

## KAJIAN SENYAWA *ELEUTHERINE* DAN *ISOELEUTHERINE* SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM COX-1 DAN COX-2 SECARA IN SILIKO DENGAN METODE SIMULASI *DOCKING* MOLEKULAR

Ratih Aryani, Yedi Purwandi S  
Program Studi S1Farmasi  
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada

### Abstrak

Senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* termasuk merupakan kandungan senyawa yang terdapat pada bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) yang berkhasiat sebagai antiinflamasi. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang dihasilkan dari asam arakhidonat melalui jalur siklooksigenase yang diperantarai oleh enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* dengan sisi aktif enzim COX-1 dan COX-2. Proses *docking* senyawa dilakukan dengan menggunakan program *PLANTS* yang dihubungkan oleh program *co-pendrive/linux*. Hasil *docking* molekular senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Ser 530 pada kantung ikatan COX-1 sebagaimana ikatannya dengan ibuprofen, dan dengan Ser 516 pada kantung ikatan COX-2 sebagaimana ikatannya dengan celecoxib. Kedua senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* tersebut lebih selektif terhadap enzim COX-2 dengan energi bebas ikatan yang lebih kecil dibandingkan pada interaksinya terhadap COX-1. Untuk *eleutherine* menghasilkan energi bebas ikatan sebesar -62,829 kkal dan *isoeleutherine* -66,439 kkal untuk kode reseptor 1EQG (COX-1), sedangkan untuk kode reseptor 3LN1 (COX-2) *eleutherine* menghasilkan energi bebas ikatan sebesar -68,666 kkal dan *isoeleutherine* -74,448 kkal. Senyawa *isoeleutherine* memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan *eleutherine* dengan energi bebas ikatan yang mendekati dengan nilai *native ligand* ibuprofen (COX-1) -85,529 kkal dan celecoxib (COX-2) -90,916 kkal.

**Kata Kunci:** *Eleutherine*, *isoeleutherine*, *docking*, *PLANTS*, siklooksigenase.

### PENDAHULUAN

Bawang dayak (*Eleutherine americana* Merr.) merupakan tanaman khas Kalimantan Tengah. Tanaman ini sudah secara turun temurun dipergunakan masyarakat dayak sebagai tanaman obat. Secara empiris dipergunakan masyarakat lokal sebagai obat berbagai jenis penyakit seperti kanker payudara, obat penurunan darah tinggi, penyakit kencing manis, menurunkan kolesterol, obat bisul, kanker usus dan mencegah stroke dan sebagai anti radang (Permadi 2006; Galingging, 2009; Insanu, *et al.*, 2014).

Tanaman bawang dayak memiliki kandungan metabolit sekunder antara lain kelompok *naphthalene*, *anthraquinone*

dan *naphthoquinone* yang merupakan sumber biofarmaka potensial untuk dikembangkan sebagai tanaman obat modern dalam kehidupan manusia (Insanu, *et al.*, 2014).

Berbagai penelitian mengenai kandungan senyawa yang terdapat pada bawang dayak telah dilakukan sebagai upaya untuk pengembangan obat. *Eleutherine* dan *isoeleutherine* termasuk pada kelompok *naphthoquinone*, merupakan kandungan senyawa yang terdapat pada bawang dayak yang berkhasiat sebagai antiinflamasi (Lucena, *et al.*, 2013; Insanu, *et al.*, 2014). Berdasarkan hasil studi *in vitro*, menyatakan bahwa *eleutherine* dan

*isoeleutherine* dapat menghambat ekspresi iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dan produksi NO (*Nitric oxide*) yang berlebihan (Insanu, *et al.*, 2014). Sedangkan studi *in vivo* yang dilakukan oleh Tessele, *etal.* (2011) menyatakan bahwa *eleutherine* dan *isoeleutherine* mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dan anti nyeri karena dapat menghambat edema pada kaki tikus yang diinduksi karagenan.

Penghambatan kedua enzim ini oleh obat antiinflamasi dapat menyebabkan terhambatnya pembentukan prostaglandin, sehingga akan mengurangi dan mengatasi radang atau inflamasi. Akan tetapi, selain efek antiinflamasi tersebut, efek lain yang tidak diinginkan juga dapat timbul, diantaranya gangguan saluran cerna, agregasi platelet, gangguan pada ginjal, dan gangguan sistem kardiovaskular (Hasanah, *et al.*, 2011). Oleh karena itu, sediaan obat harus memiliki aksi selektif untuk mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, sehingga dalam penggunaan obat antiinflamasi perlu diketahui mekanisme penghambatan obat terhadap kedua enzim COX tersebut. Selektivitas penghambatan terhadap COX-2 akan mencegah pembentukan PGE<sub>2</sub> yang merupakan mediator penting pada proses timbulnya rasa nyeri dengan tingkat keamanan yang lebih baik pada gastrointestinal (Smyth dan Fitz, 2007).

