta	T(7)	p-level
Intercept			4,78472	2,798391	1,70981	0,131046
Log P	-6,72091	1,627748	-2,75142	0,666371	-4,12897	0,004410
HOMO	-0,09311	0,285027	-0,09614	0,294285	-0,32667	0,753466
LUMO	-0,74635	0,481383	-1,32686	0,855804	-1,55043	0,164973
MW	-6,85734	1,226952	-0,05635	0,010082	-5,58893	0,000825
MR	11,85576	2,492542	0,33437	0,070298	4,75649	0,002068
Dipole	-4,52793	1,083790	-0,82398	0,197225	-4,17787	0,004148

dalam inti sel. Energi HOMO berkaitan dengan sifat mendonorkan elektron suatu senyawa, energi HOMO yang tinggi berarti kemampuan mendonorkan elektron semakin besar. Sedangkan energi LUMO berkaitan dengan kemampuan menerima

elektron suatu senyawa. Energi LUMO yang semakin rendah menyebabkan hambatan untuk menerima elektron semakin rendah. MW (*Molecular Weight*) berkaitan dengan suatu molekul yang masuk kedalam reseptor, semakin besar

nilai MW (*Molecular Weight*) maka semakin mudah masuk kedalam reseptor atau masuk kedalam rangkaian DNA dan menyerang basa-basa DNA nya, sehingga bisa meningkatkan toksisitasnya. Pada deskriptor MR (*Molar Refractivity*) menyatakan bahwa semakin kecil nilainya semakin toksik, hal ini disebabkan semakin kecil nilai MR (*Molar Refractivity*) maka semakin mudah senyawa tersebut masuk kedalam sel dan penyerangan terhadap basa DNA yang dikarenakan semakin berkurangnya halangan sterik, sedangkan semakin besar nilai molar refractivity maka semakin sulit terjadinya ikatan antara kontaminan dengan basa DNA dan masuknya senyawa kedalam sel atau inti sel. Pada deskriptor Dipole menyatakan bahwa semakin besar nilainya maka lebih mempermudah untuk masuk kedalam reseptor dan menyerang basa-basa DNA nya, sehingga bisa meningkatkan toksisitasnya.

Validasi Persamaan

Setelah didapat model persamaan HKSA, selanjutnya dilakukan validasi model persamaan. Validasi model persamaan biasa digunakan untuk mengevaluasi suatu model persamaan terbaik ditinjau dari seberapa baik model persamaan tersebut. Validasi model HKSA dilakukan dengan mencari nilai prediksi data eksternal yang terdapat pada

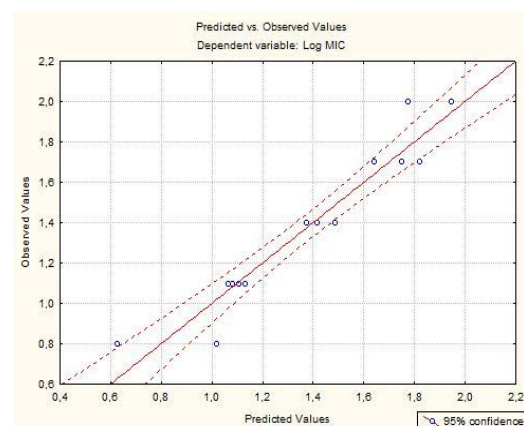
variabel bebas yang diperoleh dari 14 senyawa turunan benzimidazole yang digunakan dengan nilai aktivitas biologis (Log MIC) dari penelitian. Hasil perhitungan nilai observasi, prediksi dan residual ditunjukkan pada Tabel 3.

Kolom *Observed Value* menunjukkan nilai MIC eksperimen, kolom *Predicted Value* menunjukkan nilai MIC hasil perhitungan menggunakan *Regresi Multilinear*, sedangkan kolom *Residual* menunjukkan selisih keduanya.

Untuk melihat sebaran nilai prediksi dan nilai eksperimen dari aktivitas antibakteri senyawa turunan benzimidazole dapat dilihat pada Grafik 1.

Berdasarkan Grafik 1 terlihat bahwa data hasil eksperimen sangat dekat dengan data prediksi. Hal itu ditunjukkan dengan dekatnya bulatan-bulatan pada garis merah yang mengartikan toksisitas senyawa turunan benzimidazole memiliki suatu korelasi dengan strukturnya.

