

Research Article

STUDI *IN SILICO* DAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR TERHADAP AKTIVITAS TANAMAN MANGROVE (*Avicennia marina* (Forssk.) Vierh.) SEBAGAI ANTIDIABETES

ARINIL HIDAYATI¹, SISWANDONO², PRAMUDITA RIWANTI³

^{1,3}Bagian Kimia Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRACT

The research is applied to 20 compounds contained into *Avicennia marina* which is : 4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone, isorhamnetin 3-O-rutinoside, quercetin, stenocarproquinone B, avicennone C, avicennone E, avicennone F, avicennone D, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, chrysoeriol 7-O-glucoside, naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, 3-hydroxy-naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, kaempferol, 5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone, avicequinone C, 2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphtha[1,2-b]furan-4,5-dione, 4',5,7-trihydroxyflavone, luteolin 7-O-methylether, luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside, 5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone which are expected to have an effect as antidiabetics agent. It is undertaken to find out the linier or nonlinier relationship of the structure activity (QSAR), the physicochemical characters (lipophilic, electronic, dan steric) to the activity changing (rerank score). Moreover, it is also undertaken to find out which one of those 20 *Avicennia marina* compounds are predicted to possess the activity as the best antidiabetics agent by the comparison of pioglitazon. It is arranged through computerized methods through some programs such as ChemBioDraw Ultra 12.0 and ChemBio3D Ultra 12.0 from CambridgeSoft. The docking program is used to make prediction of the activity by using Molegro VirtualDocker 2011.5.0.0 from CLCBio. by using the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) in code of PDB: 2XKW. The compound of isorhamnetin 3-O-rutinoside, chrysoeriol 7-O-glucoside, and luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside are predicted to have the best antidiabetics agent if it is compared with the comparing drug pioglitazon.

Keywords : QSAR, *Avicennia marina*, antidiabetics agent, *in silico*

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan terhadap 20 senyawa yang terkandung dalam *Avicennia marina* yaitu: 4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone, isorhamnetin 3-O-rutinoside, quercetin, stenocarproquinone B, avicennone C, avicennone E, avicennone F, avicennone D, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, chrysoeriol 7-O-glucoside, naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, 3-hydroxy-naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, kaempferol, 5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone, avicequinone C, 2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphtha[1,2-b]furan-4,5-dione, 4',5,7-trihydroxyflavone, luteolin 7-O-methylether, luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside, 5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone yang diduga memiliki efek antidiabetes. Penelitian dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan linier atau nonlinier struktur aktivitas (HKSA), sifat fisika-kimia senyawa (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap perubahan aktivitas (rerank score). Selain itu, untuk mengetahui senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes paling baik dengan pembandingan pioglitazon. Penelitian dilakukan dengan bantuan program ChemBioDraw Ultra 12.0 dan ChemBio3D Ultra 12.0 dari CambridgeSoft. Program docking untuk prediksi aktivitas menggunakan Molegro Virtual Docker 2011.5.0.0 dari CLCBio dengan menggunakan peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) dengan kode PDB: 2XKW. Senyawa isorhamnetin 3-O-rutinoside, chrysoeriol 7-O-glucoside, dan senyawa luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes terbaik dibandingkan dengan obat pembandingan pioglitazon.

Kata kunci: HKSA, *Avicennia marina*, antidiabetes, *in silico*

Correspondence: Siswandono, Departemen Kimia Farmasi, Prodi Farmasi Universitas Airlangga. **Email:** siswandono@ff.unair.ac.id

PENDAHULUAN

Suatu riset mulai dari proses sintesis atau ekstraksi, penapisan farmakologi, uji preklinis sampai uji klinis, persetujuan pendaftaran dan izin edar, memakan waktu kurang lebih 10-14 tahun. Dengan waktu yang cukup lama, menjadikan biaya yang diperlukan semakin besar. Untuk itulah agar pengembangan obat baru tetap berjalan secara efektif, perlu terobosan baru dengan melakukan penelitian melalui sejumlah kecil senyawa terpilih [1].

