

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

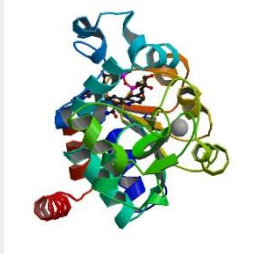
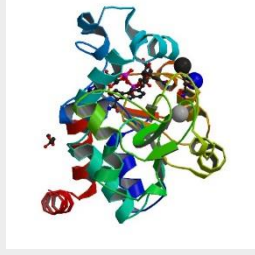
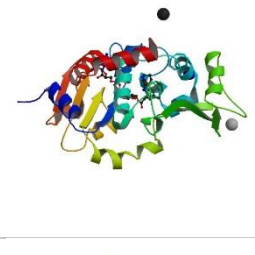
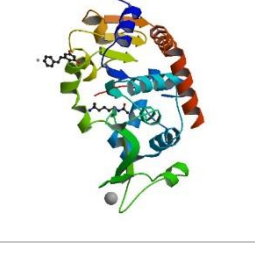
Penambatan molekul (*molecular docking*) merupakan penelitian dengan metode komputasi yang bertujuan untuk mendeteksi interaksi suatu ligan dengan suatu reseptor. Hasil dari penambatan molekul ini adalah berupa skor penambatan dan hasil visualisasi secara *virtual* 3D. Skor penambatan yang dianggap baik adalah skor yang nilainya lebih kecil, karena menggambarkan senyawa yang diuji secara penambatan molekul tersebut akan melekat dengan sangat baik dengan reseptornya dan tidak membutuhkan banyak energi untuk berikatan. Setelah didapatkan skor penambatan yang baik, dilakukan visualisasi dengan menggunakan aplikasi VMD. Aplikasi VMD akan menunjukkan bentuk ikatan dari suatu senyawa dengan reseptornya secara 3D. Aplikasi VMD juga dapat digunakan untuk mendeteksi bentuk ikatan dan jarak dari struktur yang diuji dengan reseptornya.

1. Proses Seleksi Protein Target

Sebelum dilakukan uji penambatan molekul pada senyawa *marker*, dilakukan seleksi protein yang akan digunakan sebagai reseptor. Protein yang digunakan berupa berkas (*file*) dalam format “.*pdb*”. Berkas protein diunduh pada situs www.rcsb.org. Pada penelitian ini protein yang diunduh adalah beberapa protein *Sirtuin* dengan kode protein yang bervariasi, dan didapatkan 17 jenis protein *Sirtuin-3*. Contoh protein *Sirtuin-3* dapat dilihat pada Tabel 3. Dalam Tabel 3, terdapat 4 contoh protein *Sirtuin-3* dengan kode pencarian pada *protein data bank*, ligan asli dan nilai RMSD nya. Tujuan dilakukannya seleksi protein adalah untuk mendapatkan protein target yang paling baik untuk

dijadikan sebagai reseptor penambatan molekul berdasarkan hasil dari validasi, agar hasil dari penambatan molekul lebih optimal dan dapat dianggap valid. Validasi protein dilakukan dengan cara perhitungan nilai RMSD dengan menggunakan aplikasi YASARA.

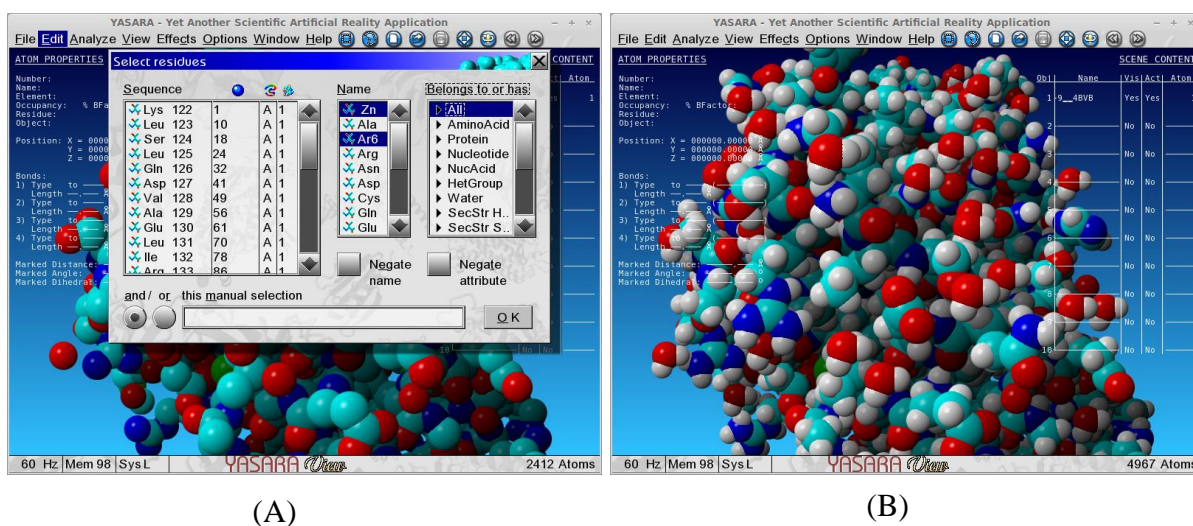
Tabel 3. Kode dan Struktur Protein *Sirtuin-3*

Kode Protein	Ligan Asli	Struktur	RMSD
4BVB	OCZ ((1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide)		0.2170 Å
4BV3	OCZ ((1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide)		0.2370 Å
4BVH	OCZ ((1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide)		1.8826 Å
4C78	BVB (C ₁₄ H ₁₁ BrO ₂ 5-[(E)-2-(4-bromophenyl)ethenyl]benzene-1,3-diol)		4.7674 Å

Protein dengan ligan asli OCZ ((1*S*)-6-*Chloro*-2,3,4,9-*Tetrahydro*-1*H*-*Carbazole*-1-*Carboxamide*) menunjukkan nilai RMSD kurang dari 2.00 Å, sedangkan protein *Sirtuin-3* dengan ligan asli BVB ($C_{14}H_{11}BrO_2$ 5-[(*E*)-2-(4-*bromophenyl*)ethenyl] *benzene*-1,3-*diol*) menunjukkan nilai *RMSD* lebih besar dari 2.00 Å

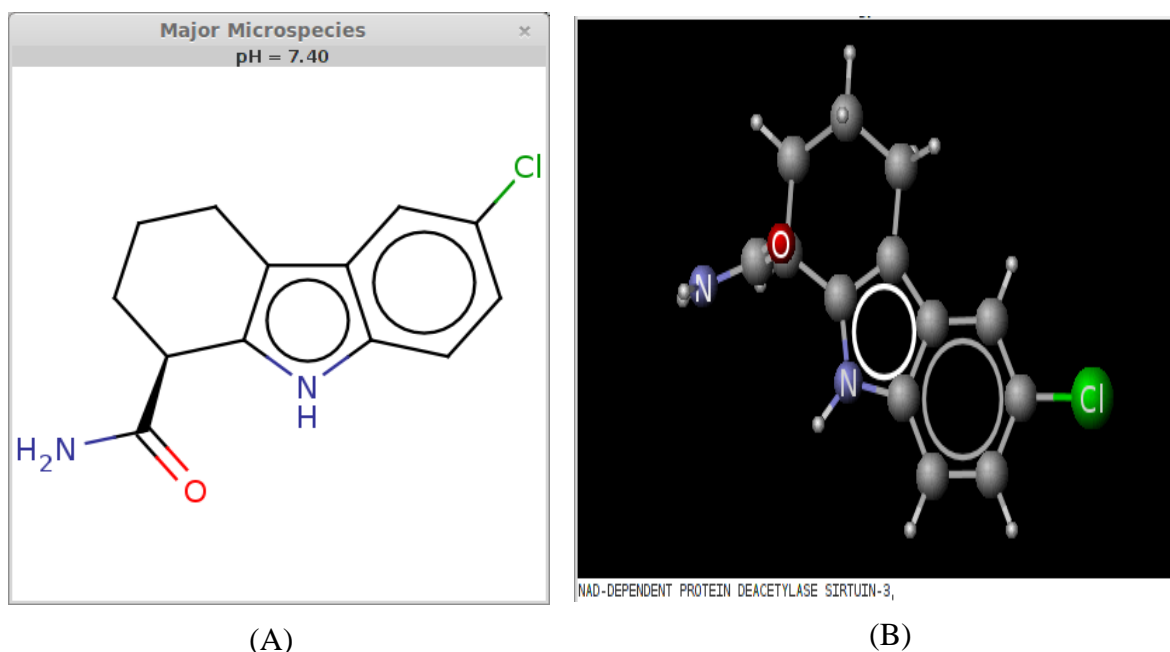
2. Preparasi Protein dan Ligan Asli (*Native Ligand*)