Mekanisme aktivitas antiinflamasi dari *eleutherine* dan *isoeleutherine* yang

terdapat pada bawang dayak terhadap enzim siklooksigenase belum diketahui secara pasti, sehingga perlu dilakukan penelitian guna mengetahui mekanisme aktivitas antiinflamasi *eleutherine* dan *isoeleutherine* pada tanaman bawang dayak tersebut terhadap enzim siklooksigenase (enzim COX-1 dan COX-2) melalui studi *in silico* dengan metode simulasi *docking* molekular.

## **METODE PENELITIAN**

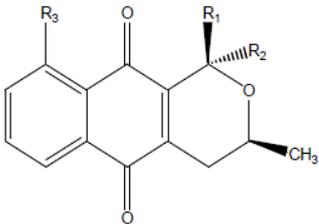
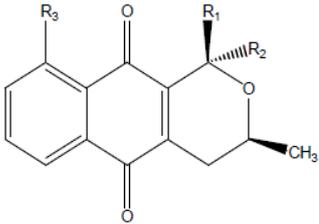
### **Alat**

Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan lunak. Perangkat tersebut berupa personal komputer dengan spesifikasi Intel(R) Core(TM) i3-4030U CPU @1.90GHz, 2.00 GB (1.88 GB *usable*) of RAM, grafik Intel HD graphics 4400, OS Windows 7 Professional Copyright© Microsoft Corporation, serta perangkat lunak yang digunakan seperti *Pendrivelinux*, *Marvin Sketch* versi 14.8.25.0, *YASARA* versi 14.7.17, *PLANTS* 1.2, *Molecular* dan *Molegro Molecular Viewer*.

### **Bahan**

Bahan yang digunakan berupa struktur senyawa ligan yaitu *eleutherine* dan *isoeleutherin* yang telah digambar melalui perangkat lunak Marvin Sketch versi 14.8.25.0, Optimasi struktur menggunakan perangkat lunak *Pendrivelinux* dan struktur reseptor enzim siklooksigenase (enzim COX-1 dan COX-2) yang diperoleh dari [www.pdb.com](http://www.pdb.com).

Tabel 1. Struktur Bahan Penelitian

No	Nama	Struktur
1.	<i>Eleutherine</i>	 <p><math>R_1</math> <math>R_2</math> <math>R_3</math> <math>CH_3</math> H <math>OCH_3</math></p>
2.	<i>Isoeleutherine</i>	 <p><math>R_1</math> <math>R_2</math> <math>R_3</math> H <math>CH_3</math> <math>OCH_3</math></p>

(Amelia, et al., 2014; Insanu, et al., 2014)

### Preparasi Senyawa *Eleutherine* dan *Isoeleutherine*

Penggambaran *ligand* dilakukan dengan cara menggambar *ligand* pada *MarvinSketch* kemudian *structure* dipilih, kemudian *clean 2D* kemudian *clean in 2D* dan dilakukan protonasi pada pH 7,4 dengan cara memilih *Calculations* selanjutnya *Protonation* dan diklik *Major Microspecies* dan *ligand* disimpan dengan tipe *file.mrv*. Kemudian dilakukan konformasi *ligand* dengan cara memilih *Calculations* lalu *Conformation* dan diklik *Conformers* lalu hasil pencarian konformasi disimpan dengan tipe *file.mol2* (Purnomo, 2013).

### Preparasi Reseptor

#### 1. Analisis kantung ikatan COX-1 melalui *redocking*

- (1) Persiapan reseptor

Persiapan reseptor enzim COX-1 dilakukan dengan pengunduhan enzim COX melalui website [www.pdb.org](http://www.pdb.org), kode PDB: 1EQG.

- (2) Isolasi ligan (kristal) ibuprofen.

- (3) Analisis *binding site*

Analisis *binding site* pada tahap ini ditujukan untuk melihat interaksi ibuprofen dengan enzim COX-1.

- (4) Re-ligan ibuprofen pada COX-1.

- (5) Analisis hasil *docking* dan visualisasi hasil *docking* (penambatan).

#### 2. Analisis kantung ikatan enzim COX-2 melalui *redocking*

- (1) Persiapan reseptor

Persiapan reseptor enzim COX-2 dilakukan dengan pengunduhan enzim COX melalui website [www.pdb.org](http://www.pdb.org), kode PDB: 3LN1.