Pengembangan senyawa obat baru perlu dilakukan dengan cara yang lebih rasional melalui pendekatan rancangan obat. Rancangan obat adalah usaha untuk mengembangkan obat yang telah ada, yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya, atas dasar penalaran sistematis dan rasional, dengan mengurangi faktor coba-coba (*trial and error*) seminimal mungkin. Tujuannya yakni mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dengan biaya yang layak secara ekonomi, efek samping yang minimal (aman digunakan), bekerja lebih selektif, masa kerja lebih lama, dan meningkatkan kenyamanan pemakaian obat [1].

Untuk mendapatkan senyawa baru sebagai calon obat yang diinginkan diperlukan HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas) sebagai pendekatan dalam menggambarkan perubahan sifat kimia fisika berupa parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Hubungan atau korelasi yang baik digunakan untuk menunjang model interaksi obat-reseptor dan meramalkan jalur sintesis obat yang menguntungkan [1].

Untuk memahami aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat dan reseptornya diperlukan bantuan

komputer dengan metode komputasi atau *in silico* [1]. Metode komputasi dapat meningkatkan kecepatan percobaan melalui prediksi yang dapat diandalkan dari struktur molekul saja dan pada akhirnya mengurangi penggunaan hewan dan reagen yang digunakan pada *in vivo* maupun *in vitro* sehingga lebih ekonomis dan dapat menekan biaya berlebih yang diperlukan [2]. Metode komputasi dengan cara *molecular docking* (penambatan molekular) dapat menentukan interaksi antara ligan dan molekul target.

Penelitian ini akan membandingkan prediksi aktivitas antidiabetes senyawa *Avicennia marina* dengan obat pembanding pioglitazon. Pemilihan obat pembanding pioglitazon berdasarkan kemiripan struktur senyawa *Avicennia marina* dengan gugus farmakofor pada obat antidiabetes yang telah ada [3,4,5].

Pada senyawa *Avicennia marina* akan dilakukan pengujian terhadap sifat fisika kimia senyawa berupa lipofilik (logP dan tPSA), elektronik (E_{tot}, E_{HOMO}, dan E_{LUMO}), dan sterik (Mw dan MR) terhadap prediksi aktivitas (*rerank score*).

Hasil yang diperoleh dapat digunakan untuk analisis statistik dengan menggunakan program IBM SPSS hingga didapatkan suatu persamaan HKSA terbaik yang dapat digunakan untuk prediksi aktivitas senyawa-senyawa dari tanaman *Avicennia marina* sebagai antidiabetes yang lebih baik.

METODE

Alat

Lenovo Intel Core i3 CPU 2.00 GHz, RAM 4,00 GB, sistem operasi Windows 8.1 Enterprise 64 bit.

Program

ChemBioDraw Ultra 12.0 2010 (CambridgeSoft), *ChemBio3D Ultra 12.0 2010* (CambridgeSoft), *Molegro Virtual Docker 2011.5.0.0* (CLCBio), *IBM SPSS Statistics* versi 22 (IBM Corp), program berbasis online berupa *RCSB PDB Protein Data Bank*.

Bahan

20 senyawa *Avicennia marina* yang diantaranya yakni : 4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone, isorhamnetin 3-O-rutinoside, quercetin, stenocarproquinone B, avicennone C, avicennone E, avicennone F, avicennone D, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, chrysoeriol 7-O-glucoside, naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, 3-hydroxy-naphtha(1,2-b)furan-4,5-dione, kaempferol, 5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone, avicequinone C, 2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphtha[1,2-b]furan-4,5-dione, 4',5,7-trihydroxyflavone, luteolin 7-O-methylether, luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside, 5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone [3,4,5,6,7,8]. Reseptor *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR γ) dengan kode PDB: 2XKW.

Prosedur Kerja

Prediksi Sifat Kimia Fisika

Sifat fisika kimia senyawa berupa lipofilik (logP dan tPSA) dan sterik (Mw dan MR) didapatkan dari program *ChemBioDraw Ultra 12.0 2010* (CambridgeSoft), sedangkan data sifat kimia fisika elektronik (Etot, E_{HOMO} dan E_{LUMO}) diperoleh melalui program *ChemBio3D Ultra 12.0 2010* (CambridgeSoft). Dua puluh senyawa *A.marina* digambar pada *ChemBioDraw Ultra 12.0 2010*, lalu untuk membuat struktur 3D disalin ke

program *ChemBio3D Ultra 12.0 2010* dan disimpan dalam mol2. agar bisa dibuka pada program *Molegro Virtual Docker 2011.5.0.0* (CLCBio).

