

Analisis Selektivitas Senyawa Turunan Diosmetin Sebagai Antioksidan Baru dengan menggunakan Metode *Molecular Docking*

Titiek Martati^{1*}, Esti Mumpuni¹, Esti Mulatsari¹ dan Kenny Maryanto¹

ABSTRACT: Free radicals are compounds that have no free electron pair, so it is unstable and too reactive, to be able to ward off free radicals, required an antioxidant. Antioxidant can prevent the occurrence of oxidative reactions that can cause various diseases. The commonly used antioxidant compounds are vitamin C, vitamin E, and flavonoids. One of flavonoid compound that have the potential to be developed into antioxidants is diosmetin. The results of the study using the QSAR method, state that some of diosmetin derived compounds have better antioxidant activity than diosmetin. In this research, the selectivity of diosmetin derived compounds in several enzymes as an antioxidant was tested by using molecular docking methods. Software used for molecular docking were PLANTS, YASARA, MarvinSketch. This study used 15 diosmetin derived compounds, diosmetin as a parent compound, and comparison compounds used were vitamin C, vitamin E, and quercetin. Validated target proteins are 7 (seven) receptors with PDB codes 1QQW, 1V4S, 1XAN, 2BEL, 2C9V, 4K7O, and 5M2F. The results of this study have obtained the best selective compounds to receptors and compounds in each receptor. The best compounds are 6,8-difluoro diosmetin (1QQW), 8-amine diosmetin (1V4S), 6,8-difluoro diosmetin (1XAN), 6,8-diamine diosmetin (2BEL), 5'-amine diosmetin (2C9V), 5'-amine diosmetin (4K7O), and 8-amine diosmetin (5M2F).

Keywords : selectivity, molecular docking, diosmetin derived compounds, antioxidant

ABSTRAK: Radikal bebas merupakan senyawa yang tidak memiliki pasangan elektron bebas sehingga tidak stabil dan sangat reaktif, untuk dapat menangkal radikal bebas dibutuhkan antioksidan. Antioksidan dapat mencegah terjadinya reaksi oksidatif yang dapat menimbulkan berbagai macam penyakit. Adapun senyawa antioksidan yang sudah umum digunakan adalah vitamin C, vitamin E, dan flavonoid. Salah satu golongan flavonoid yang memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi antioksidan adalah diosmetin. Hasil penelitian dengan metode QSAR menyatakan bahwa beberapa senyawa turunan diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibanding diosmetin. Pada penelitian ini dilakukan uji selektivitas senyawa turunan diosmetin sebagai antioksidan dengan beberapa enzim dengan menggunakan metode molecular docking. Software yang digunakan untuk molecular docking adalah PLANTS, YASARA, MarvinSketch, dan PyMOL. Penelitian ini menggunakan 15 struktur senyawa turunan diosmetin, diosmetin sebagai senyawa induk, dan senyawa pembanding yang digunakan yaitu vitamin C, vitamin E, dan quercetin. Protein target yang sudah tervalidasi berjumlah 7 (tujuh) reseptor dengan kode PDB 1QQW, 1V4S, 1XAN, 2BEL, 2C9V, 4K7O, dan 5M2F. Hasil penelitian ini telah diperoleh senyawa yang selektif terhadap reseptor dan senyawa yang terbaik pada masing-masing reseptor. Senyawa-senyawa yang terbaik adalah 6,8-difluoro diosmetin (1QQW), 8-amin diosmetin (1V4S), 6,8-difluoro diosmetin (1XAN), 6,8-diamin diosmetin (2BEL), 5'-amin diosmetin (2C9V), 5'-amin diosmetin (4K7O), dan 8-amin diosmetin (5M2F).

Kata kunci : selektivitas, molecular docking, senyawa turunan diosmetin, antioksidan

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jagakarsa, Jakarta selatan

Korespondensi :

Titiek Martati

*email : titiek_martati@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyebab utama terjadinya penyakit degeneratif, seperti kanker, arteriosklerosis, diabetes melitus, jantung koroner, dan lain sejenisnya adalah akibat peningkatan dan penumpukan radikal bebas dalam tubuh. Para ahli biokimia menyebutkan bahwa radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini terbentuk di dalam tubuh, dipicu oleh bermacam-macam faktor [1].

Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (electron donor) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi, dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Akibatnya, kerusakan sel dapat dihambat. Antioksidan dapat berupa enzim (misalnya superoksida dismutase atau SOD, katalase, dan glutathion peroksidase), vitamin (misalnya vitamin E, C, A dan β -karoten), dan senyawa lain (misalnya flavonoid, albumin, bilirubin, seruloplasmin, dan lain-lain) [2].

Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa polifenol. Flavonoid sangat efektif digunakan sebagai antioksidan. Salah satu senyawa turunan flavonoid adalah diosmetin yang merupakan turunan flavon dengan nilai IC₅₀ sebesar 465,13 μ g/mL. Diosmetin memiliki nilai IC₅₀ yang cukup tinggi yang menyebabkan aktivitas antioksidannya buruk, tetapi diosmetin memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi senyawa antioksidan baru yang memiliki aktivitas lebih baik [3]. Pengembangan senyawa turunan diosmetin telah dilakukan dengan metode QSAR untuk memprediksi nilai IC₅₀ senyawa turunan diosmetin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa adisi gugus amin pada diosmetin dapat meningkatkan aktivitas antioksidan [4]. Akan tetapi dalam penelitian

tersebut belum dijelaskan terkait mekanisme senyawa pada enzim antioksidan.

Pada penelitian ini dilakukan uji selektivitas senyawa turunan diosmetin sebagai antioksidan dengan beberapa enzim (superoksida dismutase atau SOD, katalase, dan glutathion peroksidase) menggunakan metode molecular docking dengan PLANTS.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Struktur 2D dari 15 senyawa turunan diosmetin hasil penelitian Hidayat, 2017 [4], Diosmetin sebagai senyawa induk, Struktur 2D Vit. C, E, dan quersetin sebagai senyawa pembanding. Struktur kristal protein target yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/> dengan kode.pdb 1V4S (Glucokinase isoform 2) [5], 2BEL (Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1) [6], 2C9V (Superoxide dismutase) [7], 1QQW (Catalase) [8], 1XAN (hGR (human glutathion reductase)) [9], 5M2F (Aldo-keto reductase family 1 member B10) [10], dan 4K7O (Peroxiredoxin-5, mitochondrial) [11] beserta *native ligannya*

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Perangkat keras yang digunakan berupa satu buah laptop dengan spesifikasi Intel Core i7 6700HQ Processor, Nvidia GeForce GTX 950M GDDR5, RAM 12 GB DDR4, HDD 1TB. Perangkat lunak : PLANTS untuk docking [12], MarvinSketch (dari ChemAxon 5.2) [13], YASARA untuk preparasi *ligand*, *ref_ligand*, dan protein [14].

Cara Kerja

Preparasi protein

Struktur kompleks protein dalam format (.pdb) didapatkan dari Protein Data Bank (PDB) diunduh dari situs <http://www.rcsb.org/>. Dipreparasi kembali dengan program YASARA.

Dari prosedur ini dapat diperoleh dua file yaitu *protein.mol2* dan *ref_ligand.mol2*.

Preparasi senyawa induk, native ligand, senyawa pembanding, dan senyawa uji

Dilakukan preparasi senyawa induk, native ligand, senyawa pembanding, senyawa uji dengan MarvinSketch pada pH 7,4. Ligan disimpan sebagai ligand_2D.mrv. Dipilih conformation, lalu klik conformers kemudian disimpan sebagai ligand.mol2. Prosedur ini dilakukan untuk senyawa induk, native ligand, senyawa pembanding, dan senyawa uji.

Validasi protein dan menetapkan nilai RMSD

Dijalankan aplikasi PLANTS melalui command prompt (CMD). Native ligand yang sudah dipreparasi, lalu dioptimasi dengan struktur kristal protein menggunakan program PLANTS untuk memperoleh score docking. Dilakukan pada protein 1QQW, 1V4S, 1XAN, 2BEL, 2C9V, 4K7O, dan 5M2F. Dipilih score terendah lalu disimpan dalam bentuk file mol2. Dihitung besarnya RMSD dari hasil optimasi dengan referensi hasil eksperimen atau struktur kristal protein dengan program YASARA.