Setelah berkas protein diunduh, dilakukan preparasi berkas protein dengan menggunakan aplikasi YASARA. Tahap ini merupakan tahap awal untuk melakukan penambatan molekul. Pada umumnya terdapat banyak molekul dengan komponen residu yang sama pada berkas protein, sehingga beberapa molekul yang terdapat pada berkas protein dihapus dan diambil 1 molekul saja. Setelah itu residu yang dianggap sebagai residu pengganggu (senyawa air dan senyawa detergen) dan senyawa ligan asli dihapus, tujuannya untuk menghindari kemungkinan ligan yang akan diuji melekat pada senyawa pengganggu tersebut seperti pada Gambar 11 (A).



Gambar 11. (A). Penghapusan Residu Pengganggu (B). Penambahan Atom Hidrogen

Kemudian dilakukan optimasi protein dengan cara penambahan atom hidrogen pada seluruh komponen protein seperti pada Gambar 11 (B) untuk mendapatkan skor penambatan yang lebih optimal. Berkas protein disimpan dalam format “*protein.mol2*” agar dapat dijalankan dengan menggunakan aplikasi PLANTS.



Gambar 12. (A). Ligan OCZ 2D (B). Ligan OCZ 3D

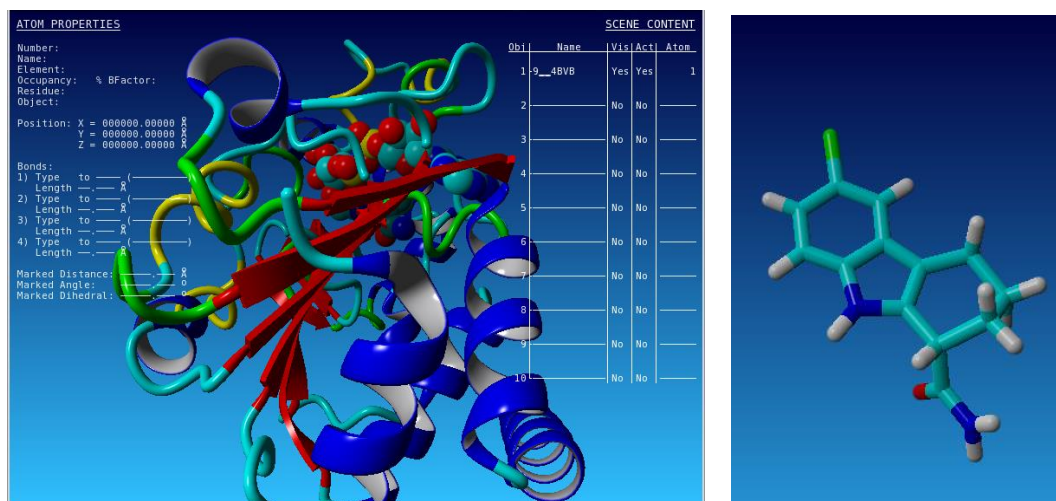
Senyawa ligan asli diambil dari berkas protein dengan menggunakan aplikasi YASARA dengan cara menghapus seluruh komponen protein dan menyisakan senyawa ligan aslinya, dan dilakukan penambahan atom hidrogen pada senyawa ligan asli untuk optimasi. Senyawa ligan asli disimpan dengan format “*ref_ligand.mol2*”. Senyawa ligan asli dikonversi menjadi berkas ligan dengan menggunakan aplikasi *Marvin sketch* seperti pada Gambar 12 (A) dan dikonversi lagi menjadi bentuk konformasi seperti pada Gambar 12 (B),

kemudian disimpan dengan format *ligand.mol2*. Senyawa ligan asli berfungsi sebagai pembanding dan syarat untuk melakukan validasi nilai RMSD.

3. Validasi Protein Uji

Validasi adalah suatu tahapan untuk memperoleh gambaran apakah metode atau model yang digunakan dalam suatu penelitian telah sesuai. Dalam metode penambatan molekul, validasi dilakukan dengan cara perhitungan nilai RMSD. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah parameter yang umumnya digunakan untuk menilai tingkat kesalahan atau linieritas dari sebuah senyawa yang akan diuji dengan suatu senyawa yang dijadikan sebagai standar. Semakin kecil nilai RMSD, maka dianggap tingkat kesalahannya lebih sedikit. Sehingga nilai $\text{RMSD} < 2.00 \text{ \AA}$ dianggap nilai standar pengukuran validasi.

Setelah dilakukan validasi RMSD pada beberapa macam protein sirtuin-3 yang sudah diunduh pada situs protein data bank, didapatkan protein dengan nilai RMSD yang valid (kurang dari 2.00 \AA), yaitu protein dengan kode 4BVB {Gambar 13 (A)}. Protein 4BVB merupakan protein sirtuin-3 dalam bentuk yang stabil yang terdiri dari dua domain, yaitu domain besar dan domain kecil yang mengikat atom-atom *zinc* (*Zn*) dan memiliki sebuah ligan asli dengan kode OCZ atau dalam nama IUPAC-nya adalah *(1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide* {Gambar 13 (B)}.



(A)

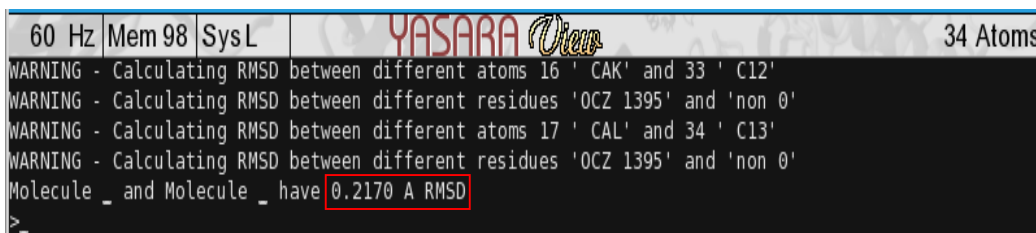
(B)

Gambar 13. (A). Protein 4BVB (B). Ligan Asli Protein 4BVB

Nilai RMSD protein 4BVB dikatakan valid karena setelah dilakukan proses penambatan molekul dengan menggunakan aplikasi PLANTS dan validasi dengan menggunakan aplikasi YASARA didapatkan skor yang baik dan nilai RMSD kurang dari 2.00 Å.