Grafik 1. Hubungan Antara Hasil Prediksi dengan Eksperimen



Tabel 3. Data Observasi, Prediksi dan Observasi senyawa turunan benzimidazole

No.	Nama Senyawa	Observed Value	Predicted Value	Residual
1.	1H-benzo[d]imidazol-2-amine	1,698970	1,752884	-0,053914
2.	1-phenethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	1,397940	1,489743	-0,091803
3.	[4-(Piperidin-1-yl)benzylidene]malononitrile	1,096910	1,108442	-0,011532
4.	1-(4-chlorophenethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine	0,795880	0,629066	0,166814
5.	2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethanone	1,698970	1,642655	0,056315
6.	2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-p-tolyethanone	1,096910	1,134487	-0,037577
7.	2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-chlorophenyl)ethanone	0,795880	1,020992	-0,225112
8.	2-methyl-1H-benzo[d]imidazole	2,000000	1,949385	0,050615
9.	2-methyl-1H-benzo[d]imidazole	1,698970	1,824213	-0,125243
10.	2-methyl-1-phenethyl-1H-benzo[d]imidazole	1,397940	1,415974	-0,018034
11.	2-benzo[b][1]benzazepin-11-ylethanamine	1,096910	1,083517	0,013393
12.	1-(4-chlorophenethyl)-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole	2,000000	1,777882	0,222118
13.	2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethanone	1,397940	1,373743	0,024197
14.	2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-p-tolyethanone	1,096910	1,067146	0,029764

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian didapat beberapa model persamaan hubungan kuantitatif struktur dan analisis toksisitas senyawa turunan benzimidazole dan dipilih persamaan *Multiple Linier Regression* (MLR) terbaik yang memberikan pendekatan deskripsi dan prediksi yang baik adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Log MIC} = & -2,751(\pm 0,667)\text{Log P} \\ & -0,096(\pm 0,294)E_{\text{HOMO}} \\ & -1,327(\pm 0,856)E_{\text{LUMO}} \\ & -0,056(\pm 0,010)\text{MW} \\ & +0,334(\pm 0,070)\text{MR} \\ & -0,824(\pm 0,197)\text{dipole} \\ & +4,784(\pm 2,798) \end{aligned}$$

$$n=14; r=0,960; r^2=0,921; SD=0,153 ;$$

$$F=13,604$$

Dari model persamaan tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat tiga parameter yang mempunyai hubungan bermakna dengan senyawa turunan benzimidazole. Parameter tersebut antara lain parameter hidrofobik (Log P), parameter elektronik (HOMO, LUMO, dan Dipole), dan parameter sterik (MW dan MR).

Saran

Dari hasil pengkajian persamaan HKSA senyawa turunan benzimidazole perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mempergunakan metode berbeda yang lebih spesifik dengan melakukan penambahan deskriptor agar didapat data dan informasi yang bisa ditambahkan untuk penelitian lanjut kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

- De Benedetti, P.G. **1992**. *J. Mol. Struct. (Theochem)*.256, 231.
- Eicher, Theophil and Siegfried Hauptmann.**2003**. *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*. Germany: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim. hal 198.
- Hans, Corwin and Albert Leo.**1995**. *Exploring QSAR fundamentals and applications in Chemistry and Biology*. American Chemical Society: Washington, DC: hal 1-12.
- Hart, Harold et al. **2003**. *Kimia Organik Edisi 11*. Jakarta: Erlangga.
- Hypercube. **2002**. *Hyperchem Computational Chemistry*. Florida : Hypercube. Inc.
- Ideaconsult. **2008**. *Toxtree User Manual*. Sofia: Ideaconsult Ltd.
- Jensen, Frank. **2007**. *Introduction to Computational Chemistry, Second Edition*. England: John Wiley & Sons Ltd. hal 121-122.
- Katritzky, A.R., Karelson, M., dan Lobanov, V.S. **1996**. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *J. Am. Chem. Soc.*
- Kubinyi, H. **1993**. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approach*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Kubinyi H. **2002**. QSAR Parameter. <http://www.kubinyi.de/dd-11.pdf> [Diakses tanggal 15 Februari 2012]
- Kuzmanovic S, Cvetkovic D, Barna D. **2009**. QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against Pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Molecular Sciences* ; 1670-1682.
- LU, Frank C. **1995**. *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko, Edisi Kedua*. Jakarta: UI-Press. hal 326-327, 330-331.
- Nogrady, Thomas. **1992**. *Kimia Medisinal: Pendekatan Secara Biokimia*. Bandung: ITB. hal 58, 551.
- Siswandono, dan Soekardjo.B.,**2000**. *Kimia Medisinal*. Jilid I, Edisi Kedua, Surabaya. Airlangga University Press.
- Tahir, I., **2005**, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Senyawa Benzensulfonamida dengan Pemisahan Data Cara Acak*, Makalah Seminar Nasional Kimia XVI, 14 April 2005, Yogyakarta.
- Young, David C.**2001**. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. New York: John Wiley & Sons, Inc. hal 1, 36.