Penambatan Molekular

Reseptor PPAR γ dengan kode PDB: 2XKW diperoleh melalui program *RCSB PDB Protein Data Bank* yang dapat diakses gratis secara online melalui situs web <https://www.rcsb.org/>. Kode tersebut mencantumkan ikatan reseptor dengan ligan obat pembanding pioglitazon.

Format mol2 yang telah tersimpan sebelumnya dibuka melalui program *Molegro Virtual Docker 2011.5.0.0*. Kemudian dilakukan penambatan molekuler dengan 20 senyawa *A.marina*. Hasil yang diperoleh berupa rerank score yaitu ukuran kekuatan penambatan antara ikatan obat dan reseptor dan dari nilai tersebut dapat diprediksi aktivitas antidiabetes dari senyawa *A.marina*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

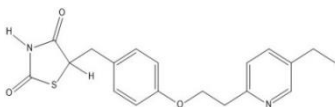
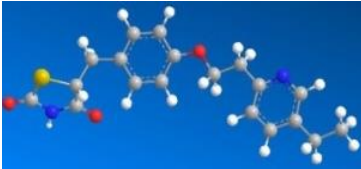
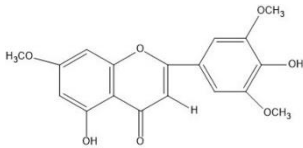
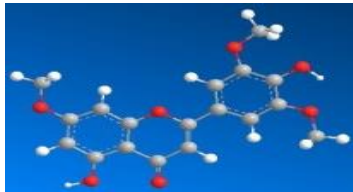
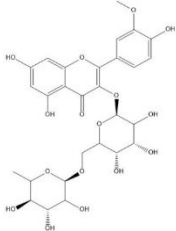
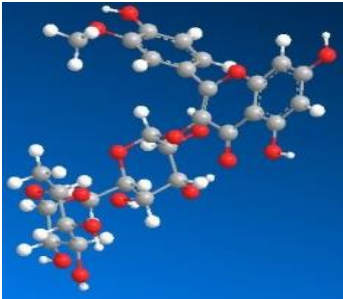
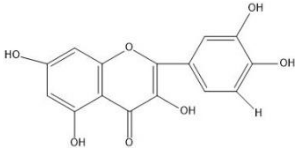
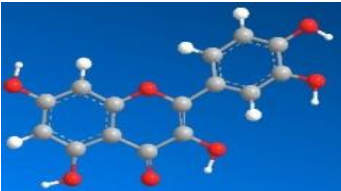
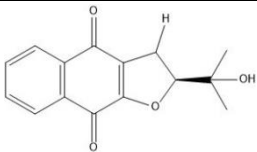
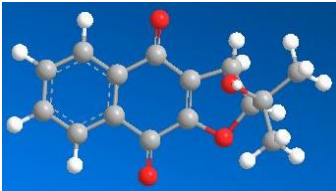
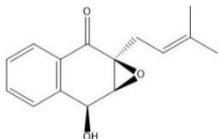
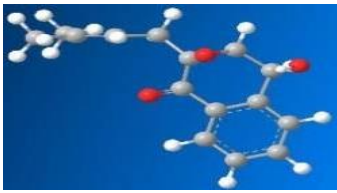
Struktur Kimia