Untuk mengukur nilai RMSD dari suatu protein, sebelumnya harus dilakukan uji penambatan molekul dengan menggunakan ligan asli dari protein yang akan digunakan, dan akan dihasilkan skor penambatan ligan asli dari protein tersebut. Skor penambatan ligan asli protein 4BVB yang paling baik ada pada *entry* 6 dengan nilai -90.7912. Berkas ligan dengan skor paling baik kemudian digunakan untuk uji nilai RMSD dengan menggunakan aplikasi YASARA dan didapatkan nilai RMSD 0.2179 Å (Gambar 14), sehingga nilai RMSD dianggap valid dan protein 4BVB dapat digunakan sebagai media untuk uji penambatan molekul dengan menggunakan senyawa *marker* tumbuhan obat

khas Indonesia yang sudah dikumpulkan dari Farmakope Herbal Indonesia (FHI).



```

60 Hz Mem 98 SysL YASARA View 34 Atoms
WARNING - Calculating RMSD between different atoms 16 'CAK' and 33 'C12'
WARNING - Calculating RMSD between different residues 'OCZ 1395' and 'non 0'
WARNING - Calculating RMSD between different atoms 17 'CAL' and 34 'C13'
WARNING - Calculating RMSD between different residues 'OCZ 1395' and 'non 0'
Molecule _ and Molecule _ have 0.2170 Å RMSD

```

Gambar 14. Nilai RMSD Protein 4BVB

4. Preparasi Ligan Uji

Preparasi ligan uji dilakukan dengan cara menggambarkan struktur ligan (senyawa *marker*) yang akan diuji dengan menggunakan aplikasi *ChemDraw*. Jumlah senyawa *marker* yang didapatkan dari Farmakope Herbal Indonesia (FHI) edisi 2008 dan 2011 sebanyak 63 senyawa. Senyawa *marker* ini dipilih dari tumbuhan yang mudah ditemukan di seluruh wilayah Indonesia dan lazim digunakan sebagai bahan baku obat tradisional. Kemudian senyawa yang sudah digambar dibuka dengan menggunakan aplikasi *Marvin Sketch*. Senyawa yang akan diuji dikondisikan pada pH 7.4 agar sesuai dengan pH darah pada manusia dan kemudian dikonversi dalam bentuk konformasi. Konformasi yang dibuat untuk uji penambatan molekul adalah 10 konformasi dengan energi yang bervariasi. Perbedaan energi dari masing-masing konformasi terjadi karena perubahan rotasi atom secara acak dan membentuk formasi ligan yang paling optimal dengan jumlah energi terbaik. Setelah itu berkas ligan disimpan dengan format “*ligand.mol2*”.

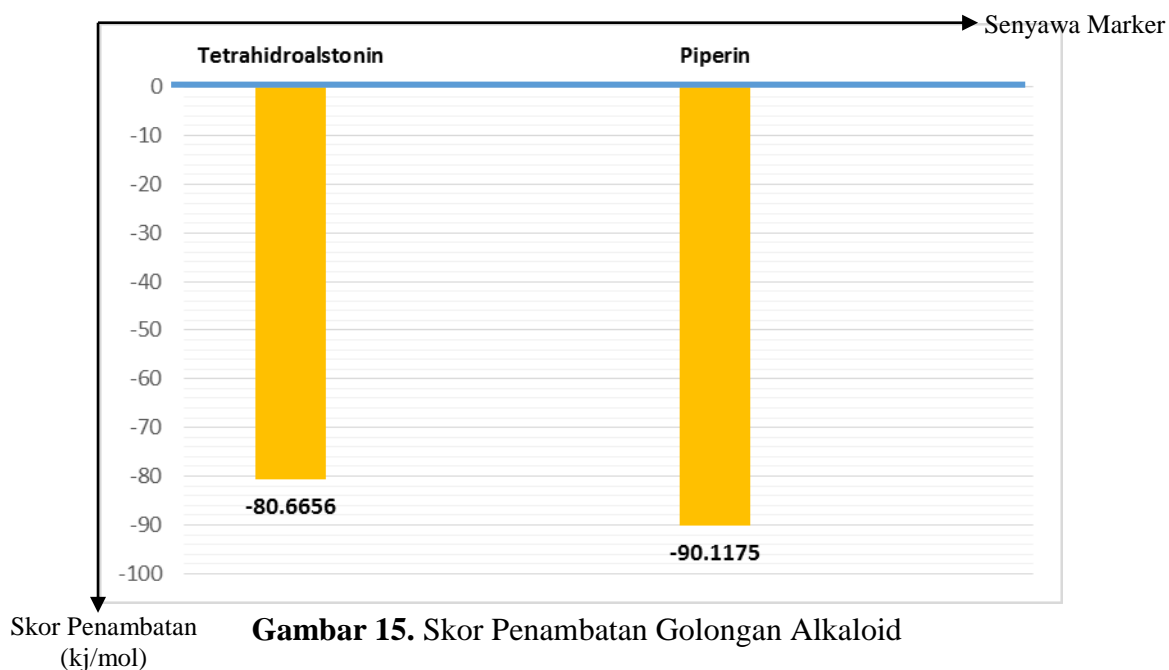
5. Penambatan Molekul Senyawa *Marker*

Senyawa *marker* yang diuji secara garis besar terdiri dari 4 macam golongan senyawa *marker*, yaitu flavonoid, terpenoid, fenolik dan alkaloid. Jumlah senyawa *marker* yang didapat dari Farmakope Herbal Indonesia adalah 63 senyawa seperti yang diperlihatkan pada lampiran 5. Masing-masing senyawa uji dioptimasi menggunakan aplikasi *Marvin Sketch* sehingga didapatkan 10 bentuk konformasi dari masing-masing senyawa *marker* dalam bentuk terbaiknya.

a. Golongan Alkaloid

Dari 63 senyawa *marker* yang ada pada farmakope herbal Indonesia, ditemukan 2 jenis senyawa golongan alkaloid yaitu Piperin dari tanaman *Piperis retrifractum* (cabe jawa) dan Tetrahidroalstonin dari tanaman *Alstonia scholaridis* (pule). Gambar 15 menunjukkan skor penambatan senyawa *marker* golongan alkaloid. Skor penambatan terbaik yang didapatkan dari kedua senyawa golongan alkaloid tersebut adalah -90.1175, yaitu pada senyawa piperin.

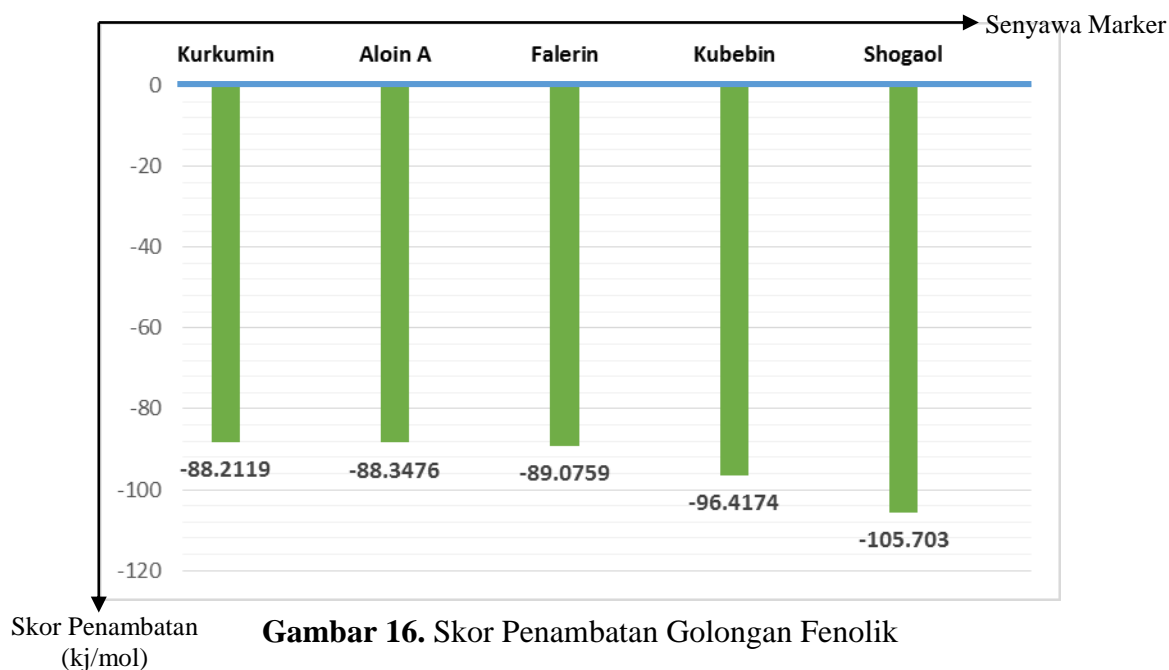
Skor penambatan yang dihasilkan senyawa piperin dianggap baik, karena menunjukkan nilai yang tidak jauh berbeda dengan skor penambatan ligan asli protein 4BVB. Sehingga dari hasil penambatan, dapat diperkirakan Piperin berpotensi sebagai senyawa anti kanker yang bekerja dengan cara aktivasi protein *Sirtuin-3*.



