

**MOLECULAR DOCKING SENYAWA AR-TUMERON PADA TUMBUHAN
KUNYIT (*Curcuma Longa* Linn.) SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA
ATEROSKLEROSIS SECARA IN SILICO**

**MOLECULAR DOCKING OF AR-TUMERON COMPOUNDS IN TURMERONE (*Curcuma
Longa* Linn.) AS ANTINFLAMMATION IN ATHEROSCLEROSIS IN SILICO**

Muhammad Ihsan¹, Hielmy Ihsan Fauzi², Shania Ulfa Oktaviani³, Ruswanto⁴

¹⁻⁴Departement of Pharmacy, Bakti Tunas Husada University, Tasikmalaya Jl. Cilolohan
No.36 Kota Tasikmalaya 46115

*Corresponding author email: m.ihsan08.mi@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit akibat gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kandungan senyawa bermanfaat dalam rimpang kunyit, diantaranya minyak atsiri, pati, resin, selulosa, dan beberapa mineral. Reseptor Antiinflamasi di download dari Protein Data Bank (PDB). Pengamatan obat dilakukan terhadap ligan yang memiliki energi ikatan yang rendah dan interaksi yang baik dengan enzim target. Berdasarkan hasil docking antara ligan dengan reseptor di peroleh konformasi ligan dengan energi terkecil. Binding affinity merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat, interaksi stabil dan ireversibel.

Kata kunci: Kardiovaskular, Antiinflamasi, Molecular Docking.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is a disease due to impaired function of the heart and blood vessels. Turmeric (*Curcuma longa* L.) is one type of tropical plant that has many benefits and is found in the region of Indonesia. The content of useful compounds in turmeric rhizomes, including essential oils, starches, resins, cellulose, and some minerals. Anti-inflammatory receptors are downloaded from protein data bank (PDB). Observations of the drug were made of ligands that had low bonding energy and good interactions with target enzymes. Based on the results of docking between ligands and receptors obtained conformation of ligands with the smallest energy. Binding affinity is a measure of a drug's ability to bind to receptors. Covalent bonds produce strong affinities, stable and irreversible interactions.

Keywords: Cardiovascular, Anti-Inflammatory, Molecular Docking.

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit akibat gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah yang menyebabkan 31% atau sekitar 17,5 juta jiwa dari jumlah kematian dunia pada tahun 2012. Dari jumlah kematian tersebut, 7,4 juta disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK) dan 6,7 juta oleh stroke (Kemenkes RI, 2017).

PJK terjadi akibat penyempitan arteri koroner sehingga tidak ada aliran darah ke otot jantung. Hal yang mendasari terjadinya PJK adalah aterosklerosis yang merupakan inflamasi kronis pada dinding dalam arteri sehingga terjadi penebalan dan penurunan elastisitas (Srividy, 2017).

Penyakit Jantung Koroner (PJK) masih menjadi masalah kesehatan besar baik di negara maju dan berkembang. PJK masih menjadi penyebab kematian utama di Indonesia dan diperkirakan menjadi penyebab kematian di seluruh dunia sebesar 30%. Tiga perempat dari total kematian akibat penyakit jantung koroner ditemukan pada masyarakat di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Diperkirakan tahun 2030 angka mortalitas akibat PJK akan

meningkat hingga 23,3 juta, Aterosklerosis merupakan penyebab utama pada PJK. (Ngurah *et al.*, 2021).

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang diawali oleh disfungsi endotel sehingga terjadi pertumbuhan plak pada dinding dalam arteri. Disfungsi endotel menyebabkan endotel mengaktifkan NF- κ B sehingga terjadi proses transkripsi gen proinflamasi yang mendukung pertumbuhan plak aterosklerosis.

Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kunyit adalah anggota keluarga Zingiberaceae (jahe) dan dibudidayakan secara luas di Asia. Rimpang adalah bagian dari tanaman yang digunakan sebagai obat dan menghasilkan bubuk berwarna kuning. Kunyit banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit seperti: antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektor, dan lain-lain. Salah satu senyawa kimia utama yang terkandung dalam kunyit dan memiliki peran sebagai anti inflamasi adalah kurkumin (Pradani *et al.*, 2021).