- (2) Isolasi ligan alami celecoxib.

- (3) Analisis *binding site*  
Analisis *binding site* pada tahap ini ditujukan untuk melihat interaksi celecoxib dengan enzim COX-2, dan pada tahap ini dapat diketahui residu asam amino kantung ikatan enzim COX-2.
- (4) *Re-docking* ligan celecoxib pada COX-2
- (5) Analisis hasil *docking* dan visualisasi hasil *docking* (penambatan).

#### **Docking dan Visualisasi Ligan Uji (Eleutherine dan Isoeleutherine) Pada Kantung ikatan COX-1 dan COX-2**

*Docking* ligan uji senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* terhadap COX-1 dan COX-2 sebagai target dilakukan dengan menggunakan program *PLANTS* yang dihubungkan oleh program *co-pendrive linux*. Dari proses ini diperoleh nilai *best score ligand* uji, nilai inilah yang akan dibandingkan dengan nilai *best score ligand* asli. Kemudian hasil *best score* terbaik dibuka dengan menggunakan program YASARA (disimpan dengan tipe *file.pdb*). Selanjutnya *file* tersebut divisualisasikan dengan menggunakan aplikasi MMV untuk melihat interaksi antara reseptor dengan ligan yang diujikan serta jarak atom ligan dengan reseptor (Purnomo, 2013).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Preparasi Senyawa Eleutherine dan Isoeleutherine**

Preparasi senyawa Eleutherin dan Isoeleutherin dilakukan dengan cara

menggambar senyawa tersebut pada aplikasi Marvin Sketch. Setelah tergambar maka *ligand* disimpan dalam tipe *file.mrv*, kemudian dilakukan proses protonasi terhadap ligand uji dengan pH 7,4. Menurut Purnomo (2013) pH ini sama dengan pH darah pada tubuh manusia, sehingga senyawa uji terprotonasi seperti terjadi didalam tubuh manusia. Setelah proses protonasi, dilakukan konformasi yang bertujuan agar senyawa uji mendapatkan pose yang nantinya akan *didocking* dengan reseptor antiinflamasi. Konformasi yang dilakukan sebanyak 10 konformasi ligand. File hasil konformasi dibuat dalam *file.mol2*.

#### **Preparasi Reseptor**

Preparasi reseptor dilakukan dengan cara memilih reseptor antiinflamasi di *website* PDB (*Protein Data Bank*). Ada 2 reseptor yang digunakan dalam penelitiannya yaitu reseptor COX-1 yang memiliki kode reseptor 1EQG dan reseptor COX-2 yang memiliki kode reseptor 3LN1 (Selinsky, *et al.*, 2001; Wang, *et al.*, 2010). Kedua reseptor ini dipilih dan divalidasi dengan cara *re-docking* masing-masing *native ligand* terhadap reseptornya. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah reseptor tersebut dapat digunakan atau tidak. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan tersebut diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis. Jadi *native ligand* alami dilihat kemiripan

konformasi dan ligannya dari kesamaan atom antara *native ligand* alami dan *native ligand* hasil *redocking*, nilai RMSD apabila reseptor itu valid adalah  $\leq 2\text{\AA}$  dan apabila nilainya  $> 2\text{\AA}$  maka reseptor tersebut tidak dapat digunakan (Purnomo, 2013; Dinata, *et al.*, 2014).

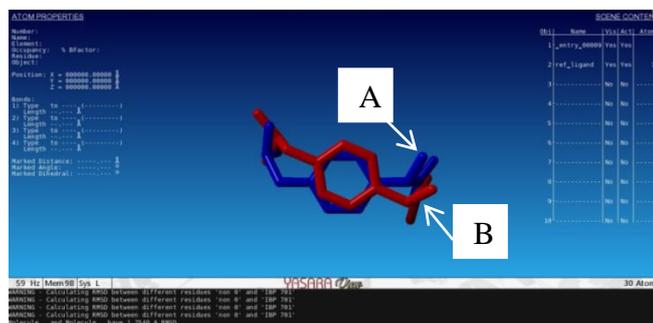
### Reseptor COX-1 (1EQG)

Telah dilakukan proses *redocking* untuk memvalidasi reseptor COX-1 dengan kode 1EQG, reseptor ini memiliki *native ligand* “Ibuprofen”. Dari konformasi yang didapatkan dari proses *redocking*, *native ligand* ibuprofen hasil

*redocking* dan yang asli diukur RMSD nya menggunakan program YASARA. Diperoleh nilai sebesar  $1,7548\text{\AA}$ , nilai ini diperoleh dari kesamaan posisi tiap-tiap atom pada ligand ibuprofen baik itu dari hasil *redocking* maupun ligand ibuprofen alaminya sehingga nilai RMSD nya  $< 2\text{\AA}$ . Kesamaan ini menunjukkan bahwa konformasi dan ketepatan sisi aktif dari ligand dengan protein reseptor dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji. Hasil dan visualisasi RMSD dari hasil preparasi terdapat pada Tabel 2 dan Gambar 1, dimana (A) *native ligand* dan (B) *native ligand* hasil *redocking*.

