



**BHAMADA**  
 Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan  
<http://ejournal.bhamada.ac.id/index.php/jik>  
 email: [jitkbhamada@gmail.com](mailto:jitkbhamada@gmail.com)



## ANALISIS *DOCKING* MOLEKULER BESERTA PREDIKSI ADME SENYAWA DERIVAT FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR ENZIM 15-LIPOXYGENASE-

**Tiara Ajeng Listyani<sup>1</sup>, Diza Aulia Ramadhani<sup>2</sup>, Danang Raharjo<sup>3</sup>**

<sup>1), 2), 3)</sup> Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa Surakarta

Email; tiara.070790@gmail.com & HP; 082132784449

### Info Artikel

Sejarah artikel,  
 Diterima: Mei 2024  
 Disetujui: September 2024  
 Dipublikasi: Oktober 2024

### Kata kunci:

*Docking* Molekuler,  
 AutodockVina, SwissADME,  
 Flavonoid, Lipoxigenase

### ABSTRAK

Derivat flavonoid merupakan metabolit sekunder dari polifenol dan banyak ditemukan pada tumbuhan serta makanan dengan berbagai aktivitas biologi seperti antivirus dan antiinflamasi. Analisis *docking* molekuler senyawa derivat flavonoid terhadap enzim 15-lipoxygenase-2 bertujuan untuk menyelidiki potensi senyawa derivat flavonoid sebagai penghambat enzim 15-lipoxygenase-2 menggunakan program AutoDock Vina berdasarkan energi bebas pengikatan ( $\Delta G$ ), nilai RMSD, interaksi residu asam amino, serta prediksi ADME yang memenuhi kriteria dari Aturan Lipinski. Hasil *docking* dari tujuh senyawa derivat flavonoid ditemukan lima senyawa yang berpotensi sebagai penghambat 15-lipoxygenase-2 berdasarkan energi bebas pengikatan ( $\Delta G$ ), nilai RMSD, dan asam amino yang berkontribusi terhadap interaksi dengan ikatan hidrogen asam amino Leu, Ile, Phe, Asn dimana interaksi tersebut mirip dengan interaksi senyawa XRP yang merupakan ligan asli protein target yaitu epicatechin, epicatechin 3 gallat, luteolin, luteolin 7 glukosidase, dan quercetin. Prediksi nilai ADME pada penelitian ini menggunakan program SwissADME di mana tujuh senyawa derivat flavonoid memiliki berat molekul, nilai donor maupun akseptor ikatan hidrogen, dan nilai log P yang memenuhi kriteria dari Aturan Lipinski.

### Keywords:

*Molecular docking*,  
 AutodockVina, SwissADME,  
 Flavonoid, Lipoxigenase

### ABSTRACT

*Flavonoid derivatives are secondary metabolites of polyphenols and are found in many plants and foods with various biological activities such as antiviral and anti-inflammatory. Molecular docking analysis of flavonoid derivative compounds against the 15-lipoxygenase-2 enzyme aims to investigate the potential of flavonoid derivative compounds as inhibitors of the 15-lipoxygenase-2 enzyme using the AutoDock Vina program based on binding free energy ( $\Delta G$ ), RMSD values, amino acid residue interactions, and predictions.*

**Alamat Korespondensi:**

Fakultas Ilmu Kesehatan,  
Universitas Duta Bangsa

*ADME that meets the criteria of the Lipinski Rule. The docking results of seven flavonoid derivative compounds found five compounds that have potential as inhibitors of 15-lipoxygenase-2 based on binding free energy ( $\Delta G$ ), RMSD value, and amino acids that contribute to interactions with the hydrogen bonds of the amino acids Leu, Ile, Phe, Asn where This interaction is similar to the interaction of XRP compounds which are the original ligands of the target protein, namely epicatechin, epicatechin 3 gallate, luteolin, luteolin 7 glucosidase, and quercetin. Prediction of ADME values in this study used the SwissADME program where seven flavonoid derivative compounds had molecular weights, hydrogen bond donor and acceptor values, and log P values that met the criteria of the Lipinski Rule.*

**PENDAHULUAN**

Salah satu cara tubuh untuk mempertahankan diri dari agen patologis adalah dengan melakukan tindakan inflamasi. Inflamasi yang terjadi terus menerus akan menyebabkan berbagai penyakit hingga terjadinya proliferasi sel kanker. Dengan terjadinya inflamasi yang terus menerus maka perlu diberikan terapi pengobatan antiinflamasi. Obat antiinflamasi memiliki kemampuan untuk meredakan nyeri dengan menghambat sinyal nyeri ke otak melalui sistem syaraf. Namun, penggunaan obat antiinflamasi dalam jangka panjang tanpa pengawasan dapat menyebabkan kerusakan pada sistem gastrointestinal akibat difusi balik dari asam klorida yang dapat menyebabkan kerusakan sistem didalam tubuh.<sup>1</sup>