Docking senyawa

Dijalankan aplikasi PLANTS melalui command prompt (CMD). File senyawa induk, senyawa uji dan senyawa pembanding yang diperoleh dari prosedur preparasi, kemudian dilakukan docking dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan program PLANTS dengan menuliskan *shell script* tertentu pada CMD hingga diperoleh output score docking (*ChemPLP*)

Uji Statistik terhadap skor hasil docking

Dilakukan pemasukan data skor docking dari senyawa induk dan senyawa uji pada aplikasi SPSS. Penilaian suatu senyawa dinyatakan aktif apabila p-value yang dihasilkan lebih dari 0,05 maka dinyatakan tidak ada perbedaan bermakna sedangkan jika p-value kurang dari 0,05 maka ada perbedaan bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Simulasi Docking

Suatu molekul ligan dan protein diprediksikan dengan teknik penempatan pada sisi aktif protein (active site) sehingga memberikan hasil yang optimal. Menentukan baik tidaknya suatu pose interaksi penempatan suatu molekul pada active site dilihat berdasarkan score docking, kecocokan di antara molekul ligan dan situs aktif atau situsambat proteinnya adalah demikian spesifik, bagaimana kecocokan lubang kunci dengan anak kuncinya (lock-and-key) [16]. Untuk menuju kecocokan ini, situs aktif atau situsambat mendesak (menginduksi) perubahan konformasi ligan [16,17]. Bersama dengan perubahan konformasi tersebut, dibebaskanlah sejumlah energi yang dinamakan energi Gibbs penambatan (ΔG_{bind}) [18]. Pada penambatan molekul, energi terendah yang dibebaskan oleh ligan dianggap sebagai ΔG_{bind} tersebut. Score docking dihitung antara lain dengan nilai ChemPLP. Nilai ChemPLP dihitung berdasarkan energi bebas Gibbs dimana semakin kecil (makin negatif) nilai senyawa uji terhadap senyawa pembanding maka dapat dikatakan senyawa tersebut memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap reseptor.

Hasil docking menunjukkan bahwa masing-masing reseptor memiliki satu senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik (Tabel 1). Senyawa yang memiliki nilai ChemPLP terbaik merupakan senyawa yang selektif terhadap reseptor. Senyawa-senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik dibandingkan dengan diosmetin sebagai senyawa induk ditunjukkan dengan nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa induk. Hal ini membuktikan bahwa dengan adanya modifikasi dari senyawa dapat memberikan afinitas yang lebih baik. Senyawa-senyawa turunan diosmetin dengan nilai ChemPLP terbaik juga dibandingkan dengan senyawa pembanding yaitu quercetin, vitamin C, dan vitamin E untuk mengetahui apakah aktifitas antioksidan dari senyawa turunan diosmetin lebih baik dari antioksidan yang sudah umum digunakan.

Pada reseptor Catalase (1QQW.pdb) senyawa 6,8-difluoro diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -100,337. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -90,9261, vitamin C sebesar -72,8505, dan vitamin E sebesar -124,87. Data skor dari 6,8-difluoro diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 1QQW mengandung enzim katalase sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 6,8-difluoro diosmetin memiliki mekanisme aktivasi enzim katalase sehingga enzim katalase mengkatalisasi reaksi dekomposisi hydrogen peroksida menjadi oksigen dan H₂O.

Pada reseptor Glucokinase isoform 2 (1V4S.pdb) senyawa 8-amin diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -93,2708. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -83,523, vitamin C sebesar -63,2333, dan vitamin E sebesar -115,684. Data skor dari 8-amin diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 1V4S mengandung enzim glucokinase isoform 2 sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 8-amin diosmetin dapat menghambat enzim glucokinase yang dapat memfasilitasi proses fosforilasi oksidatif pada metabolisme karbohidrat yang menghasilkan spesi oksigen reaktif seperti superoksida dan hydrogen peroksida yang menyebabkan pembentukan radikal bebas.