Kandungan senyawa bermanfaat dalam rimpang kunyit, diantaranya minyak atsiri, pati, resin, selulosa, dan beberapa mineral. Komponen utama yang paling penting dari kunyit adalah kurkumin, desmetoksikurkumin, dan bisdes- metoksikurkumin. Selain kurkumin, minyak esensial yang terkandung dalam rimpang kunyit meliputi ar-tumeron (31,1%), tumeron (10%), kurlon (10,6%), dan ar kurkumin (6,3%). Kunyit mengandung minyak atsiri keton sesquiterpena yaitu turmeron dan artumeron (Pradani *et al.*, 2021)

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

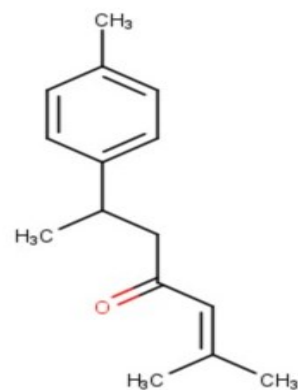
Alat yang digunakan adalah Seperangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 64 bit dan program Chemdraw 3D, MarvinSketch versi 21.17,0, AutodocTools-1.5.7., PyRx, Molegro Molecul Viewer, Discovery Studio versi 20.10, dan program pembantu lain yang berbasis server online seperti pkCSM, PreADMET, Protein Data Bank (PDB).

Bahan yang digunakan adalah protein NF-kB (pdb id : 4IDV) yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> dan struktur tiga dimensi Ar-Tumeron dibuat dan

dipreparasi menggunakan program MarvinSketch versi 21.17,0.

Preparasi Ligan

Ligan digambar menggunakan software MarvinSketch versi 21.17,0 kemudian dilakukan optimasi geometri 3 dan protonasi pada pH 7,4 selanjutnya disimpan dengan format .Mrv. Setelah itu dilakukan Conformational search dan save as file dalam bentuk pdb dan mol2.



Gambar 1. Ar-Tumeron

Docking dengan Autodock

Reseptor Antiinflamasi di download dari Protein Data Bank (PDB). Docking dilakukan dengan menggunakan Autodock. Hasil Docking kemudian dipilih dari hasil yang memiliki nilai binding affinity yang rendah dan disimpan dengan format pdb (Ruswanto, 2015).

Validasi metode Docking

Validasi metode molecular docking dilakukan dengan men-docking-

kan kembali protein NF- κ B tanpa ligand dengan native ligand yang telah dipisahkan sebelumnya menggunakan program AutodocTools-1.5.7 (Ruswanto, 2015; Ruswanto et al., 2022; Ruswanto et al., 2015; Ruswanto et al., 2022).

Analisis Hasil Docking

Reseptor dan ligan yang telah di docking-kan kemudian diubah menjadi bentuk pdb lalu dianalisis menggunakan software Molegro Molecul Viewer (MMV) dan dilihat interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D (Wardani, 2012)

Screening ligand based drug likeness (drug scan)

Pengamatan obat dilakukan terhadap ligan yang memiliki energi ikatan yang rendah dan interaksi yang baik dengan enzim target. Analisis pengamatan obat dilakukan dengan memperhatikan the rule of good medicine (Lipinski's rule of five) yaitu berat molekul 500 g/mol, lipofilitas 5, donor ikatan hidrogen 5, akseptor ikatan hidrogen 10, dan refractory molar antara 40-130 dan bioavaibilitas oral dari ligan. Parameter yang digunakan dapat ditentukan dengan bantuan software Marvin Sketch (Tambunan, 2012).

Hasil dan Pembahasan

Preparasi protein NF- κ B (pdb id : 4IDV) dengan memisahkan protein dengan native ligand sehingga tersedia ruang (pocket/cavity) yang nantinya digunakan saat proses docking sianidin dan peonidin pada protein tersebut. Preparasi protein NF- κ B (pdb id : 4IDV) yang mengandung native ligand inhibitor 4- {3-[2-amino-5-(2-methoxyethoxy) pyrimidin-4-yl]- 1H-indol-5-yl}-2-methylbut-3-yn-2-ol (13V). Hasil dari proses preparasi protein ini adalah struktur protein tanpa native ligand dan native ligand yang disimpan dalam bentuk file pdb.