Adanya efek samping pada penggunaan antiinflamasi yang telah dipaparkan sebelumnya maka diperlukan terapi alternatif. Terapi herbal merupakan salah satu alternatif pengobatan inflamasi. Flavonoid adalah metabolit sekunder yang dapat dimanfaatkan untuk terapi antiinflamasi. Flavonoid dilaporkan dapat menghambat kinerja enzim *lipoxygenase* (LOX) yang merupakan enzim penderadasi asam arakidonat 1-5.<sup>2</sup>

Namun, efek senyawa derivat flavonoid terhadap enzim *lipoxygenase* belum banyak dipelajari, seperti berapa besar kekuatan ikatan senyawa flavonoid terhadap enzim tersebut (*binding affinity*), dan dimanakah lokasi ikatannya (*binding sites*) belum banyak dieksplorasi. Salah satu metode yang dapat dilakukan untuk

memprediksi hal tersebut adalah metode simulasi *docking*.<sup>3</sup>

Pengembangan obat dalam penemuan inhibitor *lipoxygenase* terus meningkat. Saat ini, pendekatan *docking* molekul telah banyak digunakan dalam rancangan obat baru untuk membantu memahami interaksi antara ligan dan reseptor. Beberapa literatur menunjukkan bahwa teknik *docking* dapat mendukung dan membantu desain senyawa untuk mendapatkan inhibitor yang lebih ampuh melalui mekanisme interaksi antara ligan dan reseptor. Molekular *docking* adalah alat utama dalam biologi molekular struktural dengan bantuan komputer untuk desain suatu obat ligan. Tujuan dari *docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan dengan protein pada struktur tiga dimensi.<sup>4</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profit ikatan senyawa derivat flavonoid yang berpotensi untuk digunakan sebagai kandidat senyawa penghambat enzim *lipoxygenase* pada calon sediaan oral dengan efek samping yang lebih ringan serta prediksi ADME yang baik melalui simulasi penambatan molekuler. Penelitian ini bermanfaat sebagai acuan peneliti lainnya yang ingin melakukan penelitian terkait serta sebagai pembaruan untuk penemuan obat penghambatan antiinflamasi.

**METODE PENELITIAN****BAHAN**

Reseptor struktur tiga dimensi 15-*Lipoxygenase-2* yang diunduh Protein Data Bank

(RCSB PDB) dengan identitas 7LAF<sup>5</sup> yang berasal dari organisme *Escherichia coli*. Ligan uji struktur dua dimensi tujuh senyawa derivat flavonoid yang digambar menggunakan *ChemOffice 2022* kemudian diubah menjadi struktur tiga dimensi menggunakan *Chem3D*. Kontrol positif yang digunakan berupa struktur senyawa *XRP* yang sudah berikatan dengan enzim *15-lipoxygenase-2* sebagai reseptor. Kontrol positif yang digunakan berupa struktur senyawa *zafirlukast* yang sudah beredar dipasaran sebagai pembanding senyawa *XRP*. Kontrol negatif yang digunakan berupa struktur senyawa parasetamol.

#### ALAT

Perangkat keras yang digunakan berupa komputer Asus VivoBook Max X441M dengan

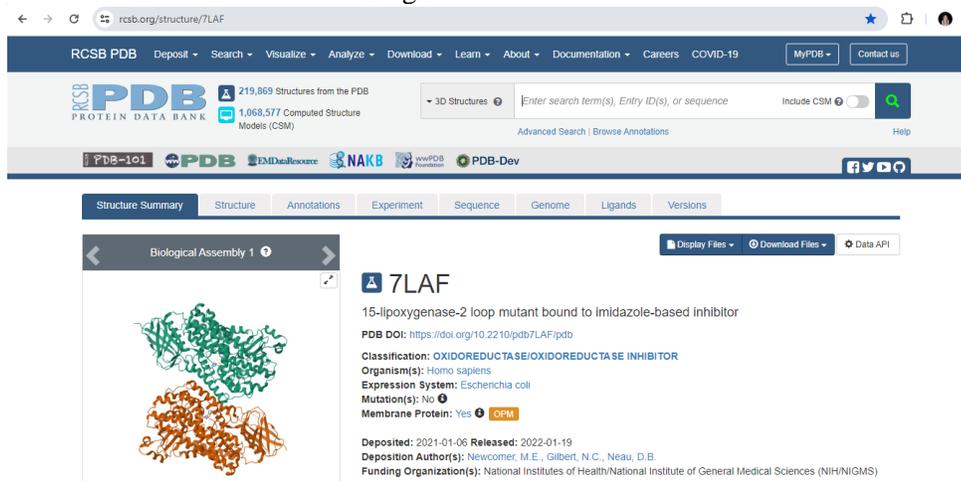
spesifikasi Processor intel(R) Celeron(R) N4000 CPU @ 1.10GHz, RAM 4,00 GB , Hard disk 500 Giga Byte.