Pada reseptor human glutathion reductase (1XAN.pdb) senyawa 6,8-difluoro diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -80,6045. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -70,5591, vitamin C sebesar -54,0038, dan vitamin E sebesar -98,2515. Data skor dari 6,8-difluoro diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang

lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 1XAN mengandung enzim hGR (Human Glutathion Reductase) sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 6,8-difluoro diosmetin mengaktifkan enzim hGR (Human Glutathion Reductase) dengan cara mengoksidasi glutathion bentuk tereduksi (GSH) menjadi bentuk teroksidasi (GSSG).

Pada reseptor Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 (2BEL.pdb) senyawa 6,8-diamin diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -90,3513. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -76,1068, vitamin C sebesar -60,7053, dan vitamin E sebesar -101,663. Data skor dari 6,8-diamin diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 2BEL mengandung enzim Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 6,8-diamin diosmetin dapat menghambat enzim Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 dengan cara menghambat pembentukan cortisone menjadi cortisol yang dapat menyebabkan obesitas dan menimbulkan stress oksidatif.

Pada reseptor Superoxide dismutase (2C9V.pdb) senyawa 5'-amin diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -69,6, dimana nilai ChemPLP tersebut masih lebih besar bila dibandingkan dengan senyawa induk yaitu diosmetin dengan nilai ChemPLP sebesar -70,5142 sehingga dapat dikatakan hasil modifikasi senyawa 5'-amin diosmetin masih kurang baik bila dibandingkan dengan senyawa induknya. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -63,6793, vitamin C sebesar -56,6009, dan vitamin E sebesar -70,2426. Data skor dari 5'-amin diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik

dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 2C9V mengandung enzim SOD (Superoxida dismutase) sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 5'-amin diosmetin mengaktifasi enzim SOD dengan cara mengkatalisasi dismutase radikal anion superoksida (O_2^-) menjadi hydrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2).

Pada reseptor Peroxiredoxin-5, mitochondrial (4K70.pdb) senyawa 5'-amin diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -59,8199. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -53,2719, vitamin C sebesar -54,2768, dan vitamin E sebesar -60,7239. Data skor dari 5'-amin diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 4K70 mengandung

enzim peroxiredoxin-5, mitochondrial sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 5'-amin diosmetin mengaktifasi enzim peroxiredoxin-5, mitochondrial dengan cara mereduksi hydrogen peroksida dan ONOO⁻

Pada reseptor Aldo-keto reductase family 1 member B10 (5M2F.pdb) senyawa 8-amin diosmetin adalah senyawa dengan nilai ChemPLP terbaik yaitu sebesar -91,9446. Data tersebut dibandingkan dengan quercetin sebesar -86,7671, vitamin C sebesar -73,3446, dan vitamin E sebesar -113,273. Data skor dari 8-amin diosmetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan quercetin dan vitamin C, sedangkan jika dibandingkan dengan vitamin E aktivitas antioksidannya masih lebih baik vitamin E. Pada reseptor 5M2F mengandung enzim aldo-keto reductase family 1 member B10 sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa 5'-amin diosmetin dapat menghambat enzim aldo-keto reductase family 1 member B10 sehingga perkembangan sel kanker dapat dihambat.

Tabel 1. Tabel nilai *ChemPLP* senyawa turunan diosmetin, native ligand dan senyawa pembanding

Nama Reseptor	Skor <i>Docking</i> (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	<i>Native ligand</i>	Senyawa Induk			
1QQW	-156,343	-96,1904	3,5',8-triamin diosmetin	-84,1006	Quercetin : -90,9261 Vitamin C : -72,8505 Vitamin E : -124,87
			3,5'-diamin diosmetin	-81,0693	
			3,5'-difluoro diosmetin	-94,8002	
			3,6,5'-triamin diosmetin	-82,3623	
			3,6,8-triamin diosmetin	-89,8641	
			3,6-diamin diosmetin	-87,7361	
			3,8-diamin diosmetin	-90,2104	
			3-amin diosmetin	-87,4004	
			5',6-diamin diosmetin	-93,452	
			5',8-diamin diosmetin	-90,7047	
			5'-amin diosmetin	-90,6162	
			6,8-diamin diosmetin	-94,8507	
			6,8-difluoro diosmetin	-100,337	
			6-amin diosmetin	-93,684	
			8-amin diosmetin	-97,0091	