Tabel 2. Hasil *Redocking* reseptor COX-1

Nama Reseptor	Kode PDB	Native Ligand	Formula	RMSD (Å)	Energi (kcal)
THE 2.6 ANGSTROM MODEL OF OVINE COX-1 COMPLEXED WITH IBUPROFEN	1EQG	IBUPROFEN	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	1,7548	-85,529



Gambar 1. Perhitungan RMSD *native ligand* 1EQG dengan program YASARA

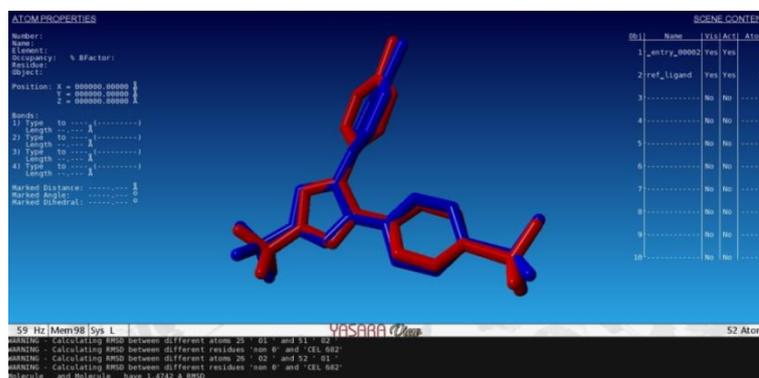
### Reseptor COX-2 (3LN1)

Untuk validasi reseptor COX-2 dengan kode reseptor 3LN1 diperoleh nilai RMSD *native ligand* sebesar  $1,4742\text{\AA}$ , *native ligand* pada reseptor ini adalah “Celecoxib” yang merupakan obat untuk meredakan anti radang. Posisi atom dari tiap konformasi *native ligand* alami

maupun hasil *redocking* memiliki kesamaan sehingga dari hasil perhitungan diperoleh nilai RMSD  $< 2\text{\AA}$ . Untuk hasil dan visualisasi perhitungan RMSD reseptor ini terdapat pada Tabel 3 dan Gambar 2 dimana untuk *native ligand* alami (A) dan hasil *redocking* (B).

Tabel 3. Hasil *Redocking* reseptor COX-2

Nama Reseptor	Kode PDB	Native Ligand	Formula	RMSD (Å)	Energi (kkal)
STRUCTURE OF CELECOXIB BOUND AT THE COX-2 ACTIVE SITE	3LN1	4-[5-(4-METHYPHENYL)-3-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOL-1-YL]BENZENESULFONAMIDE	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	1,4742	-90,9162



Gambar 2. Perhitungan RMSD *Native Ligand* dengan program YASARA

### **Docking dan Visualisasi Ligand Uji (*Eleutherine* dan *Isoeleutherine*) Pada Kantong ikatan COX-1 dan COX-2**

Setelah protokol untuk *docking* telah disiapkan berupa ligand uji *eleutherine* dan *isoeleutherine* yang sudah diprotonasi dan dibuat 10 konformasi kemudian disimpan dalam format *file.mol2*, maka dilakukan proses

*docking* senyawa uji pada reseptor yang telah divalidasi. Proses *docking* ligand uji menggunakan aplikasi program PLANTS dan diperoleh nilai *best score* ikatan antara ligand uji dengan asam amino pada reseptor COX-1 dan COX-2 seperti yang terdapat pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 4. Hasil *docking* senyawa *Eleutherine* dan *Isoeleutherine* terhadap reseptor COX-1

Ligand	Skor <i>docking</i> terhadap 1EQG (kkal)
<i>Ligand native</i> [GEN]	-85,529
<i>Eleutherine</i>	-62,829
<i>Isoeleutherine</i>	-66,439

Tabel 5. Hasil *docking* senyawa *Eleutherine* dan *Isoeleutherine* terhadap reseptor COX-2

Ligand	Skor <i>docking</i> terhadap 3LN1 (kkal)
<i>Ligand native</i> [GEN]	-90,916
<i>Eleutherine</i>	-68,666
<i>Isoeleutherine</i>	-74,448

Dari proses *docking* diperoleh nilai *best score* berupa nilai energi bebas ikatan, secara teoritis semakin kecil nilai energi bebas ikatan suatu ligand dengan reseptor maka semakin stabil ikatan yang

terjadi antara ligand dengan reseptor. Dari Tabel 4 diketahui nilai energi bebas ikatan dari *native ligand* ibuprofen sebesar -85,529 kkal.