Perangkat lunak (software) yang digunakan untuk mengolah data adalah sistem operasi Windows 10, *ChemDraw 22.0.0* 64bit, *Chem3D 22.0.0* 64bit, *Discovery Studio Visualizer v2021*, *VegaZZ 3.1.1.42*, *PyRx-Python 0.8 - AutoDock Vina*, *PyMOL*, dan *SwissADME*.

#### JALAN PENELITIAN

##### Pengunduhan makromolekul *15-Lipoxygenase-2*

Makromolekul diunduh melalui Protein Data Bank (RCSB PDB) dengan identitas 7LAF<sup>5</sup> yang dapat disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Protein Data Bank (www.rcsb.org/)

#### Pembuatan struktur 3D derivat flavonoid

Struktur dua dimensi derivat flavonoid digambar melalui *Chemdraw 22.00* kemudian dikonversi menjadi struktur tiga dimensi melalui *Chem3D* dan disimpan dengan format PDB file.

#### Memisahkan rantai makromolekul dengan ligan

Pemisahan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio* dengan cara klik *file* kemudian *open*, kemudian cari makromolekul yang akan dipisahkan, lalu tampilan struktur tiga dimensi protein target akan muncul. Rantai molekul, ligan dipisahkan dan residu yang tidak diperlukan dapat dihilangkan dengan langkah klik menu *script* kemudian *selection water molecules/ligands/protein chains* lalu *edit* dan

*delete*. File yang sudah siap kemudian disimpan dengan format .pdb.

#### Optimasi secara geometri

Struktur dua dimensi dibuka melalui aplikasi *VegaZZ* kemudian dioptimasi sebanyak 3000 langkah untuk menghasilkan konformasi yang paling stabil. Senyawa yang sudah dioptimasi kemudian disimpan dengan format.mol.

#### Proses docking molekuler

*Docking* molekuler menggunakan aplikasi *PyRx 8.0* dengan sistem *AutoDock Vina*. Struktur makromolekul dan ligan yang akan diuji dan tekat dioptimasi disimpan dengan satu folder yang sama. Proses ini dapat dilakukan dengan cara membukan aplikasi terlebih dahulu kemudian klik *Load Molecule* dan masukan makromolekul dan ligan

yang akan diuji. Pada bagian *Vina Wizard* klik *start here* kemudian pilih *Local* apabila belum ditandai kemudian *start*. Pada menu *Select Molecule* makromolekul dan ligan yang sudah terpilih kemudian di *forward* ke *Run Vina*. Kemudian atur gridbox arahkan binding site sebagai titik tengah dan catat titik koordinat x,y,dan z jika sudah sesuai kemudian klik *Run Vina* tunggu proses *docking* hingga 100% maka hasil akan muncul pada tabel *analyze result*. Klik *ligand out* pilih *binding affinity* terkecil kemudian klik kanan *save as PDB*.

Validasi metode *docking* terhadap ligan natif dilakukan untuk mencari konformasi 3D ligan natif terhadap makromolekul pada aplikasi *Pymol* dengan memperhatikan koordinat pusat besaran gridbox dari *binding site pocket* dalam satuan *angstrom (Vina)* atau *number of points (AutoDock)*. Konformasi hasil *docking* disejajarkan dengan konformasi ligan natif hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *root mean square deviation (RMSD)*. Hasil penelitian sebelumnya, nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 5, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik<sup>6</sup>.

*Docking* molekular dan analisis dilakukan untuk menghasilkan nilai *binding energy* dalam satuan kkal/mol. Nilai *binding energy* yang digunakan adalah yang memperoleh nilai semakin minus, apabila terdapat nilai minus maka kekuatan ikatan dapat dipastikan terjadi.<sup>3</sup>

### PREDIKSI PARAMETER ADME

Prediksi parameter ADME menggunakan program *SwissADME* yang dijalankan secara online melalui situs <http://www.swissadme.ch>. Langkah selanjutnya adalah diimport file struktur senyawa derivat flavonoid 2D ke bidang *sketcher molekuler*, setelah itu ditransfer sketsa struktur ke daftar SMILES, yang berisi satu molekul per baris dengan nama opsional yang dipisahkan oleh spasi dengan cara mengklik tombol panah ganda. Bila daftar molekul sudah siap diajukan maka perhitungan bisa dimulai dengan mengklik tombol "*Run*".<sup>3</sup>

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Hasil *Docking* Molekuler

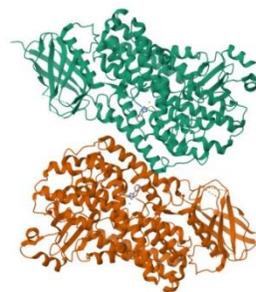
Senyawa derivat flavonoid sebagai ligan uji, zafirlukast sebagai kontrol positif, paracetamol sebagai kontrol negatif, serta makromolekul target beserta ligan asli dioptimasi dioptimasi sebanyak 3000 langkah untuk menghasilkan konformasi yang paling stabil.

Struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/> dengan kode makromolekul 7LAF. Metode penentuan struktur makromolekul yang dipilih adalah *X-Ray Diffraction* karena dapat diaplikasikan untuk struktur makromolekul yang besar (>100 KDa) dan lebih presisi. Informasi makromolekul target dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1 Informasi makromolekul dan ligan kristalografi ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org))**

Parameter	15-Lipoxygenase-2
PDB ID	7LAF
Organisme	<i>Homo sapiens</i>
Metode	<i>X-Ray Diffraction</i>
Resolusi	2.44 Å
Ligan	XRP (3-[[4-methylphenyl)methyl]sulfanyl]-1-phenyl-1H-1,2,4-triazole)

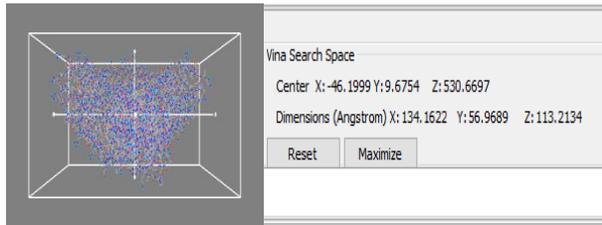
Struktur makromolekul telah diunduh dari situs <http://www.rcsb.org/> dalam bentuk terikat dengan ligan dan molekul air. Ligan dan molekul air dihilangkan dari makromolekul karena dapat mengganggu proses *docking*.



**Gambar 2 Struktur 7LAF ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org))**

Makromolekul yang telah disimpan kemudian divalidasi dengan proses *docking* pada aplikasi *PyRx* dengan menentukan pengaturan gridbox terlebih dahulu guna

menentukan ruang ikatan ligan yang akan *docking*.



**Gambar 3 Contoh pengaturan gridbox**

Nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 5 namun yang paling optimal adalah kurang dari 2, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik.<sup>6</sup> Nilai  $\Delta G_{bind}$  yang kecil menunjukkan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil, sedangkan nilai  $\Delta G_{bind}$  yang besar menunjukkan kurang stabilnya kompleks yang terbentuk.<sup>3</sup> Hasil *docking* molekuler dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2 Hasil *docking* derivat flavonoid dengan 15-Lipoxygenase-2**

Ligan	Nilai $\Delta G_{bind}$ (kkal/mol)	Nilai RMSD
Afzelechin	-7,0	1,734
Epicatechin	-7,0	1,435
Epicatechin 3 Gallat	-7,3	2,23
Luteolin	-7,7	1,615
Luteolin 7 Glukosidase	-8,7	2,111
Quersetin	-8,5	1,458
Rutin	-8,2	1,796
XRP	-8,5	1,518
Zafirlukast	-10,2	1,702
Paracetamol	-5,9	1,613

Data hasil proses *docking* molekuler ligan uji terhadap 15-Lipoxygenase-2 menunjukkan dari 10 ligan yang diuji, terdiri dari 7 ligan uji dan 3 ligan pembanding akan menghasilkan ligan yang diperingkatkan berdasarkan nilai  $\Delta G_{bind}$  terbaik (terendah). Dari 7 konformasi tersebut, maka dipilihlah peringkat teratas yang memiliki nilai  $\Delta G_{bind}$  terendah. Dari data hasil *docking* 7 senyawa derivat flavonoid diperoleh nilai energi ikatan dengan rentang -7,0 kkal/mol sampai -8,7 kkal/mol

dan dengan nilai RMSD dengan rentang 1,435 sampai 2,23.

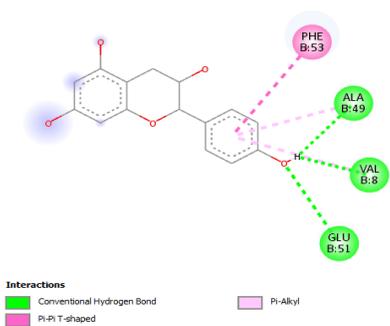
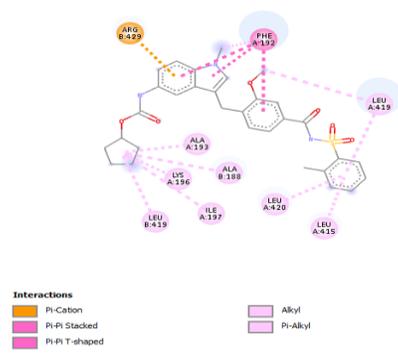
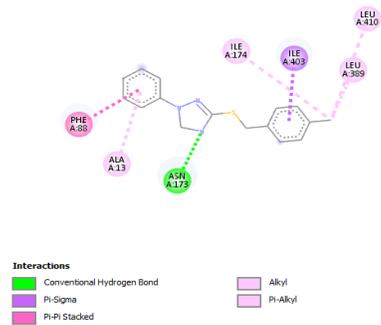
### Hasil Interaksi Antara Ligan dan Reseptor

Interaksi reseptor dengan ligan dipengaruhi oleh peran residu asam amino yang mempengaruhi kekakuan seluruh protein. Ligan hasil *docking* dilihat interaksinya menggunakan software *Biovia Discovery Studio* dan bandingkan hasilnya dengan XRP yang merupakan ligan yang berikatan dengan makromolekul target sebagai pembanding positif dan zafirlukast merupakan obat yang memiliki kemampuan menghambat enzim *lipoxygenase* yang sudah beredar dipasaran digunakan sebagai kontrol positif.