Dari penelitian yang dilakukan oleh Khurana (2014), Piperin terbukti memiliki aktivitas sebagai agen yang bersifat antiproliferatif terhadap sel SCC4, yaitu sel penyebab kanker pada kanker otak dan leher. Piperin juga terbukti dapat menginduksi apoptosis gen *marker* (BAD dan Tp53) dan menurunkan regulasi anti-apoptosis gen *marker* BCL2.

b. Golongan Fenolik

Jumlah senyawa golongan fenolik yang ditemukan dalam farmakope herbal Indonesia adalah 9 jenis senyawa. Pada Gambar 16 disajikan skor penambatan dari 5 senyawa terbaik golongan fenolik untuk mewakili senyawa golongan fenolik. Skor penambatan yang paling baik pada golongan fenolik adalah senyawa Shogaol pada tumbuhan *Zingiber officinalis* (jahe), yaitu -105.703.

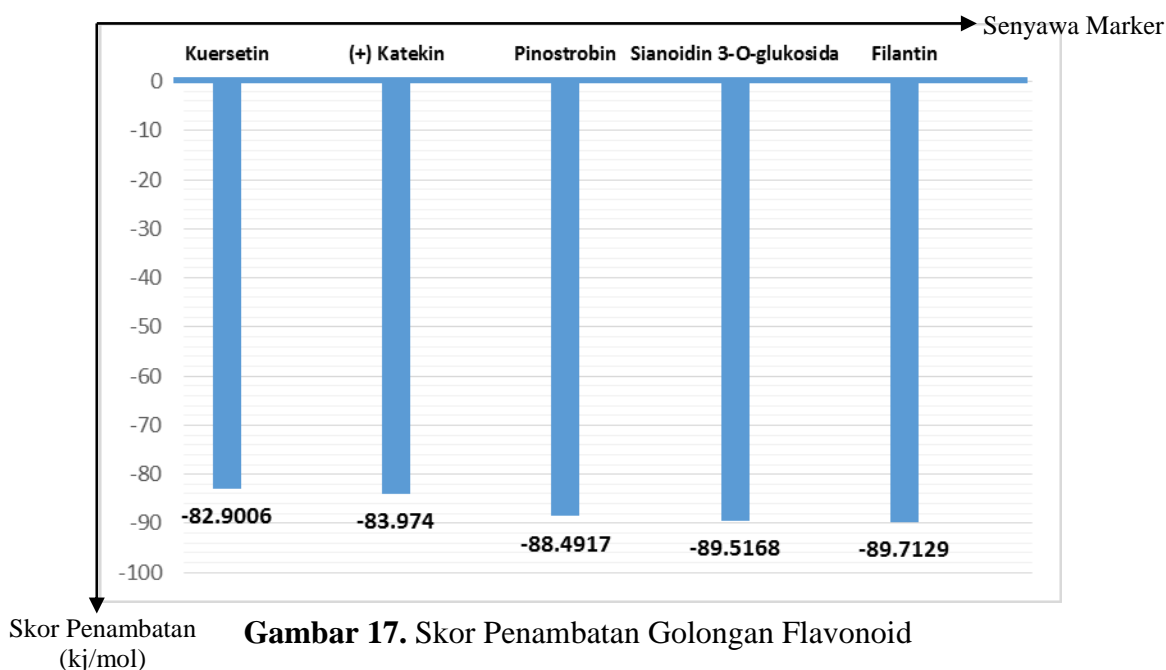


Gambar 16. Skor Penambatan Golongan Fenolik

Skor penambatan yang dihasilkan senyawa Shogaol menunjukkan nilai yang sangat baik, karena nilainya lebih rendah dari skor penambatan ligan asli protein 4BVB. Senyawa Shogaol dapat diperkirakan akan melekat sangat baik dengan reseptornya, karena tidak akan membutuhkan banyak energi untuk melekat. Sehingga senyawa Shogaol kemungkinan bersifat sebagai antikanker dengan cara aktivasi *Sirtuin-3*. Menurut Ghosh (2011) dalam studi farmakognosinya, tumbuhan jahe (*Zingiber officinalis*) yang mengandung beberapa senyawa fitokimia yang salah satunya adalah Shogaol yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antikanker usus (*colon cancer*). Terbukti bahwa ekstrak jahe menunjukkan efek antitumor pada sel-sel kanker usus besar dengan cara menekan pertumbuhannya, mengurangi sintesis DNA dan merangsang apoptosis.

c. Golongan Flavonoid

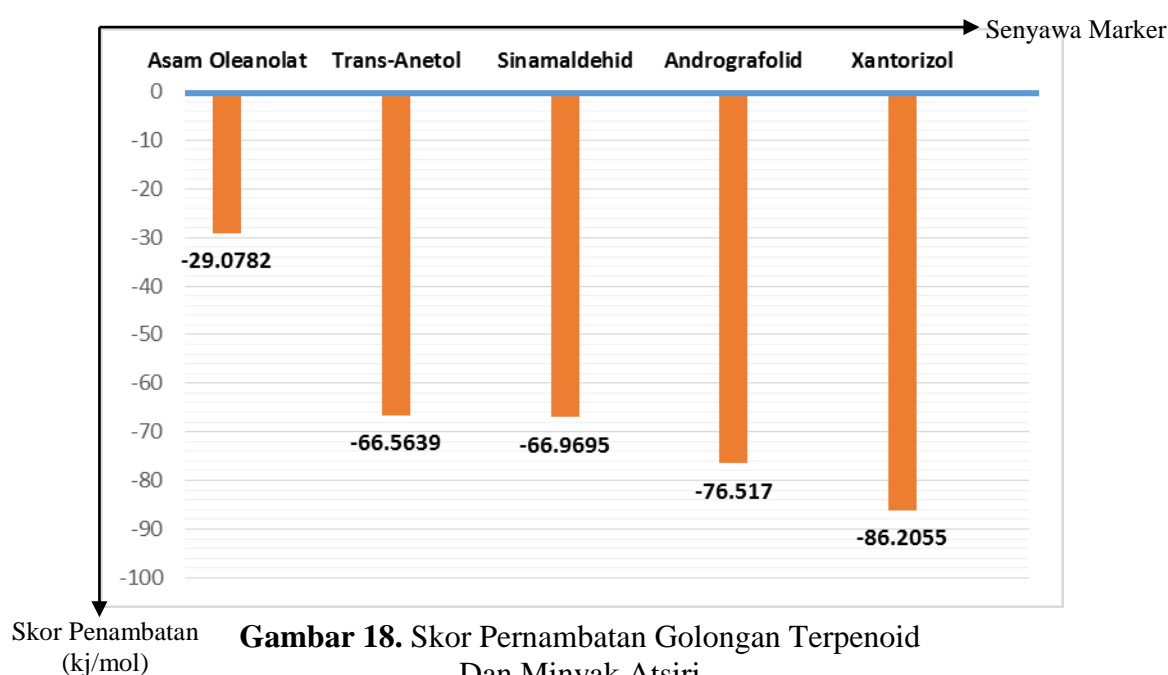
Sebagian besar senyawa yang ada pada Farmakope Herbal Indonesia adalah senyawa flavonoid, karena faktanya senyawa flavonoid merupakan golongan senyawa yang ketersediaannya paling melimpah. Dari hasil penambatan molekul, rata-rata skor penambatan yang dihasilkan senyawa flavonoid tidak lebih tinggi dari senyawa golongan alkaloid dan fenolik, yaitu berkisar antara -82 hingga -89. Gambar 17 menunjukkan skor penambatan 5 senyawa flavonoid yang terbaik untuk mewakili semua senyawa golongan flavonoid yang didapatkan dari Farmakope Herbal Indonesia. Skor penambatan terbaik dihasilkan oleh senyawa Filantin dari tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri*), yaitu -89.7129.