Nama Reseptor	Skor Docking (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	Native ligand	Senyawa Induk			
1V4S	-102,779	-90,3723	3,5',8-triamin diosmetin	-79.8631	Quercetin : -83.523 Vitamin C : -63.2333 Vitamin E : -115.684
			3,5'-diamin diosmetin	-78.3316	
			3,5'-difluoro diosmetin	-88.011	
			3,6,5'-triamin diosmetin	-80.5211	
			3,6,8-triamin diosmetin	-70.3391	
			3,6-diamin diosmetin	-81.0017	
			3,8-diamin diosmetin	-80.9068	
			3-amin diosmetin	-82.4773	
			5',6-diamin diosmetin	-80.3072	
			5',8-diamin diosmetin	-89.7886	
			5'-amin diosmetin	-89.2551	
			6,8-diamin diosmetin	-80.2868	
			6,8-difluoro diosmetin	-79.1085	
			6-amin diosmetin	-86.0157	
			8-amin diosmetin	-93.2708	

Nama Reseptor	Skor Docking (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	Native ligand	Senyawa Induk			
1XAN	-74.562	-75.2046	3,5',8-triamin diosmetin	-64.5086	Quercetin : -70.5591 Vitamin C : -54.0038 Vitamin E : -98.2515
			3,5'-diamin diosmetin	-62.4474	
			3,5'-difluoro diosmetin	-72.7743	
			3,6,5'-triamin diosmetin	-69.1937	
			3,6,8-triamin diosmetin	-69.5313	
			3,6-diamin diosmetin	-69.4717	
			3,8-diamin diosmetin	-66.8129	
			3-amin diosmetin	-65.0734	
			5',6-diamin diosmetin	-76.7913	
			5',8-diamin diosmetin	-70.3815	
			5'-amin diosmetin	-71.7439	
			6,8-diamin diosmetin	-76.799	
			6,8-difluoro diosmetin	-80.6045	
			6-amin diosmetin	-78.0833	
			8-amin diosmetin	-76.1168	

Nama Reseptor	Skor Docking (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	Native ligand	Senyawa Induk			
2BEL	-84.9592	-77.8969	3,5',8-triamin diosmetin	-72.2195	Quercetin : -76.1068 Vitamin C : -60.7053 Vitamin E : -101.663
			3,5'-diamin diosmetin	-70.8465	
			3,5'-difluoro diosmetin	-78.9391	
			3,6,5'-triamin diosmetin	-75.2408	
			3,6,8-triamin diosmetin	-79.6342	
			3,6-diamin diosmetin	-74.8094	
			3,8-diamin diosmetin	-73.1557	
			3-amin diosmetin	-73.3678	
			5',6-diamin diosmetin	-79.4502	
			5',8-diamin diosmetin	-76.2318	
			5'-amin diosmetin	-76.2735	
			6,8-diamin diosmetin	-90.3513	
			6,8-difluoro diosmetin	-75.0852	
			6-amin diosmetin	-82.8194	
			8-amin diosmetin	-85.2868	