Interaksi antara ligan dengan reseptor pada penelitian ini terdapat beberapa ikatan diantaranya ikatan hidrogen (*Conventional Hydrogen Bond*, *Carbon Hydrogen Bond*, dan *Pi-Donor Hydrogen Bond*) adalah ikatan non-kovalen yang paling kuat namun ikatan hidrogen lebih rapuh dari pada ikatan ion atau ikatan kovalen, dengan cara ini ikatan hidrogen adalah yang paling banyak digunakan dalam menciptakan tindakan farmakologis, jadi penting untuk menganalisis ikatan hidrogen yang terjadi, ikatan *Pi-Sigma* melibatkan gugus yang memiliki ikatan pi pada senyawa uji dengan gugus yang memiliki ikatan sigma pada asam amino, ikatan *Pi-Pi Stacked* mengacu pada interaksi pi nonkovalen yang diduga menarik (tumpang tindih orbital) antara ikatan pi pada cincin aromatik, ikatan *Pi-Pi T-shaped* terjadi ketika dua cincin aromatik sejajar dalam konfigurasi paralel atau bertumpuk, memungkinkan adanya gaya tarik menarik antara awan elektron pi berbentuk T, interaksi terjadi ketika cincin aromatik mendekati molekul lain secara miring, membentuk bentuk seperti T, ikatan *Alkyl* dan *Pi-Alkyl* melibatkan gugus-gugus alkil pada senyawa uji dan asam amino, ikatan *Unfavorable Aceptor-Aceptor* merupakan interaksi antar molekul akseptor yang menghambat pembentukan kompleks protein-ligan yang stabil, ikatan *Unfavorable Donor-Donor* yang melibatkan atom-atom pada senyawa uji yang ikatannya saling tolak menolak dengan atom-atom pada asam amino, ikatan *Amide-Pi Stacked* melibatkan atom N pada senyawa uji dengan gugus yang memiliki ikatan pi pada asam amino. Interaksi antara ligan dengan reseptor berdasarkan ikatan interaksi asam amino ini dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3 Interaksi derivat flavonoid dengan 15-Lipoxygenase-2**

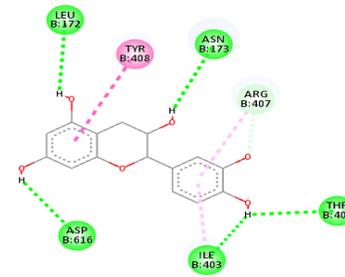
Ligan	Nilai $\Delta G_{bind}$ (kcal/mol)	Residu asam amino
XRP	-8,5	Phe88, Ala13, Asn 173, Ile174, Ile403, Leu389, Leu410
Zafirlukast	-10,2	Arg429, Phe192, Leu419, Ala193, Ala188, Lys196, Ile197, Leu420, Leu 415
Afzelechin	-7,0	Phe53, Ala49, Val8, Glu51



Epicatechin

-7,0

**Leu172**, Tyr408,  
**Asn173**, Arg407,  
Thr406, **Ile403**,  
Asp616

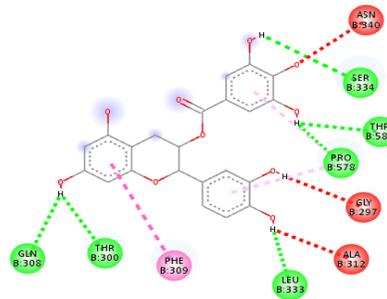


**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Carbon Hydrogen Bond  
 Pi-Pi T-shaped  
 Pi-Alkyl

Epicatechin 3  
Gallat

-7,3

**Asn340**,  
Ser334, Thr580,  
Pro578, Gly297,  
**Ala312**, **Leu333**,  
**Phe309**, Thr300,  
Gln308

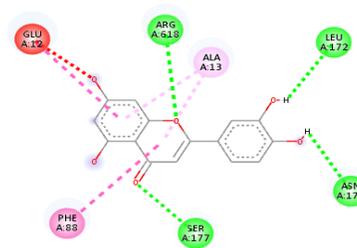


**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Unfavorable Donor-Donor  
 Unfavorable Acceptor-Acceptor  
 Pi-Pi T-shaped  
 Pi-Alkyl