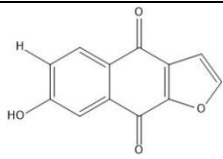
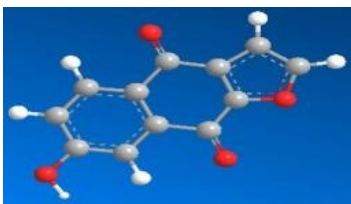
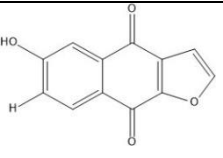
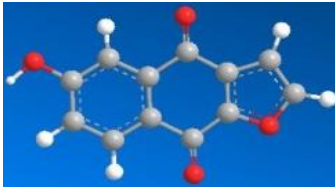
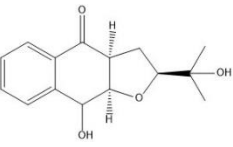
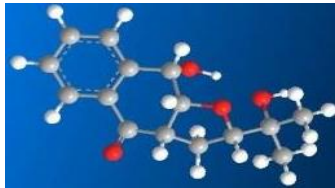
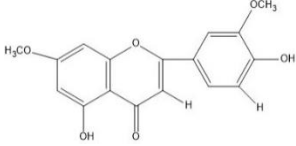
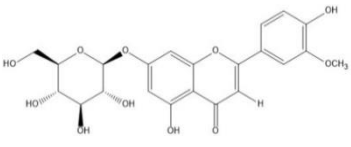
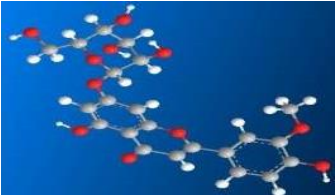
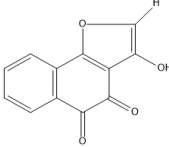
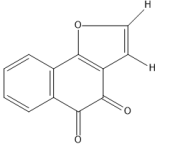
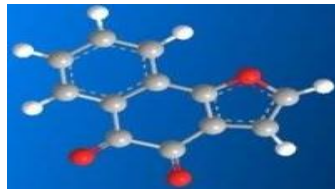
Hasil dari gambar struktur dua dimensi dan tiga dimensi dari obat pembanding pioglitazon dan 20 senyawa *A.marina* dapat dilihat pada **tabel 1**.

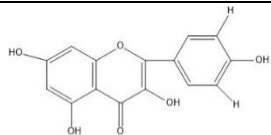
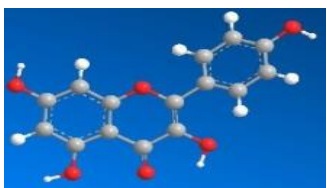
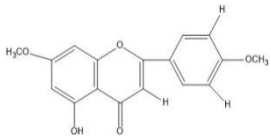
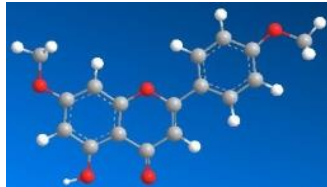
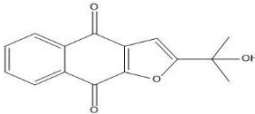
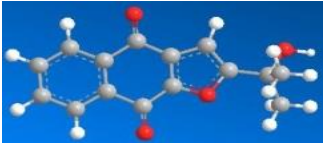
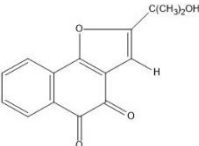
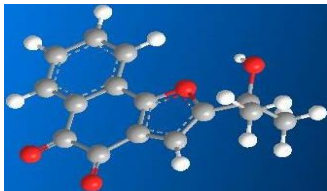
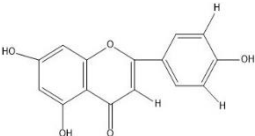
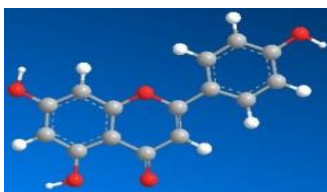
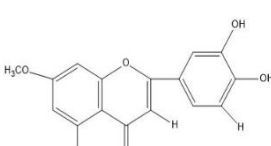
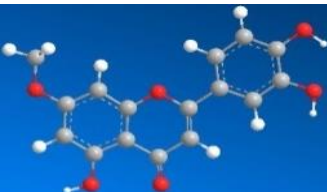
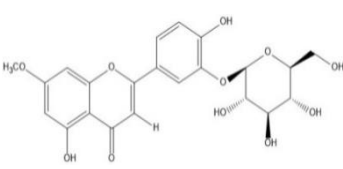
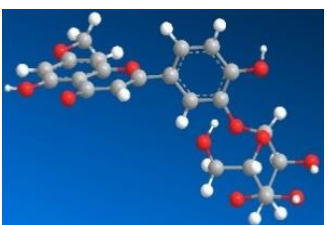
Prediksi Sifat Kimia Fisika

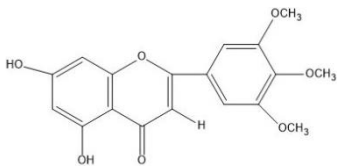
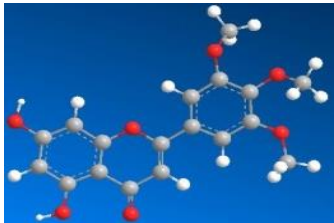
Parameter sifat kimia fisika berupa parameter hidrofobik (Log P dan tPSA), parameter elektronik (Etot, E_{HOMO}, dan E_{LUMO}) dan parameter sterik (Mw dan MR) dapat dilihat pada **tabel 2**.