d. Golongan Terpenoid dan Minyak Atsiri

Dalam Farmakope Herbal Indonesia terdapat 3 tanaman yang mengandung senyawa *marker* dari golongan senyawa terpenoid seperti

Xantorizol, Andrografolid dan asam oleanolat. Selain itu terdapat senyawa *marker* golongan minyak atsiri seperti Sinamaldehyd dan Trans-anetol. Gambar 18 menunjukkan skor penambatan senyawa golongan terpenoid dan minyak atsiri. Skor penambatan yang paling baik ditunjukkan oleh Xantorizol dalam tumbuhan temulawak (*Curcuma xanthorriza*), yaitu -86.2055. Dapat diperkirakan Xantorizol juga memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan cara aktivasi protein *Sirtuin-3*.

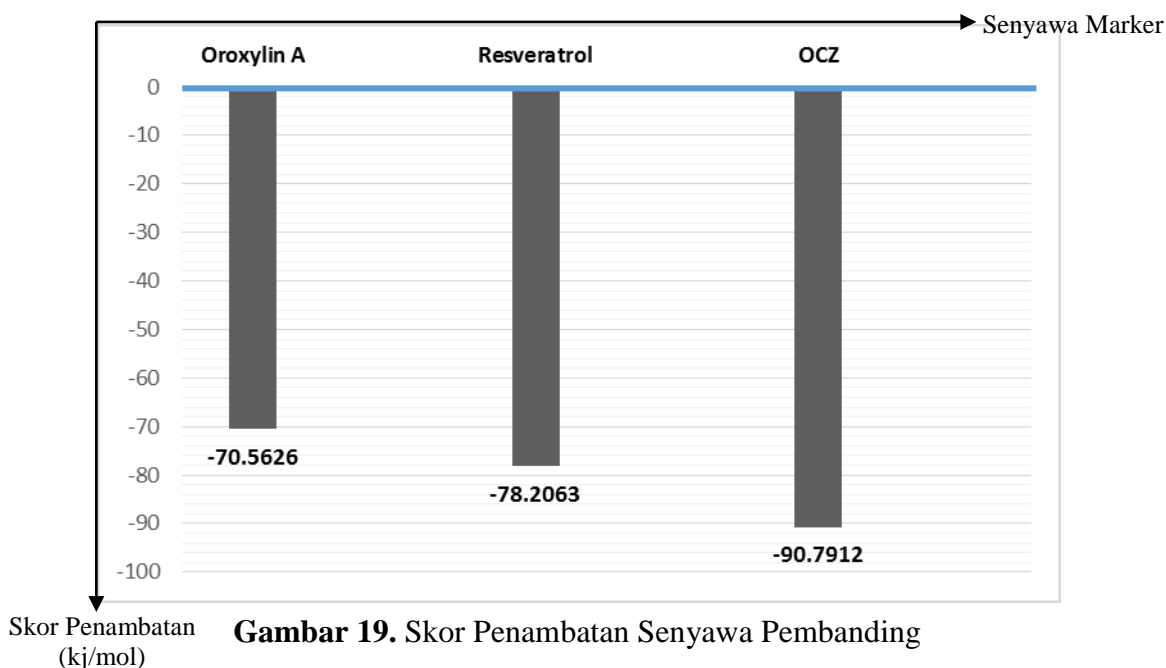


Gambar 18. Skor Pernambatan Golongan Terpenoid Dan Minyak Atsiri

6. Penambatan Molekul Senyawa Pembanding

Senyawa pembanding yang digunakan adalah ligan asli yang terdapat dalam protein 4BVB yaitu OCZ ((*1S*)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-Carbazole-1-Carboxamide), senyawa Resveratrol pada biji anggur merah (*Vitis vinifera*) dan Oroxylin A pada tumbuhan obat tradisional Cina *Scutellaria baicalensis Georgi*. Skor penambatan dari ligan asli protein 4BVB adalah –

90.7912 sedangkan nilai terbaik pada Resveratrol yaitu -78.2063 dan oroxylin A dengan skor -70.5626.



Dari perbandingan skor penambatan senyawa pemanding, skor penambatan yang paling baik ditunjukkan pada ligan asli protein 4BVB. OCZ diduga merupakan senyawa turunan nikotinamid. Namun mekanisme nikotinamid sebagai aktivator *Sirtuin-3* masih belum diketahui secara pasti. Dari beberapa literatur juga disebutkan nikotinamid diduga bekerja sebagai inhibitor *Sirtuin* (Gertz *et al.*, 2013).

Resveratrol umumnya terkandung dalam biji anggur merah terbukti mempunyai efek sebagai aktivator *Sirtuin-3* dan dapat memberikan keuntungan pada terapi natural, termasuk untuk proteksi jantung, anti inflamasi, anti karsinogenik, mencegah obesitas dan membantu perawatan dan pembentukan sel baru (Chen *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil dari studi *in vitro* yang dilakukan

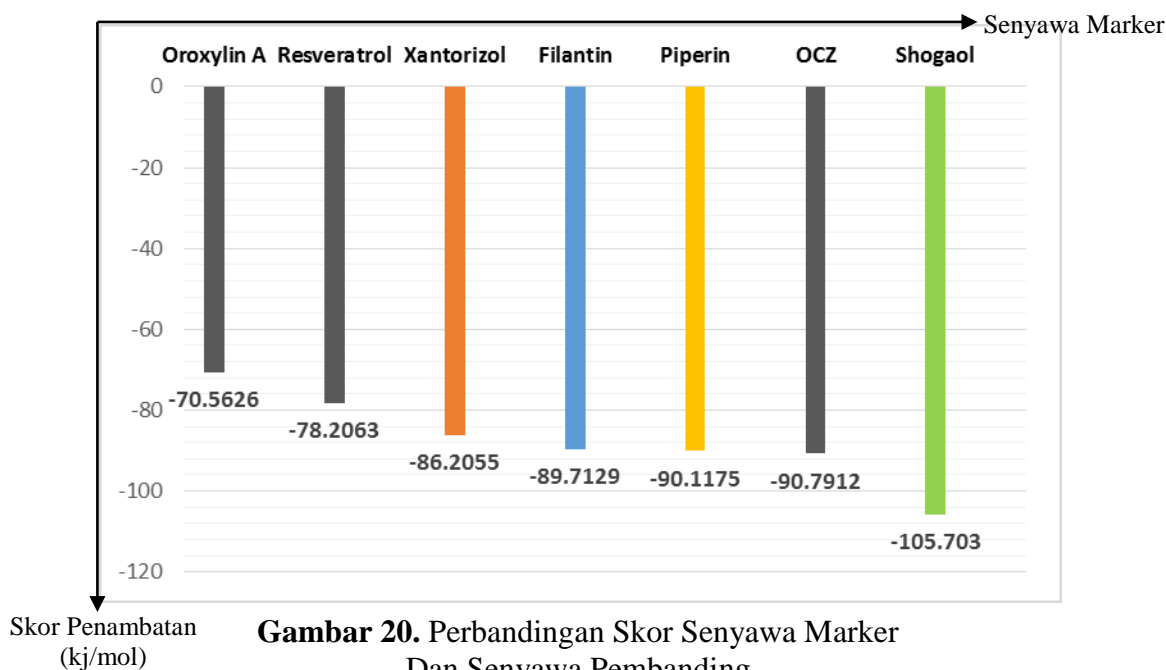
oleh Hwang *et al* (2007), Resveratrol dapat memicu apoptosis kanker pada sel kanker kolon yang melibatkan aktivasi AMPK dan generasi *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Oroxylin A adalah senyawa yang diketahui terdapat pada tumbuhan obat tradisional Cina *Scutellaria baicalensis Georgi*, diketahui berpotensi sebagai agen anti kanker. Oroxylin A bekerja dengan cara menghambat glikolisis dan ikatan HK II dengan mitokondria pada sel karsinoma kanker payudara manusia terkait dengan *Sirtuin-3*, Oroxylin A juga dapat meningkatkan kadar *Sirtuin-3* pada mitokondria (Chen *et al.*, 2014). Secara molekuler Oroxylin A dapat meningkatkan jumlah *Sirtuin-3* pada sel MCF-7 dan mitokondria, peningkatan jumlah *Sirtuin-3* akan menghambat glikolisis pada sel A549 dan akan menghambat ikatan HK II dari mitokondria, karena kebanyakan sel kanker menunjukkan peningkatan ikatan HK II pada mitokondria (Wei *et al.*, 2013).