Ibuprofen merupakan pembanding yang digunakan pada penelitian ini. Ibuprofen termasuk obat antiinflamasi nonsteroid turunan asam propinoat. Obat ini berperan dalam menghambat sintesis enzim siklooksigenase yang mengakibatkan penghambatan sintesis senyawa endoperoksida siklik PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>. Terdapat 2 enzim siklooksigenase dalam terjadinya penyakit inflamasi diantaranya COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan enzim konstitutif yang ditemukan pada semua sel dengan kemampuan untuk mengendalikan beberapa proses fungsi fisiologis untuk menghasilkan prostanoids dalam kondisi basal. COX-2 merupakan enzim induktif yang diekspresikan apabila di stimulasi oleh sitokin dan *growth factor* (Lelo 2001). Pada senyawa uji *eleutherinedan isoeleutherine* energi bebas ikatan yang dihasilkan tidak sekecil *native ligand* ibuprofen yaitu sebesar -62,829kkal untuk *eleutherine* dan -66,439kkal untuk *isoeleutherine*. Dari sini dapat dikatakan *isoeleutherine* tidak mengganggu terjadinya enzim COX-1 yang berperan dalam melindungi pembentukan mukosa lambung.

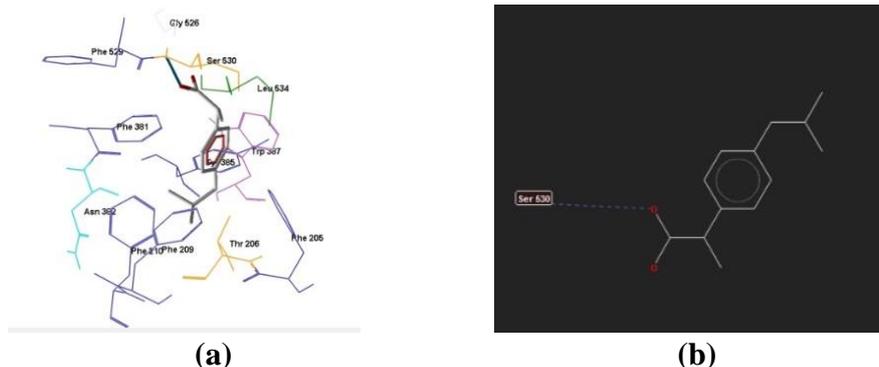
Kemudian pada Tabel 5 dari proses *docking* untuk selktifitas senyawa uji terhadap penghambatan enzim COX-2 digunakan pembanding *native ligand* yaitu celecoxib yang merupakan NSAID yang selektif menghambat sintesis prostaglandin lewat penghambatan enzim COX-2. *Native ligand* celecoxib menghasilkan energi bebas ikatan sebesar -90,916kkal, sedangkan untuk senyawa uji

*eletherinedan isoeleutherine* energi ikatannya sebesar -68,666kkal untuk *eletherinedan* -74,448kkal untuk *isoeleutherine*. Energi dari kedua ligand tersebut tidak lebih kecil dari celecoxib, namun energi bebas ikatan *isoeleutherine* lebih kecil dibandingkan *eleutherine* sehingga *isoeleutherine* lebih selektif dibandingkan *eleutherine* dalam menghambat enzim COX-2 pada sintesis prostaglandin.

Setelah dilakukan proses *docking* maka dilakukan tahap visualisasi pada tiap-tiap hasil *docking* baik itu *native ligand* dengan protein reseptor maupun senyawa uji dengan protein reseptor, hal ini dilakukan untuk mengetahui residu-residu asam amino yang terpengaruhi oleh ligand.