Luteolin

-7,7

Glu12, Arg618,  
**Ala13**, **Leu172**,  
**Asn173**, Ser177,  
**Phe88**

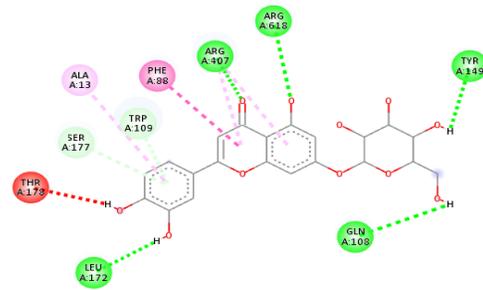


**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Unfavorable Acceptor-Acceptor  
 Pi-Pi T-shaped  
 Amide-Pi Stacked  
 Pi-Alkyl

Luteolin 7  
Glukosidase

-8,7

Thr178, Ser177,  
**Ala13**, Trp109,  
**Phe88**, Arg407,  
Arg618, Tyr149,  
Gln108, **Leu172**

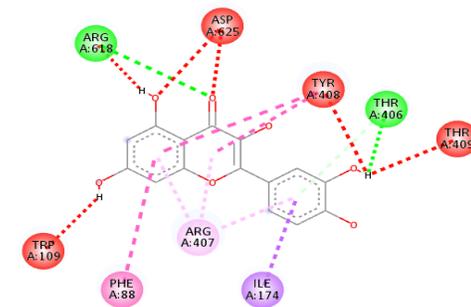


**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Carbon Hydrogen Bond  
 Unfavorable Donor-Donor  
 Pi-Donor Hydrogen Bond  
 Pi-Pi T-shaped  
 Pi-Alkyl

Quersetin

-8,5

Arg618, Asp625,  
Tyr408, Thr406,  
Thr409, **Ile174**,  
Arg407, **Phe88**,  
Trp109

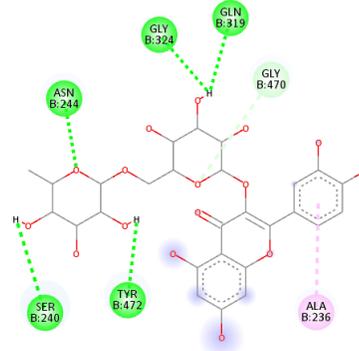


**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Unfavorable Donor-Donor  
 Unfavorable Acceptor-Acceptor  
 Pi-Donor Hydrogen Bond  
 Pi-Sigma  
 Pi-Pi Stacked  
 Pi-Pi T-shaped  
 Pi-Alkyl

Rutin

-8,2

**Asn244**, Gly324,  
Gln319, Gly470,  
**Ala236**, Tyr472,  
Ser240



**Interactions**  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Carbon Hydrogen Bond  
 Unfavorable Donor-Donor  
 Pi-Alkyl

Senyawa derivat flavonoid seperti epicatechin, epicatechin 3 gallat, luteolin, dan luteolin 7 glukosidase terikat cukup baik dengan residu asam amino pada protein 15-lipoxygenase-2 seperti Leucine (Leu), Isoleucina (Ile), Fenilalanina (Phe), Asparagina (Asn) yang selalu ada dan membentuk interaksi diantara keduanya yang membentuk ikatan

hidrogen dan interaksi hidrofobik seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3, yang memungkinkan senyawa derivat flavonoid sebagai inhibitor alami enzim 15-lipoxygenase-2 sudah cukup baik.

### Uji prediksi ADME

Lipinski's rule of five merupakan aturan yang dibuat oleh Lipinski yang membantu membedakan

senyawa obat dan bukan obat berdasarkan struktur senyawanya. Teori ini memperkirakan kemungkinan besar keberhasilan atau kegagalan suatu senyawa obat karena obat tersebut

menyerupai molekul yang mematuhi dua atau lebih aturan tersebut. Data hasil uji ADME berdasarkan Lipinski rules dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4 Lipinski rules senyawa derivat flavonoid dengan 15-Lipoxygenase-2**  
(<http://www.swissadme.ch/index.php>)

Senyawa	Formula	Bobot Molekul (g/mol)	H-bound acceptors	H- bound donos	Log P	Kelarutan dalam air
Afzelechin	C15H14O5	274,27	5	4	1,19	Larut
Epicatechin	C15h1406	290,27	6	5	0,85	Larut
Epicatechin 3 Gallat	C22H18O10	442,37	10	7	1,25	Larut
Luteolin	C15H10O6	286,24	6	4	1,73	Larut
Luteolin 7 glukosidase	C21H20O11	448,38	11	7	0,19	Larut
Quersetin	C15H10O7	302,24	7	5	1,23	Larut
Rutin	C27H30O16	610,52	16	10	-1,33	Larut

Berdasarkan data dari Tabel 4 dapat dilihat bahwa senyawa derivat flavonoid memperoleh berat molekul kurang, nilai donor maupun akseptor ikatan hidrogen, dan nilai logP dari beberapa senyawa derivat flavonoid juga belum memenuhi kriteria dari aturan lipinski, yang berarti tidak semua senyawa derivat flavonoid memiliki tingkat drug likeness yang cukup baik. Nilai donor maupun akseptor ikatan hidrogen derivat flavonoid yang tidak memenuhi kriteria aturan lipinski yaitu senyawa epicatechin 3 gallat, luteolin 7 glukosidase, dan rutin, sedangkan senyawa yang memenuhi aturan lipinski nilai donor akseptor ikatan hidrogen yaitu senyawa afzelechin, epicatechin, luteolin, dan quercetin

Nilai logP senyawa derivat flavonoid kurang dari lima, hal ini berarti ligan derivat flavonoid cenderung larut dalam pelarut non polar tapi relatif masih dapat larut dalam pelarut polar. Ligan derivat flavonoid yang memenuhi karakteristik nilai logP yang baik yaitu senyawa afzelechin, epicatechin epicatechin 3 gallate, luteolin, luteolin 7 glukosidase, dan quercetin. Sifat ini baik sebagai kandidat absorpsi dan permeasi.