Tabel 1. Struktur dua dimensi dan tiga dimensi dari obat pembanding Pioglitazon dan 20 senyawa yang terkandung dalam Tanaman *Avicennia marina*

No.	Senyawa	Gambar Struktur	
		Dua Dimensi	Tiga Dimensi
1.	Pioglitazon		
2.	4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone		
3.	Isorhamnetin 3-O-rutinoside		
4.	Quercetin		
5.	Stenocarproquinone B		
6.	Avicennone C		

7.	<i>Avicennone E</i>		
8.	<i>Avicennone D</i>		
9.	<i>Avicennone F</i>		
10.	<i>4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone</i>		
11.	<i>Chrysoeriol glucoside</i> 7-O-		
12.	<i>Naphta(1,2-b)furan-4,5-dione</i>		
13.	<i>3-hydroxy-naphta(1,2-b)furan-4,5-dione</i>		

14.	<i>Kaempferol</i>		
15.	<i>5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone</i>		
16.	<i>Avicquinone C</i>		
17.	<i>2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphta[1,2-b]furan-4,5-dione</i>		
18.	<i>4',5,7-trihydroxyflavone</i>		
19.	<i>Luteolin 7-O-methylether</i>		
20.	<i>Luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside</i>		

21.	5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone	 <chem>Oc1cc(O)cc2c(c1)oc3cc(OC)c(OC)c(OC)c3c2=O</chem>	
-----	--	--	---

Tabel 2. Parameter Sifat Kimia Fisika Pioglitazon dan 20 Senyawa yang Terkandung dalam Tanaman *Avicennia marina*.

No.	Senyawa	Parameter Hidrofobik		Parameter Elektronik			Parameter Sterik	
		Log P	tPSA	Etot	E _{HOMO}	E _{LUMO}	Mw	MR
1.	Pioglitazon	3,58	67,76	-7,91814	-10,024	-1,237	356,44	98,04
2.	4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone	1,91	94,45	74,196	-10,659	-4,240	344,32	93,44
3.	Isorhamnetin 3-O-rutinoside	-2,01	254,52	259,137	-10,057	-3,325	624,54	147,13
4.	Quercetin	0,35	127,45	53,488	-10,562	-3,800	302,24	76,51
5.	Stenocarproquinone B	-0,05	63,6	84,685	-10,885	-7,815	258,27	71,31
6.	Avicennone C	1,63	49,83	66,4613	-11,128	-4,908	244,29	70,19
7.	Avicennone E	0,65	63,6	44,7859	-10,948	-7,492	214,17	57,08
8.	Avicennone D	0,65	63,6	45,0977	-10,931	-7,466	214,17	57,08
9.	Avicennone F	0,5	66,76	87,3177	-11,120	-4,599	262,30	70,69
10.	4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone	2,04	85,22	58,5033	-11,176	-4,250	314,29	86,19
11.	Chrysoeriol 7-O-glucoside	-0,06	175,37	176,161	-10,917	-3,871	462,12	114,71
12.	Naphta(1,2-b)furan-4,5-dione	0,65	63,6	60,7159	-10,052	-7,847	214,17	57,08
13.	3-hydroxy-naphta(1,2-b)furan-4,5-dione	1,04	43,37	70,3987	-10,142	-7,956	198,17	55,27
14.	Kaempferol	0,74	107,22	56,6543	-10,680	-3,760	286,24	74,7
15.	5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone	2,43	64,99	61,6305	-11,389	-4,255	298,29	84,38
16.	Avicequinone C	1,05	63,6	73,3816	-10,928	-7,629	256,25	70,82
17.	2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphta[1,2-b]furan-4,5-dione	1,05	63,6	81,3434	-10,129	-7,951	256,25	70,82
18.	4',5,7-trihydroxyflavone	1,9	86,99	33,9852	-11,396	-4,242	270,24	73,51
19.	Luteolin 7-O-methylether	1,78	96,22	44,5411	-11,322	-4,248	300,26	80,76
20.	Luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside	-0,06	175,37	168,753	-10,935	-3,172	462,40	114,71
21.	5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone	1,91	94,95	80,4209	-10,853	-3,993	344,32	93,44