#### Visualisasi Reseptor COX-1 (1EQG)

Untuk visualisasi interaksi yang terjadi pada reseptor 1EQG dengan Ibuprofen ada pada Gambar 3 dimana visualisasi menggunakan program MMV untuk melihat residu asam amino yang terpengaruhi. Ada 23 residu asam amino yang terpengaruhi oleh ibuprofen dalam reseptor diantaranya Ala 202, Ala 527, Arg 120, Asn 382, Glu 380, Gly 526, His 207, Hisa 386, Leu 384, Leu 531, Leu 534, Lys 532, Phe 205, Phe 209, Phe 210, Phe 381, Phe 529, Pro 528, Ser 530, Thr 206, Trp 387, Tyr 348, dan Tyr 385. Dari residu-residu tersebut terdapat 1 interaksi ikatan antara ligand ibuprofen dengan asam amino Ser 530 dengan atom O pada ligand ibuprofen, dapat dilihat pada Tabel 6 dan divisualisasikan pada Gambar 3.



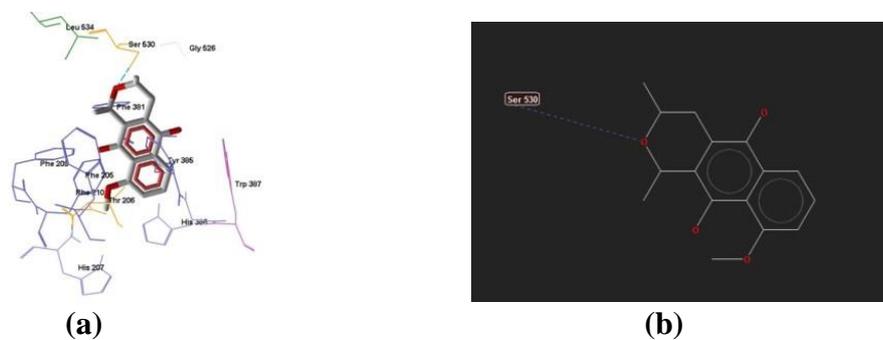
Gambar 3 Visualisasi interaksi antara asam amino dengan ibuprofen (a) dan (b) interaksi ikatan hidrogen pada reseptor 1EQG (COX-1)

Tabel 6. Data Jenis Gugus Senyawa yang Berinteraksi Melalui Ikatan Hidrogen

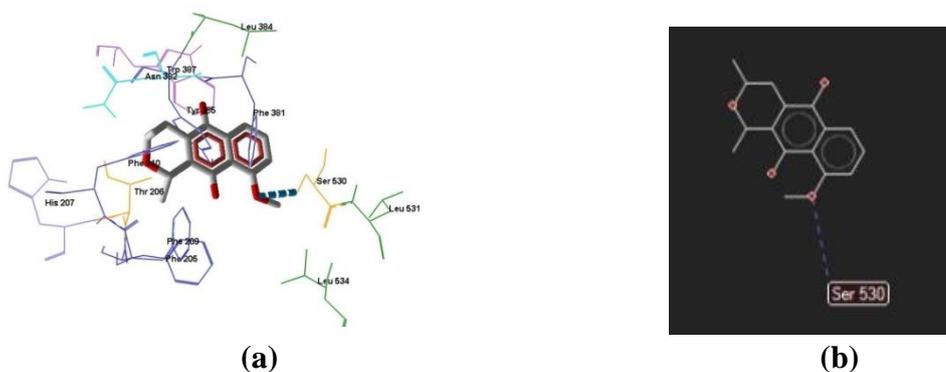
Senyawa	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)	Energi (Kcal/mol)	Atom Senyawa yang Berikatan	Gugus Senyawa yang Berikatan	Gugus dari Asam Amino yang Berikatan
Ibuprofen	Ser 530	1,66	5,55	O	C-O	NH <sub>2</sub>
Eleutherine	Ser 530	3,38	-0,42	O	C-O	OH
Isoeleutherine	Ser 530	2,60	-2,49	O	C-O	OH

Untuk visualisasi dan interaksi antara ligand *eleutherine* ada 18 asam amino yang terpengaruhi diantaranya Ala 202, Asn 382, Gly 526, His 207, His 386, Leu 384, Leu 531, Leu 534, Phe 205, Phe 209, Phe 210, Phe 381, Phe 529, Ser 530, Thr

206, Trp 387, Tyr 348, Tyr 385. Dari residu-residu tersebut ada 1 ikatan hidrogen antara ligand dengan asam amino yaitu asam amino Ser 530 seperti yang divisualisasikan pada Gambar 4 dan keterangan interaksinya ada pada Tabel 7.