Nilai logP negatif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat hidrofilik. Ketika diangkat dalam tubuh, obat tidak boleh terlalu hidrofobik ( $\log P > 5$ ), karena dapat tetap berada pada lapisan ganda lipid. Molekul obat yang terlalu

hidrofobik biasanya memiliki toksisitas lebih besar karena bertahan lebih lama dan terdistribusi luas di dalam tubuh sehingga menurunkan selektivitas pengikatan enzim target. Penggunaan nilai logP negatif juga tidak disarankan karena jika senyawa obat terlalu hidrofilik, maka tidak dapat melewati lapisan ganda lipid. Ligan turunan flavonoid yang tidak memenuhi karakteristik nilai logP baik atau mempunyai nilai logP negatif merupakan senyawa rutin.<sup>7</sup>

Ligan derivat flavonoid memenuhi kriteria bioavailabilitas oral yang tinggi karena berat molekul relatifnya kurang dari 500 g/mol. Berat molekul relatif di bawah 500 g/mol membuat proses sintesis kimia dan desain molekul lebih mudah dan memakan waktu lebih lama. Selain senyawa rutin, karena berat molekul relatifnya di atas 500 g/mol yaitu 610,52 g/mol, sehingga belum memenuhi karakteristik bioavailabilitas oral yang baik.<sup>7</sup>

Fasa farmakokinetik meliputi proses penyerapan di saluran cerna, distribusi melalui darah, dimetabolisme menjadi bentuk senyawa metabolit aktif lalu diekskresikan keluar tubuh (ADME). Fasa ini mempengaruhi ketersediaan obat untuk mencapai jaringan target atau reseptor sehingga dapat menimbulkan respon biologis. Untuk memberikan efek biologis, senyawa harus melewati proses absorpsi menghasilkan

ketersediaan hayati obat (bioavailabilitas), yaitu senyawa aktif dalam cairan darah (pH = 7,4) yang akan didistribusikan ke jaringan atau organ tubuh.

**Tabel 5 Nilai parameter farmakokinetika senyawa derivat flavonoid**  
(<http://www.swissadme.ch/index.php>)

Senyawa	GI Absorption	BBB Permeant	P-gp substrate	CYP1 A2 Inhibitor	CYP2 A19 Inhibitor	CYP2 A9 Inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Bioavailability Score
Afzelechin	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0,55
Epicatechin	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0,55
Epicatechin 3 Gallat	Low	No	No	No	No	No	No	No	0,55
Luteolin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	0,55
Luteolin 7 glukosidase	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	0,17
Quersetin	High	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	0,55
Rutin	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	0,17

Berdasarkan data dari Tabel 5 dapat dilihat Hasil prediksi ADME menunjukkan bahwa ligan terpilih menunjukkan tingkat penyerapan melalui gastrointestinal yang tinggi (kecuali senyawa epicatechin 3 gallate, luteolin 7 glukosidase, dan rutin) namun memiliki nilai bioavailabilitas yang tidak baik, yaitu 0.55. Nilai bioavailabilitas yang kecil tidak menjadi dasar untuk efektivitas senyawa pada jaringan target.<sup>7</sup>

Fasa yang melibatkan proses distribusi obat, metabolisme dan ekskresi adalah menentukan kadar senyawa aktif di kompartemen tempat reseptor berada. Obat dalam bentuk aktifnya harus berinteraksi dengan reseptor atau tempat kerja atau sel target pada tingkat yang cukup tinggi.<sup>7</sup>

Sawar otak atau BBB adalah lapisan difusi sentral yang bertindak sebagai penghalang sistem saraf pusat. Sel endotel BBB berbeda dari sel endotel di bagian tubuh lain karena kurangnya infiltrasi, sambungan ketat antar sel (TJ), dan pinositosis transpor. Persimpangan ketat sel endotel mencegah aliran senyawa hidrofilik menembus BBB. Hasil perhitungan parameter ADME menunjukkan bahwa tidak semua derivat flavonoid mampu melewati sawar otak.<sup>7</sup>