Nama Reseptor	Skor <i>Docking</i> (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	<i>Native ligand</i>	Senyawa Induk			
2C9V	-43.3529	-70.5142	3,5',8-triamin diosmetin	-60.3202	Quercetin : -63.6793
			3,5'-diamin diosmetin	-64.7475	Vitamin C : -56.6009
			3,5'-difluoro diosmetin	-64.9925	Vitamin E : -70.2426
			3,6,5'-triamin diosmetin	-59.9636	
			3,6,8-triamin diosmetin	-57.6715	
			3,6-diamin diosmetin	-61.7403	
			3,8-diamin diosmetin	-61.4576	
			3-amin diosmetin	-62.7764	
			5',6-diamin diosmetin	-66.3791	
			5',8-diamin diosmetin	-61.3487	
			5'-amin diosmetin	-69.6	
			6,8-diamin diosmetin	-62.5745	
			6,8-difluoro diosmetin	-62.4485	
			6-amin diosmetin	-68.8708	
			8-amin diosmetin	-64.6125	
Nama Reseptor	Skor <i>Docking</i> (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	<i>Native ligand</i>	Senyawa Induk			
4K7O	-35.6501	-58.1602	3,5',8-triamin diosmetin	-50.0403	Quercetin : -53.2719
			3,5'-diamin diosmetin	-53.0726	Vitamin C : -54.2768
			3,5'-difluoro diosmetin	-58.7481	Vitamin E : -60.7239
			3,6,5'-triamin diosmetin	-45.2619	
			3,6,8-triamin diosmetin	-51.0481	
			3,6-diamin diosmetin	-46.6317	
			3,8-diamin diosmetin	-52.1845	
			3-amin diosmetin	-51.852	
			5',6-diamin diosmetin	-51.9368	
			5',8-diamin diosmetin	-53.9188	
			5'-amin diosmetin	-59.8199	
			6,8-diamin diosmetin	-57.2392	
			6,8-difluoro diosmetin	-59.7963	
			6-amin diosmetin	-56.9135	
			8-amin diosmetin	-58.7353	
Nama Reseptor	Skor <i>Docking</i> (ChemPLP)		Senyawa Uji		Senyawa Pembanding
	<i>Native ligand</i>	Senyawa Induk			
5M2F	-107.482	-90.0272	3,5',8-triamin diosmetin	-82.0577	Quercetin : -86.7671
			3,5'-diamin diosmetin	-81.4113	Vitamin C : -73.3446
			3,5'-difluoro diosmetin	-89.9863	Vitamin E : -113.273
			3,6,5'-triamin diosmetin	-80.4303	
			3,6,8-triamin diosmetin	-83.8503	
			3,6-diamin diosmetin	-87.8565	
			3,8-diamin diosmetin	-91.2695	
			3-amin diosmetin	-89.7838	
			5',6-diamin diosmetin	-87.084	
			5',8-diamin diosmetin	-80.5484	
			5'-amin diosmetin	-85.0708	
			6,8-diamin diosmetin	-84.8796	
			6,8-difluoro diosmetin	-86.2593	
			6-amin diosmetin	-88.7451	
			8-amin diosmetin	-91.9446	

Tabel 2. Selektivitas senyawa turunan diosmetin terhadap reseptor

No	Nama senyawa	Selektif terhadap reseptor (kode.pdb)
1	6,8-difluoro diosmetin	1QQW, 1XAN, 4K7O
2	5',6-diamin diosmetin	1XAN, 2BEL
3	6,8-diamin diosmetin	1XAN, 2BEL
4	6-amin diosmetin	1XAN, 2BEL
5	8-amin diosmetin	1QQW, 1V4S, 2BEL, 4K7O, 5M2F
6	3,5'-difluoro diosmetin	2BEL, 4K7O
7	3,6,8-triamin diosmetin	2BEL
8	5'-amin diosmetin	4K7O

Tabel 3 . Tabel hasil uji t antara senyawa uji dengan senyawa induk

No	Nama Senyawa	Kode PDB	Skor Terbaik		<i>p-value</i>
			Senyawa Uji	Senyawa Induk	
1	6,8-difluoro diosmetin	1QQW	-100,337	-96,1904	0,000047
2	8-amin diosmetin	1V4S	-93,2708	-90,3723	0,000002
3	6,8-difluoro diosmetin	1XAN	-80,6045	-75,2046	3,1155E ⁻¹²
4	6,8-diamin diosmetin	2BEL	-90,3513	-77,8969	3,8482E ⁻¹⁷
5	5'-amin diosmetin	2C9V	-69,6	-70,5142	0,000336
6	5'-amin diosmetin	4K7O	-59,8199	-58,1602	0,002563
7	8-amin diosmetin	5M2F	-91,9446	-90,0272	0,380992

Tabel 2 menunjukkan senyawa-senyawa yang selektif terhadap reseptor reseptor yang berperan dalam mekanisme antioksidan. Senyawa-senyawa yang selektif lebih dari satu reseptor menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki lebih dari satu mekanisme antioksidan. Senyawa-senyawa yang selektif memerlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hasil dari simulasi docking.