Prediksi Aktivitas

Perolehan hasil *rerank score* obat pembanding pioglitazon dan 20 senyawa *Avicennia marina* yang diduga memiliki efek antidiabetes dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Parameter aktivitas (*rerank score*) Pioglitazon dan 20 Senyawa yang terkandung dalam tanaman *Avicennia marina*.

No.	Senyawa	Rerank Score
1.	Pioglitazon	-108,472
2.	4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone	-94,8288
3.	Isorhamnetin 3-O-rutinoside	-133,028
4.	Quercetin	-79,5409
5.	Stenocarproquinone B	-71,7877
6.	Avicennone C	-82,5879
7.	Avicennone E	-70,6362
8.	Avicennone D	-72,6635
9.	Avicennone F	-77,1234
10.	4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone	-85,4955
11.	Chrysoeriol 7-O-glucoside	-116,568
12.	Naphta(1,2-b)furan-4,5-dione	-74,667
13.	3-hydroxy-naphta(1,2-b)furan-4,5-dione	-71,401
14.	Kaempferol	-80,8615
15.	5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone	-88,9672
16.	Avicquinone C	-80,5129
17.	2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphta[1,2-b]furan-4,5-dione	-80,9499
18.	4',5,7-trihydroxyflavone	-82,7419
19.	Luteolin 7-O-methylether	-89,3458
20.	Luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside	-114,162
21.	5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone	-98,5516

Berdasarkan tabel di atas, dapat diketahui bahwa terdapat 3 (tiga) senyawa *Avicennia marina* yang memiliki nilai *rerank score* lebih rendah dari obat pembanding Pioglitazon (*rerank score*: -108,472) yaitu: *isorhamnetin 3-O-rutinoside* (*rerank score*: -133,028), *chrysoeriol 7-*

O-glucoside (*rerank score*: -116,568), dan *luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside* (*rerank score*: -114,162). Senyawa dengan *rerank score* yang paling rendah menunjukkan interaksi obat-reseptor yang paling stabil, dan diprediksi mempunyai aktivitas biologis yang paling tinggi.

Respon biologis merupakan akibat interaksi molekul obat dengan gugus fungsi molekul reseptor [1]. Ketiga senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang lebih baik daripada obat pembanding pioglitazon

Ikatan Pioglitazon dan 20 Senyawa *Avicennia marina* dengan Asam Amino Reseptor

Ikatan obat dengan asam amino reseptor berupa ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, dan ikatan sterik. Hasil ikatan antara senyawa yang terkandung dalam tanaman *Avicennia marina* dengan reseptor dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Ikatan antara senyawa dalam tanaman *Avicennia marina* dengan reseptor

No	Senyawa	Ikatan Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Sterik
1.	<i>Pioglitazon</i>		Ile 326
2.	<i>4',5-dihydroxy-3',5',7-trimethoxyflavone</i>	Cys 285 Ile 281 Glu 343 Glu 291	Cys 285 Ile 281 Arg 288 Glu 343 Ser 342 Glu 291
3.	<i>Isorhamnetin 3-O-rutinoside</i>	Ile 326 Ser 289 Cys 285 Ile 281 Glu 343 Leu 228 Glu 295 Arg 288	Ser 289 Ile 326 Leu 330 Leu 333 Ala 292 Arg 288 Glu 295 Leu 228 Met 329 Cys 285 Ile 281 Ile 341 Ser 342 Glu 343
4.	<i>Quercetin</i>	Ser 289 Met 329	Ser 289 Ile 326 Arg 288 Met 329 Leu 228
5.	<i>Stenocarproquinone B</i>	Glu 295 Arg 288	Glu 295 Ile 326 Arg 288 Leu 333 Leu 330 Phe 226 Ala 292