Proses metabolisme senyawa obat biasanya dimetabolisme di hati. Enzim sitokrom P450 ditemukan terutama di hati, meskipun beberapa (misalnya CYP3A4) juga ditemukan dalam jumlah besar di usus. Enzim-enzim ini sering terlibat dalam

proses metabolisme sebagian besar obat dan merupakan mekanisme farmakokinetik obat yang paling penting. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) sering mendapat perhatian karena sebagian besar obat dimetabolisme oleh CYP3A4. Pada prediksi ADME, enzim CYP3A4 dapat mengkatalisis reaksi metabolik sebagian besar kandidat ligan yaitu luteolin dan quercetin sebagai inhibitor. Dilihat dari struktur derivat flavonoid, yang ADME anggap sebagai struktur yang larut dalam air, ada kemungkinan bahwa polaritas mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4. Karakteristik substrat yang digunakan oleh CYP3A4 adalah molekulnya besar dan lipofilik. Secara umum, lebih dari 50% obat bersifat lipofilik, sehingga obat sering kali diprediksi berdasarkan kemampuannya bertindak sebagai substrat enzim CYP3A4 sebelum dianalisis lebih lanjut.<sup>7</sup>

Enzim CYP450 penting lainnya adalah CYP1A2, yang dapat mengkatalisis senyawa luteolin dan quercetin. Sifat substrat enzim CYP1A2 adalah senyawa planar, aromatik, poliaromatik, heterosiklik, dan senyawa amina. Namun prediksi ADME menunjukkan bahwa senyawa afzelecin, epicatechin, epicatechin-3-gallate, luteolin-7-glucosidase dan rutin bukanlah penghambat enzim ini. CYP1A2 ditemukan di retikulum endoplasma dan ekspresinya diinduksi oleh beberapa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH), beberapa di antaranya ditemukan dalam

asap rokok. Substrat endogen dari enzim ini tidak diketahui, tetapi ia mampu memetabolisme beberapa PAH menjadi zat antara karsinogenik.

Enzim CYP2C19 mempunyai ciri-ciri senyawa netral atau basa lemah atau Amida dengan 2-3 akseptor ikatan hidrogen, biasanya senyawa penghambat pompa proton. Aktivitas farmakokinetik enzim ini dilaporkan mampu memetabolisme beberapa antidepresan, antijamur, dan antimalaria. Prediksi ADME menunjukkan bahwa CYP2C19 merupakan enzim yang tidak dapat dihambat oleh semua derivat flavonoid.<sup>7</sup>

Enzim CYP2C9 merupakan senyawa asam lemah dengan akseptor ikatan hidrogen seperti NSAID. Dalam beberapa penelitian, enzim ini dapat memetabolisme sulfonilurea seperti glibenclamide, tolbutamide, dan glimepiride. Prediksi ADME menunjukkan bahwa CYP2C9 merupakan enzim yang tidak dapat dihambat oleh semua turunan flavonoid (Listyani *et al.*, 2018).

Enzim CYP2D6 merupakan enzim yang mengkatalisis senyawa basa dengan atom nitrogen terprotonasi 4-7Å. Contoh umum adalah senyawa tumbuhan yang mengandung alkaloid dan antidepresan. Prediksi ADME menunjukkan bahwa senyawa luteolin dan quercetin mungkin merupakan penghambat enzim ini.<sup>7</sup>

## SIMPULAN

Senyawa derivat flavonoid memiliki pola interaksi residu asam amino yang sama dengan senyawa XRP yang merupakan ligan asli makromolekul target 7LAF serta memiliki prediksi ADME yang memenuhi kriteria dari Aturan Lipinski.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Srikandi ardiansyah, e. E. P., herda ariyani & hendera. Studi literatur efek penggunaan non-steroidal anti inflammatory drugs (nsaid) pada sistem gastrointestinal (literature study of the non-steroidal anti inflammatory drugs (nsaids) on the gastrointestinal system). *J. Curr. Pharm. Sci.* 5, 418–428 (2021).
2. Syahputra, E., Marai Rahmawati & Said Imran. Pengaruh Komposisi Media Tanam dan Konsentrasi Pupuk Daun Terhadap Pertumbuhan dan Hasil Tanaman Selada (*Lactuca sativa L.*). *J. Floratek* 9, 39–45 (2014).
3. Listyani, T. A. & Herowati, R. Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Farm. Indones.* 15, 123–134 (2018).
4. Chairunisa, F., Safithri, M., Andrianto, D., Kurniasih, R. & Irsal, R. A. P. Molecular Docking of Red Betel Leaf Bioactive Compounds (*Piper crocatum*) as Lipoxygenase Inhibitor. *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.* 10, 90 (2023).
5. Tsai, W. C. *et al.* Kinetic and structural investigations of novel inhibitors of human epithelial 15-lipoxygenase-2. *Bioorg. Med. Chem.* 46, 116349 (2021).
6. Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D. & Santoso, B. Docking Molekuler Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chim. Nat. Acta* 4, 16 (2016).
7. Listyani, T. A. *et al.* In silico adme and toxicity studies of derivative phthalimide compounds as non-nucleoside hiv-1 reverse transcriptase inhibitor. 3, 17–26 (2022).