Gambar 4 Visualisasi interaksi antara asam amino dengan *eleutherine* (a) dan (b) interaksi ikatan hidrogen pada reseptor 1EQG (COX-1)



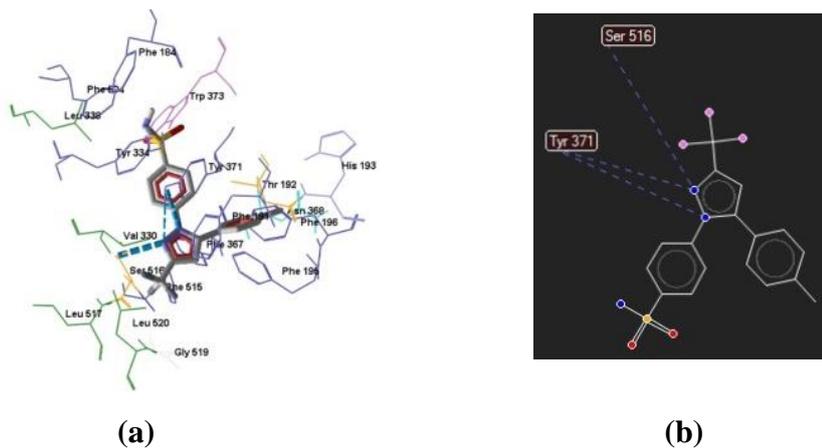
Gambar 5 Visualisasi interaksi antara asam amino dengan *isoeleutherine* (a) dan (b) interaksi ikatan hidrogen pada reseptor 1EQG (COX-1)

Kemudian untuk *ligandisoeleutherine* terdapat 21 asam amino yang terpengaruhi diantaranya Ala 202, Ala 527, Asn 382, Gly 526, His 207, His 386, Leu 384, Leu 531, Leu 534, Phe 205, Phe 209, Phe 210, Phe 381, Phe 529, Ser 530, Thr 206, Trp 387, Tyr 348, Tyr 385, Val 344, dan Val 349. Dari residu tersebut atom pada *isoeleutherine* berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan Ser 530 seperti yang divisualisasikan pada Gambar 5 dan keterangan interaksinya pada Tabel 6.

### Visualisasi Reseptor COX-2 (3LN1)

Pada visualisasi reseptor 3LN1 yang merupakan reseptor untuk COX-2 dengan

*native ligand* celecoxib terdapat residu asam amino yang terpengaruhi diantaranya Ala 188, Asn 368, Gly 512, Gly 519, His 193, Leu 338, Leu 370, Leu 517, Leu 520, Lys 518, Met 508, Phe 184, Phe 191, Phe 195, Phe 196, Phe 367, Phe 504, Phe 515, Ser 516, Thr 192, Trp 373, Tyr 334, Tyr 371, Val 214, Val 330. Dari 25 residu asam amino tersebut terdapat 3 interaksi antara atom *native ligand* celecoxib dengan asam amino reseptor diantaranya Tyr 371 dan Ser 516 yang divisualisasikan pada Gambar 6 dan keterangan interaksinya ada pada Tabel 7.



Gambar 6. Visualisasi interaksi antara asam amino dengan celecoxib (a) dan (b) interaksi ikatan hidrogen pada reseptor 3LN1 (COX-2)

Tabel 7. Data Jenis Gugus Senyawa yang Berinteraksi Melalui Ikatan Hidrogen

Senyawa	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)	Energi (Kcal/mol)	Atom Senyawa yang Berikatan	Gugus Senyawa yang Berikatan	Gugus dari Asam Amino yang Berikatan
Celecoxib	Tyr 371	2,88	-1,84	O	CN	OH
	Tyr 371	3,44	-0,79	O	C=N	OH
	Ser 516	3,06	-2,43	O	C=N	OH
<i>Eleutherine</i>	Ser 516	3,05	-1,16	O	OH	OH
<i>Isoeleutherine</i>	Ser 516	2,95	-1,42	O	OH	OH
	Thr 192	3,51	-0,12	O	OH	OH

Untuk senyawa *eleutherine* visualisasi interaksinya ada pada Gambar 6, dari hasil visualisasi dapat terlihat asam amino yang

terpengaruhi oleh ligand *eleutherine* diantaranya Ala 188, Gly 512, His 193, His 372, Ile 363, Leu 338, Leu

370, Phe 191, Phe 195, Phe 196, Phe 376, Phe 504, Phe 515, Ser 516, Thr 192, Trp 373, Tyr 334, Tyr 371, dan Val 214. Dari ke-19 residu asam amino tersebut, terdapat ikatan hidrogen terjadi antara atom pada ligand *eleutherine* dengan asam amino reseptor Ser 516 yang keterangannya ada pada Tabel 7.