6.	<i>Avicennone C</i>	Glu 295	Ile 326 Ala 292 Arg 288 Glu 295 Leu 228 Phe 226
7.	<i>Avicennone E</i>	Cys 285 Ser 289 Ile 326	Ser 289 Ile 326 Cys 285 Leu 333
8.	<i>Avicennone D</i>	Glu 343 Gly 284	Glu 343 Gly 284
9.	<i>Avicennone F</i>	Arg 288	Ala 292 Arg 288 Leu 330
10.	<i>4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone</i>	Ile 281 Arg 288 Glu 343 Cys 285	Ile 281 Arg 288 Glu 343 Cys 285 Ser 342
11.	<i>Chrysoeriol 7-O-glucoside</i>	Leu 228 Ser 289 Gly 284 Cys 285 Ser 342 Ile 281	Met 329 Leu 228 Cys 285 Ser 289 Ser 342 Ile 281 Arg 288 Gly 284 Ile 341 Ile 326
12.	<i>Naphta(1,2-b)furan-4,5-dione</i>	Leu 340 Arg 288 Glu 343	Leu 340 Arg 288 Glu 343
13.	<i>3-hydroxy-naphta(1,2-b)furan-4,5-dione</i>		Ala 292 Ile 326 Leu 333 Arg 288 Phe 226
14.	<i>Kaempferol</i>	Leu 340 Ile 281 Glu 291	Leu 340 Ile 281 Glu 291 Arg 288 Glu 343
15.	<i>5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone</i>	Cys 285 Ser 289	Cys 285 Ser 289 Ile 326 Leu 333 Leu 228 Met 329
16.	<i>Avicequinone C</i>	Gly 284 Ser 342	Arg 288 Ser 342 Glu 343 Leu 228 Gly 284

17.	<i>2-[2'-(2'-hydroxy)propyl]-naphta[1,2-b]furan-4,5-dione</i>	Cys 285 Ser 289 Arg 288	Cys 285 Ser 289 Glu 295 Arg 288 Met 329 Ala 292 Ile 326
18.	<i>4',5,7-trihydroxyflavone</i>	Arg 280 Glu 259 Ser 342	Ser 289 Ile 281 Arg 280 Glu 259
19.	<i>Luteolin 7-O-methylether</i>	Cys 285 Glu 343 Glu 291	Cys 285 Arg 288 Glu 343 Glu 291
20.	<i>Luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside</i>	Cys 285 Ser 342 Glu 343 Leu 340 Ile 281 Arg 288 Glu 291	Ile 281 Leu 340 Cys 285 Val 339 Phe 287 Glu 291 Glu 343 Ser 342 Arg 288
21.	<i>5,7-dihydroxy-3',4',5'-trimethoxyflavone</i>	Ser 289 Cys 285	Ser 289 Cys 285 Ile 326 Arg 288 Ile 296 Phe 226 Met 329

Berdasarkan tabel di atas terdapat 3 (tiga) senyawa *Avicennia marina* yang memiliki jumlah ikatan paling banyak di antara senyawa lainnya yakni: *isorhamnetin 3-O-rutinoside* (total 22 ikatan yang terdiri dari 7 ikatan hidrogen dan 14 ikatan sterik), *chrysoeriol 7-O-glucoside* (total 16 ikatan yang terdiri dari 6 ikatan hidrogen dan 10 ikatan sterik), dan *luteolin 7-O-methylether 3'-O-beta-D-glucoside* (total 16 ikatan yang terdiri dari 7 ikatan hidrogen dan 9 ikatan sterik). Ikatan hidrogen, elektrostatik, dan sterik terlibat dalam interaksi obat reseptor. Interaksi molekul obat dengan gugus fungsi molekul reseptor dapat mengakibatkan suatu respon biologis [1].

Sehingga semakin banyak ikatan obat reseptor yang terjadi maka, dapat diprediksi bahwa aktivitas semakin meningkat.

