

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Faktor yang penting dalam patogenesis berbagai penyakit kronis adalah stress oksidatif (Kanwar et al. 2009). Stress oksidatif dapat terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh (Puspitasari et al. 2016). Sejumlah gangguan kronis pada manusia seperti kanker, diabetes, alzheimer, neu-rodenerative, kardiovaskular, paru-paru, hati, ginjal, dan radang usus dapat disebabkan karena stress oksidatif yang diinduksi oleh genaris *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Witaicenis et al. 2014). ROS juga bertanggungjawab atas peristiwa penuaan yang terjadi pada manusia (Chiavaroli et al. 2011).

Tubuh memiliki mekanisme pertahanan normal yang disediakan oleh metabolit sekunder yang disebut dengan antioksidan sehingga mampu menetralkan ROS ini. Senyawa antioksidan dapat efek berbahaya yang disebabkan oleh ROS dan dapat mencegah penyakit kronis yang disebabkan oleh stress oksidatif. Antioksidan dapat didefinisikan sebagai zat yang dapat menunda atau menghambat kerusakan oksidatif pada suatu molekul (Yamagishi and Matsui 2011). Aktivitas antioksidan mampu menangkap dan menetralkan spesies radikal bebas, menghambat produksi spesies reaktif, regulasi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase dan glutathion peroksidase, menangkalkan glutathion, dan mencegah kerusakan lipid, protein dan asam nukleat (Finley et al. 2011).

Senyawa yang memiliki sifat antioksidan tersebar luas di berbagai bagian tumbuhan seperti akar, kulit batang, daun, bunga, buah dan biji (Friedman et al. 2017) dan (Li et al. 2017). Golongan senyawa fenolik baik alami maupun secara sintesis memiliki aktivitas antioksidan yang sangat menjanjikan (Alrawaiq 2014). Senyawa fenolik mengandung gugus hidroksi sehingga mampu menangkap radikal bebas dengan mekanisme penangkapan radikal bebas melalui *Hydrogen Atom Transfer (HAT)* (A. Wang et al. 2018). Senyawa flavonoid banyak mengandung gugus hidroksi sehingga dapat mentransfer atom hidrogen untuk mengikat radikal bebas lebih banyak.

Salah satu senyawa flavonoid yang mengandung antioksidan yang tinggi adalah senyawa katekin dan turunannya (Ruengdech and Siripatrawan 2022). Selain antioksidan, senyawa katekin dan turunannya memiliki bioaktivitas antitumor (How et al. 2014), antibakteri (MABE et al. 2002), anti infeksi (Steinmann et al. 2013), antifungi (Park et al. 2006), antivirus (Song, Lee, and Seong 2005) dan bersifat sitotoksik (Xu, Gao, and Granato 2021).

Pada penelitian sebelumnya Whang dan kawan kawan juga mempelajari pengaruh substiuen $N(CH_3)_2$ dan CF_3 terhadap aktivitas antioksidan katekin menggunakan metode DFT (Density Functional Theory). Penemuannya menghasilkan bahwa dengan memasukkan gugus $N(CH_3)_2$ dalam struktur katekin dapat meningkatkan aktivitas antioksidannya (L. Wang et al. 2021).

Docking moleculer merupakan salah satu metode dari bagian *study in sillico* yang dipergunakan untuk mendapatkan pengertian yang lebih baik terhadap mekanisme kerja suatu senyawa kimia atau makromolekul seperti protein dalam skala molekuler sehingga dimungkinkan untuk mendesain obat berbasis struktur menggunakan *software* untuk memprediksi konformasi kompleks protein-ligan dan untuk memahami interaksi molekul antara molekul-molekul tersebut (Seeliger, Groot, and Pymol 2010). *Docking moleculer* digunakan untuk memprediksi kekuatan interaksi antara molekul antioksidan dengan protein sel kanker.

Pada penelitian ini dilakukan analisis sifat antioksidan dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode perhitungan DFT (*Density Fungtional Thory*). Modifikasi senyawa katekin bertujuan untuk mengetahui senyawa yang memberikan efek antioksidan yang lebih baik dibandingkan ketekin secara teoritis. Substituen yang ditambahkan bersifat penarik elektron dan pendorong elektron. Analisis toksisitas dan skor obat juga dilakukan terhadap katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer* untuk mengetahui potensinya sebagai bahan dasar obat di masa yang akan datang. Untuk mengetahui interaksi antara senyawa dengan protein sel kanker (PDB: 5KYK) dilakukan analisis *docking moleculer* menggunakan perangkat lunak MOE (*Molecular Operating Environment*). Protein sel 5KYK ini merupakan struktur Kristal protein kinase manusia yang berperan

dalam proses pengaturan seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi dan kematian sel. Protein ini terlibat dalam jalur persinyalan yang mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana mekanisme dan aktivitas antioksidan dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode DFT.
2. Bagaimana toksisitas dan skor obat dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*?
3. Bagaimana interaksi katekin sel protein 5KYK?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis mekanisme dan aktivitas antioksidan dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode DFT.
2. Menganalisis toksisitas dan skor obat dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*?
3. Menentukan interaksi katekin dengan sel protein 5KYK

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sifat antioksidan dan toksisitas, skor obat dan reaktivitas terhadap sel kanker dari senyawa katekin dan katekin termodifikasi secara teoritis sehingga dapat diaplikasikan sebagai kandidat obat dikemudian hari.