7. Perbandingan Antar Senyawa Terbaik dari Masing-Masing Golongan

Dari hasil perbandingan skor penambatan, skor dari perwakilan 1 senyawa *marker* dari masing-masing golongan senyawa rata-rata lebih baik dibandingkan dengan senyawa pembanding (Gambar 20). Skor penambatan yang paling baik dihasilkan dari senyawa golongan fenolik dan alkaloid, yaitu Shogaol dalam tumbuhan *Zingiber officinalis* dan Piperin dalam tumbuhan *Piperis retrofracti*. Beberapa senyawa *marker* tersebut dapat menghasilkan skor penambatan yang baik karena diperkirakan senyawa-senyawa tersebut memiliki beberapa gugus dan bentuk struktur yang mirip dengan ligan asli dari protein

4BVB. Sehingga dapat dikatakan senyawa Shogaol, Piperin, Filantin dan Xantorizol berpotensi sebagai senyawa antikanker.



Gambar 20. Perbandingan Skor Senyawa Marker Dan Senyawa Pembanding

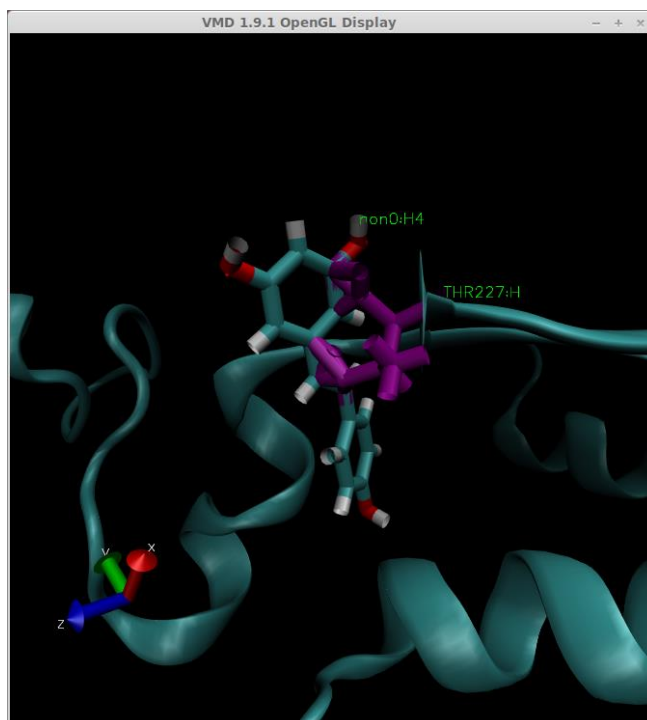
8. Visualisasi Hasil Penambatan Menggunakan Aplikasi VMD

Setelah didapatkan skor penambatan dari masing-masing senyawa uji, dilakukan penggabungan protein uji (protein 4BVB) dengan masing-masing konformasi terbaik senyawa uji yang sudah di-*docking* dengan menggunakan aplikasi YASARA dan dikonversi menjadi berkas (*file*) dengan format “.*pdb*”, tujuannya untuk mempermudah skrining dengan menggunakan aplikasi *Molecule Viewer* seperti *Visual Molecule Dynamics* (VMD).

VMD adalah aplikasi yang umumnya digunakan untuk visualisasi suatu protein atau suatu senyawa secara virtual 3D. Dengan menggunakan aplikasi VMD, dapat dilakukan visualisasi protein yang sudah digabungkan dengan

senyawa uji dengan setelah dilakukan penambatan molekul. Jika senyawa melekat pada residu yang sesuai, hasil penambatan molekul dianggap valid.

Visualisasi dengan VMD menunjukkan hasil penambatan molekul senyawa pembanding dan senyawa *marker* melekat pada residu threonine ke-227 (THR 227) pada *Sirtuin-3* seperti yang terlihat pada Gambar 21. Hasil uji penambatan molekul dianggap valid karena semua senyawa uji melekat pada residu yang sama. Dari hasil visualisasi, dapat diperkirakan target reseptor yang paling baik untuk aktivasi *Sirtuin-3* adalah pada residu threonine.



Gambar 21. Visualisasi Hasil Penambatan Molekul Resveratrol

B. Pembahasan Penelitian

Beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* telah berhasil membuktikan beberapa jenis senyawa yang dapat bekerja sebagai antikanker melalui proses aktivasi protein

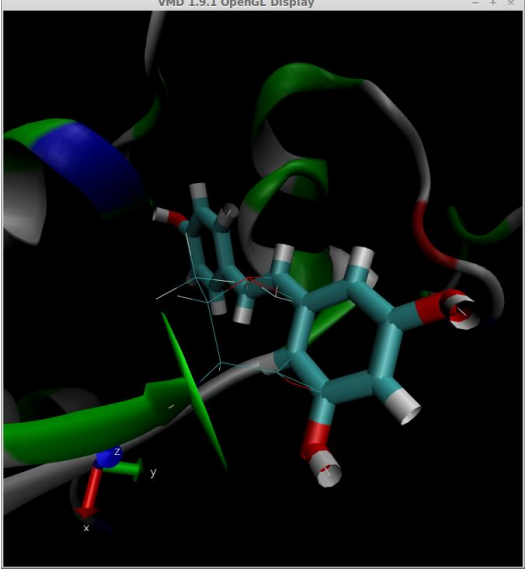
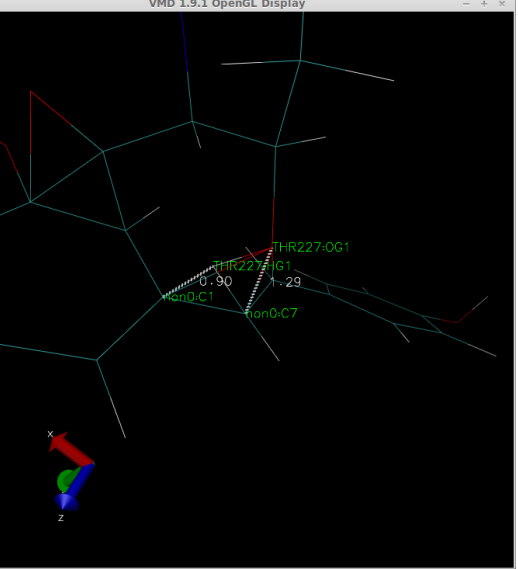
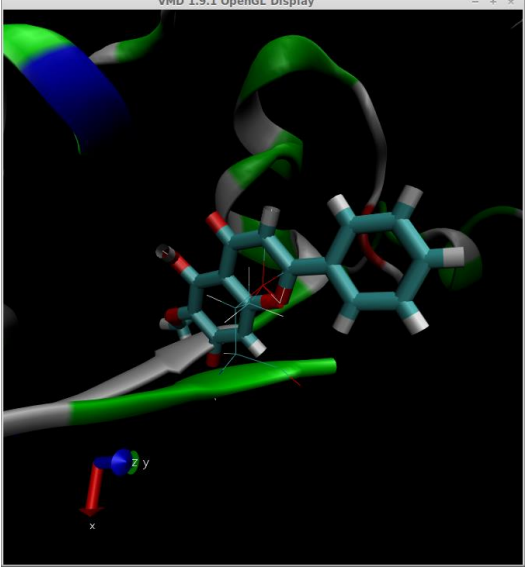
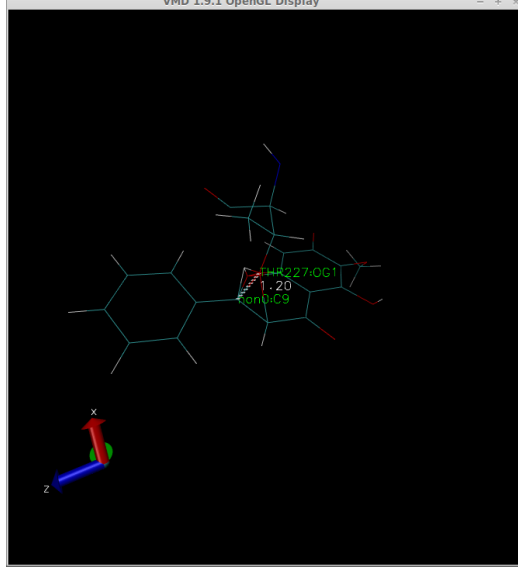
Sirtuin-3. Jenis senyawa yang mempunyai aktivitas tersebut adalah senyawa Resveratrol yang terkandung dalam biji dan kulit anggur merah dan Oroxylin A yang terdapat pada tumbuhan obat tradisional Cina *Scutellaria baicalensis Georgi*. Diduga masih banyak jenis senyawa lain yang terdapat pada berbagai jenis tumbuhan obat di Indonesia yang mempunyai potensi sebagai antikanker dengan cara mengaktivasi protein *Sirtuin-3*.