Analisis Regresi

Hasil regresi yang diperoleh berupa persamaan HKSA berdasarkan satu hingga tiga parameter. Persamaan HKSA terbaik dipilih dari setiap parameter tersebut dengan kriteria memiliki nilai signifikansi terendah (sig. < 0,05), koefisien korelasi (R) mendekati 1, nilai F terbesar, dan nilai *standard error* (SE) terendah. Berdasarkan persamaan HKSA terbaik tiap parameter dapat dipilih kembali persamaan HKSA yang paling baik

dari ketiganya dengan kriteria pemilihan yang sama seperti sebelumnya. Persamaan HKSA terbaik untuk satu parameter yaitu: *Rerank Score* = $-0,558 \text{ MR} - 41,085$ (N = 21; R = 0,928; SE = 5,2045760; F = 118,265; Sig. = 0,000). Persamaan HKSA terbaik untuk dua parameter yaitu: *Rerank Score* = $0,857 \text{ LogP}^2 - 6,662 \text{ LogP} - 0,158 \text{ Mw} - 33,082$ (N = 21; R = 0,968; SE = 3,6998497; F = 84,873; Sig. = 0,000). Persamaan HKSA terbaik untuk tiga parameter yaitu: *Rerank Score* = $1,336 \text{ LogP}^2 - 8,047 \text{ LogP} - 3,373 \text{ E}_{\text{HOMO}} - 0,165 \text{ Mw} - 66,839$ (N = 21; R = 0,973; SE = 3,5281852; F = 70,673; Sig. = 0,000). Persamaan HKSA tiga parameter menjadi persamaan terbaik diantara ketiganya. Persamaan menyatakan bahwa terdapat hubungan non linier yang bermakna antara struktur, sifat kimia fisika (hidrofobik, elektronik, dan sterik) dari 20 kandungan senyawa *Avicennia marina* terhadap aktivitas (*rerank score*). Parameter hidrofobik > elektronik > sterik.

KESIMPULAN

1. Terdapat hubungan non linier antara struktur, sifat fisika-kimia senyawa yakni hidrofobik, elektronik, dan sterik dari 20 kandungan senyawa *Avicennia marina* terhadap aktivitas (*rerank score*), yang dapat dinyatakan melalui persamaan HKSA terbaik sebagai berikut:
Rerank Score = $1,336 \text{ LogP}^2 - 8,047 \text{ LogP} - 3,373 \text{ E}_{\text{HOMO}} - 0,165 \text{ Mw} - 66,839$ (N = 21; R = 0,973; SE = 3,5281852; F = 70,673; Sig. = 0,000).
2. Terdapat 3 senyawa yang terkandung dalam *Avicennia marina* yang diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes terbaik dibandingkan dengan obat pembanding pioglitazon yaitu:

senyawa *isorhamnetin* *3-O-rutinoside*,
chrysoeriol *7-O-glucoside*, dan senyawa
luteolin *7-O-methylether* *3'-O-beta-D-glucoside*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Siswandono, M.S Apt ; Pramudita Riwanti, M.Farm., Apt; dan Yuli Ainun Najih, S.H., M.Farm., Apt .atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikanselama penelitian.

PENDANAAN

Penelitian ini didanai oleh dana pribadi peneliti.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siswandono ed., 2016. *Kimia Medisinal I Ed. 2*. Airlangga University Press. Surabaya.
2. Ekins, S., Mestres, J., Testa, B., 2007. *Review In Silico Pharmacology For Drug Discovery: Applications To Targets And Beyond*. British Journal of Pharmacology, 152: 21–37.
3. Aljaghtmi, O.H., Heba, H.M., Abu Zeid, I.M., 2017. *Antihyperglycemic Properties of Mangrove Plants (Rhizophora mucronata and Avicennia marina) : An Overview*. Advances in Biological Research, 11 (4): 161-70.
4. Das, Swagat K., Samantaray, Dibyajyoti, Patra, Jayanta K., Samanta, Luna, Thatoi, Hrudayanath, 2016. *Antidiabetic Potential Of Mangrove Plants: A Review*. Frontiers in Life Science, 9(1): 75–88.
5. Hardoko H, Nafi' ah B, Sasmito BB, Halim Y.

2019. Antidiabetic activity of herbal green tea extract from white mangrove (*Avicennia marina*) leaves towards blood glucose level of

diabetic wistar rats (*Rattus novergicus*).
International Journal of Food Studies, 8(2): 43-