## SIMPULAN

- Senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* dapat berikatan dengan kantung COX-1 dan COX-2.
- Senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Ser 530 pada kantung ikatan COX-1 sebagaimana ikatannya dengan ibuprofen, dan dengan Ser 516 pada kantung ikatan COX-2 sebagaimana ikatannya dengan celecoxib.
- Senyawa *eleutherine* dan *isoeleutherine* lebih selektif terhadap enzim COX-2 dengan energi bebas ikatan yang lebih kecil dibandingkan pada interaksinya terhadap COX-1. Untuk *eleutherine* menghasilkan energi bebas ikatan sebesar -62,829 kkal dan *isoeleutherine* -66,439 kkal untuk kode reseptor 1EQG (COX-1), sedangkan untuk kode reseptor 3LN1 (COX-2) *eleutherine* menghasilkan energi bebas ikatan sebesar -68,666 kkal dan *isoeleutherine* -74,448 kkal. Senyawa *isoeleutherine* memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih baik

jika dibandingkan dengan *eleutherine* dengan energi bebas ikatan yang mendekati dengan nilai *native ligand* ibuprofen (COX-1) sebesar -85,529 kkal dan celecoxib (COX-2) -90,916 kkal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amelia T, Pratiwi D, Romsiah, Tjahyono DH. 2014. In silico Study of The Component of *Eleutherine americana* MERR. on Human Estrogen Reseptor Alpha as Potential Anti-Breast Cancer. *ICCST-3*. 6-9.
- Chemaxon. *MarvinSketch*. Melalui: <<http://www.chemaxon.com>> [22/08/15]
- Clcbio. *Molegro Molecular Viewer*. Melalui: <<http://www.clcbio.com>> [22/08/15].
- Dinata DI, Suryanto H, dan Musfiroh I. 2014. Simulasi Docking Molekular Senyawa Santorizol Sebagai Antiinflamasi Terhadap Enzim COX-1 dan COX-2. *IJPST*. 1(1): 8-17.
- Galingging, RY. 2009. Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) Sebagai Tanaman Obat Multifungsi. *Warta Penelitian dan Pengembangan*. 16(3).
- Hasanah AN, Nazaruddin F, Febrina E, dan Zuhrotun A. 2011. Analisis Kandungan Minyak Atsiri dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galangal* L.). *JMS*. 16(3): 147-152.
- Insanu M, Kusmardiyani S, dan Hartati R. 2014. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological

- Effect of Eleutherine Americana Merr. *Procedia Chemistry*. 13: 221-228.
- Lelo, A. 2001. *Pertimbangan Yang Muncul Dari OAINS Yang Digunakan*, Naskah Lengkap Temu Ilmiah Rematologi 2001, edisi Setyohadi B, Kasjmir YI. Jakarta : Ikatan Reumatologi Indonesia.
- Lucena, GMRS, Matheus FC, Ferreira VM, Tessele PB, Azevedo MS, Cechinel-Filho V, dan Prediger RD. 2013. Effect of Ethanolic Extract and Naphthoquinones Obtained from the Bulbs of *Cipura paludosa* on Short-Term and Long-Term Memory: Involvement of Adenosine A1 and A2A Receptors. *BCDT*. 112: 229-235.
- Permadi, Adi. 2006. *Tanaman Obat Pelancar Air Seni*. Jakarta : Penebar Swadaya. Hal. 21.
- Purnomo, Hari. 2013. *Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait (Uji In siliko Senyawa Antikanker)*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Selinsky BS, Gupta K, Sharkley CT, Loll PJ. Structural analysis of NSID binding by prostaglandin H2 Synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformation. *Biochem*. 40(17):5172-5180
- Smyth E dan FitzGerald G. 2007. *The Eicosanoid: Prostaglandins, Tromboxanes, Leukotrienes, and Related Compounds*, Dalam : Basic and Clinical Pharmacology, Editor : Bertram G. Katzung. Mc Graw Hill, San Fransisco, USA.
- Tessele PB, Delle MF, Quintao NL, da Silva GF, Rocha LW, Lucena GM, Ferreira VM, Prediger RD, Cechinel FV. 2011. A new naphthoquinone isolated from the bulbs of *Cipura paludosa* and pharmacological activity of two main constituents. *Planta Med*. 77(10): 1035-1043.
- Wang JL, Linburg D, Graneto MJ, Springer J, Hamper JR, Liao S, Pawlitz JL, Kurumbail RG, Maziasz T, Talley JJ, Kiefer JR, Carter J. 2010. The Novel benzopyram class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors, Part 2; The Second Clinical Candidate Having a Shorter and Favorable Human Half-Life. *Boorg.Med.Chem. Lett*. 20:7159-7163.
- Yasara. *Yes Another Scientific Artificial Reality Application*. Melalui: <<http://www.yasara.org>> [22/08/15]