Uji perbedaan secara statistika dari senyawa uji dengan skor docking terbaik dilakukan menggunakan one-tailed paired T-test (Tabel

3). Metode ini digunakan untuk membandingkan antara data yang berasal dari 1 sampel dengan 1 nilai acuan/referensi. Penarikan kesimpulan pada Uji T dilakukan berdasarkan nilai *p-value*. Jika nilai yang diperoleh di atas 0,05 ($> 0,05$), maka dinyatakan bahwa senyawa uji dan senyawa induk dinyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing variabel sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil modifikasi senyawa uji tersebut tidak menyebabkan adanya perbedaan aktivitas yang bermakna. Namun, bila nilai *p-value* yang diperoleh dibawah 0,05 ($< 0,05$),

maka dinyatakan bahwa hasil modifikasi dari senyawa uji menyebabkan adanya perbedaan aktivitas yang lebih baik bila dibandingkan dengan senyawa induk. Dari Tabel 3 ditunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki nilai p-value dibawah 0,05 ($< 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa modifikasi struktur senyawa diosmetin menyebabkan adanya perbedaan aktivitas biologis senyawa. Dimana senyawa uji memiliki aktivitas

antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk

KESIMPULAN

Senyawa turunan diosmetin memiliki selektivitas yang berbeda – beda pada beberapa reseptor yang berperan dalam aktivitasnya sebagai antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurniali PC, Abikusno Nugroho. *Healthy food for healthy people*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo. 2007. p. 71-72.
2. Winarsi H. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Ed.5. Yogyakarta: Kanisius; 2011, h.15–20.
3. Ray S. *Radical Scavenging Activities of Flavonoids Using*. 2012;3(3):543–50.
4. Hidayat A M., Analisis QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) untuk Mendesain Senyawa Antioksidan Baru dari Turunan Diosmetin Menggunakan Metode Semi Empirik AM 1. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Jakarta : 2017.
5. *Struktur Kristal (Kode PDB: 1V4S)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1V4S>)
6. *Struktur Kristal (Kode PDB: 2BEL)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari : (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2BEL>)
7. *Struktur Kristal (Kode PDB: 2C9V)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2C9V>)
8. *Struktur Kristal (Kode PDB: 1QQW)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1QQW>)
9. *Struktur Kristal (Kode PDB: 1XAN)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1XAN>)
10. *Struktur Kristal (Kode PDB: 5M2F)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=5M2F>)
11. *Struktur Kristal (Kode PDB: 4K7O)*. Diakses pada tanggal 27 Maret 2017. Diambil dari: (<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=4K7O>)
12. Protein-Ligand ANT System [Internet]. 1 Maret 2017. Diakses dari: http://tcd.uni-konstanz.de/plants_download
13. *Marvin Sketch [Internet]*. 2017. Diakses dari: <http://www.chemaxon.com/product/marvin/marvinsketch> diakses tanggal 26 Maret 2017
14. <http://www.yasara.org/downloads.htm> diakses tanggal 26 Maret 2017
15. Purnomo H, Kimia Komputasi. *Molecular Docking Plant Penambatan Molekul Plants [Protein-Ligand-Ant-System] ("Ilmu Semut")*. Yogyakarta, Pustaka Pelajar. 2014. h. 13-63.
16. Motiejunas D, Wade RC. *Comprehensive Medicinal Chemistry II [Internet]*. Comprehensive Medicinal Chemistry II. 2007. 193-213 p
17. Foloppe N, Chen I-J. *Conformational sampling and energetics of drug-like molecules*. *Curr Med Chem [Internet]*. 2009;16(26):3381–413.
18. Schneider G, Baringhaus K-H. *Molecular design. Concepts and applications [Internet]*. Vol. 3, RECIIS. 2008. 262 p.