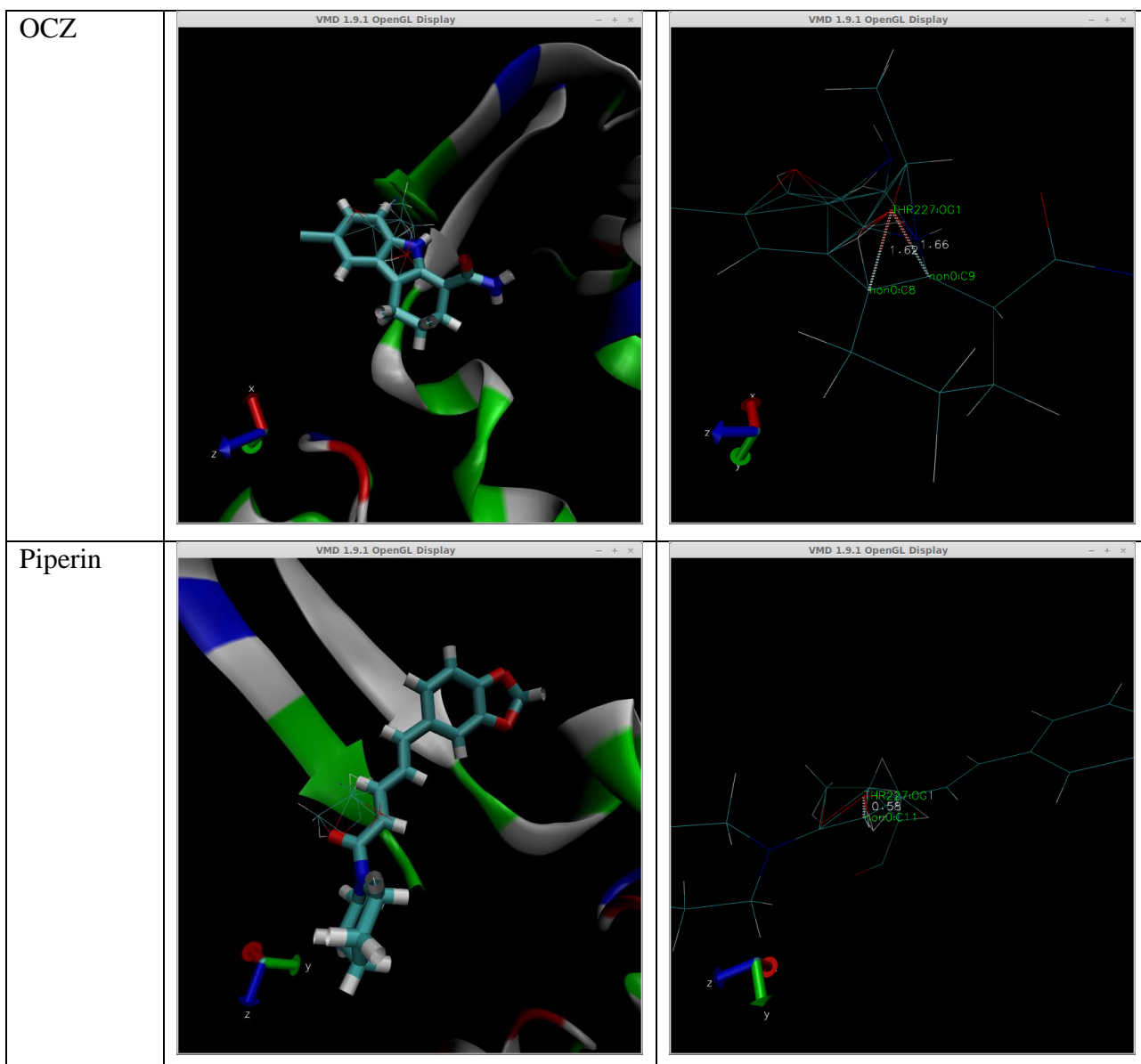
Skrining awal terhadap senyawa-senyawa yang terdapat pada beberapa jenis tumbuhan obat dapat dilakukan secara cepat dan efisien dengan menggunakan metode komputasi, yaitu dengan menggunakan aplikasi GOLD, Autodock, Molegro, PLANTS dan beberapa aplikasi pendukung.

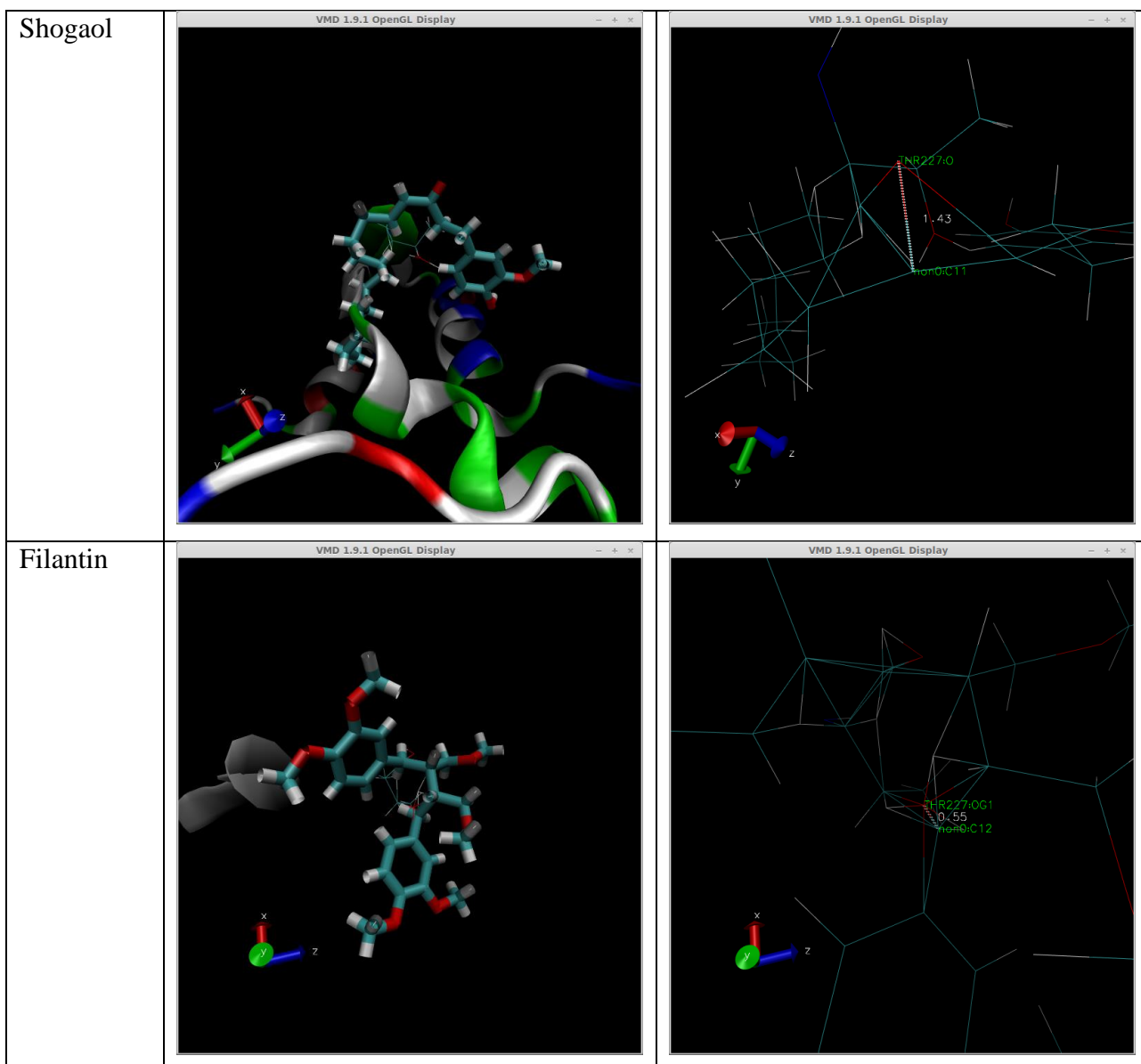
Hasil skrining senyawa dengan menggunakan aplikasi PLANTS berupa skor penambatan. Skor penambatan menggambarkan kekuatan ikatan senyawa tertentu terhadap reseptornya. Menurut Korb (2006), skor penambatan dari aplikasi PLANTS yang dianggap baik adalah skor penambatan dengan nilai yang lebih kecil, jika nilai skor nya semakin kecil, maka dapat diasumsikan senyawa tersebut membutuhkan energi yang lebih sedikit untuk berikatan dengan reseptor targetnya.

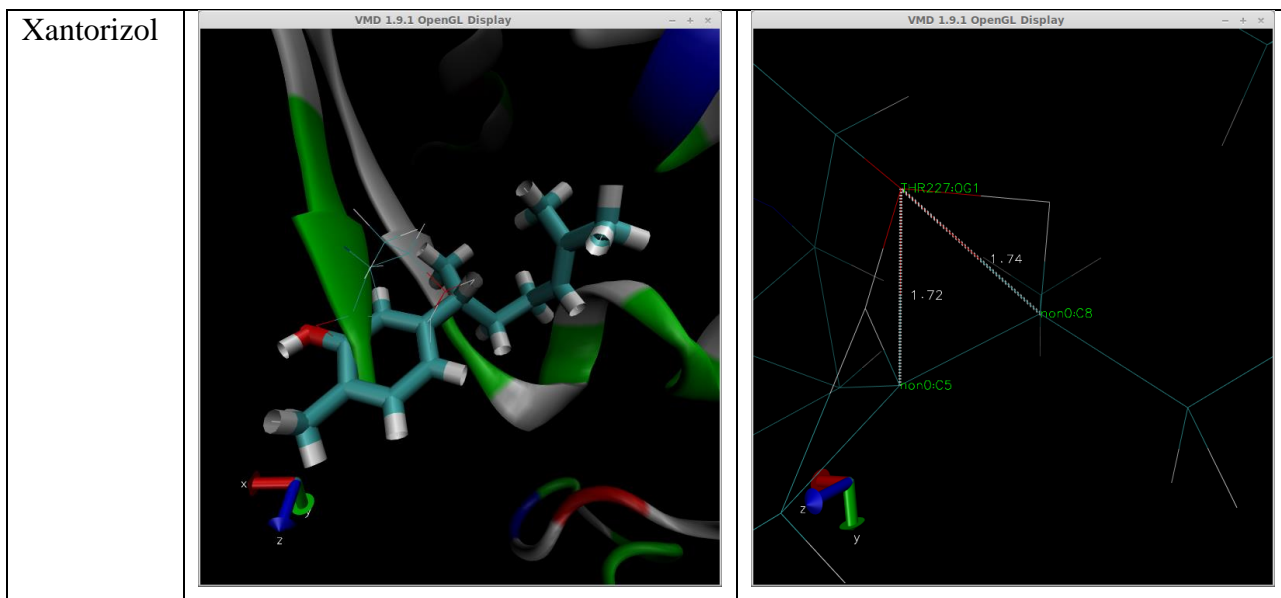
Golongan senyawa *marker* yang didapatkan untuk uji penambatan molekul adalah senyawa golongan alkaloid, fenolik, flavonoid dan terpenoid. Dan dari hasil visualisasi secara 3D dengan menggunakan aplikasi VMD seperti yang diperlihatkan pada Tabel 4, diperkirakan ikatan ligan-reseptor yang terjadi antara senyawa pembanding dan senyawa uji setelah dilakukan penambatan molekul adalah ikatan Dipol-Dipol.

Tabel 4. Hasil Bentuk Ikatan Ligan-Reseptor Hasil Penambatan

Senyawa	Visualisasi	Bentuk Ikatan
Resveratrol		
Oroxylin A		







Ikatan Dipol-Dipol terjadi akibat adanya perbedaan keelektronegatifan antara 2 atom polar yang berikatan. Dari Tabel 4 dapat dilihat ikatan antara senyawa pembanding dan perwakilan senyawa uji terbaik dengan asam amino Threonin pada residu reseptor, diperkirakan terjadi ikatan antara gugus karbonil pada Threonin berikatan dengan atom karbon ke-1 dan karbon ke-7 (C-1 dan C-7) pada Resveratrol dengan masing-masing jarak ikatan sekitar 0.90 Å dan 1.29 Å. Pada senyawa Oroxylin A, gugus karbonil Threonin mengikat pada atom karbon ke-9 (C-9) pada senyawa Oroxylin A dengan jarak 1.20 Å. Pada senyawa ligan asli (OCZ), gugus karbonil Threonin melekat pada atom karbon ke-9 (C-9) dengan jarak 1.66 Å.

Hasil visualisasi ikatan ligan-reseptor pada senyawa uji dengan skor terbaik dari masing-masing golongan menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan hasil visualisasi dari senyawa pembanding, yaitu terjadinya ikatan Dipol-Dipol antara gugus karbonil pada asam amino Threonin dengan atom karbon pada

senyawa uji. Pada senyawa Piperin, gugus karbonil asam amino Threonin mengikat pada atom karbon ke-11 (C-11) dengan jarak 0.58 Å. Pada senyawa Shogaol, gugus karbonil asam amino Threonin melekat pada atom karbon ke-11 (C-11) dengan jarak 1.43 Å. Pada senyawa Filantin, gugus karbonil asam amino Threonin melekat pada atom karbon ke-12 (C-12) dengan jarak 0.55 Å. Dan pada senyawa Xantorizol, gugus karbonil asam amino Threonin melekat pada atom karbon ke-8 (C-8) dengan jarak 1.74 Å. Dari hasil visualisasi ini, dapat diperkirakan mekanisme aktivasi *Sirtuin-3* terjadi akibat adanya ikatan Dipol-Dipol antara asam amino Threonin dengan gugus karbon pada senyawa uji dan senyawa pembanding.