Validasi metode molecular docking dilakukan dengan men-docking-kan kembali protein NF- κ B (pdb id : 4IDV) ligand dengan native ligand yang telah dipisahkan sebelumnya menggunakan program AutodocTools-1.5.7. Parameter validasi metode yang digunakan adalah nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) yang merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur eksperimental dengan struktur yang di-dockingkan pada protein (Lestari, 2015). Metode dikatakan valid apabila diperoleh nilai $RMSD \leq 2$, semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa pose ligand yang diprediksi semakin

baik karena semakin mendekati konformasi native ligand (Agistia dkk., 2013).

Nilai RMSD yang diperoleh dari reseptor Inflamasi dengan kode 4IDV

adalah di dapatkan nilai terbaik dari Running ke 4 yaitu sebesar 0,98. Nilai ini termasuk baik karena nilai RMSD nya kurang dari 2 (Ruswanto, 2015).

Tabel 1. Hasil Validasi Docking

Kode PDB	Validasi docking	Running	Binding energi	RMSD	Residu
4IDV	Ligan Alami	4	-8.91	0.98	-
4IDV	Ligan Uji (ArTumeron)	1	-5.28	88.75	ARGA : 408, SERA :476, GLYA: 409, ASPA:519, META:469,LEUA:471, GLUA:470, ALAA:427, LEUA: 472, LEUA:522, ARGA:416, GLYA:475,GLNA:479

Analisis Hasil Docking

Berdasarkan hasil docking antara ligan dengan reseptor di peroleh konformasi ligan dengan energi terkecil. Binding affinity merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat, interaksi stabil dan ireversibel. Ikatan elektrostatik bisa menghasilkan afinitas kuat atau lemah, biasanya bersifat reversibel. Semakin kecil nilai binding Affinity maka afinitas

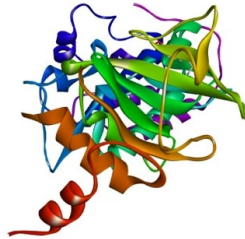
antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya semakin besar nilai binding Affinity maka afinitas antara reseptor. Dengan ligan semakin rendah. Grid box dan Binding Affinity dapat dilihat pada tabel 1. Menunjukkan hasil validasi docking dalam code PDB 4IDV (Reseptor Inflamasi) dengan ligan alami dan ligan uji. Parameter docking dipilih dari running terbaik yaitu untuk ligan alami pada running ke-4 dan ligan uji pada running ke-1 menunjukkan

binding energi untuk ligan alami adalah -8,87 kkal/mol dan untuk ligan uji -5,28 kkal/mol. serta RMSD dari ligan alami sebesar 0,98 dan ligan alami uji sebesar 88.75. Hasil Docking ligan alami dapat dilihat pada gambar 2. Residu asam amino menunjukkan hasil ligan uji dapat dilihat pada gambar 3, menunjukkan bahwa residu asam amino yang

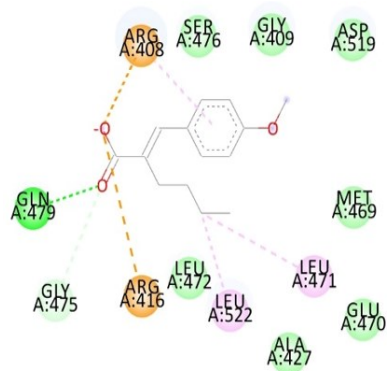
berinteraksi adalah ARG : 408, SERA :476, GLYA: 409, ASPA:519, META:469,LEUA:471, GLUA:470, ALAA:427, LEUA: 472, LEUA:522, ARG:416, GLYA:475,GLNA:479. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor, tetapi memiliki binding energi yang kurang baik karena nilai yang terbaik ≤ 2 .



Gambar 2. Hasil Docking Ligan Alami



Gambar 3. Hasil Docking 3D Ligan Uji Terbaik



Gambar 4. Hasil Docking 2D Ligan Uji Terbaik

Kesimpulan

Berdasarkan hasil docking pada reseptor 4IDV dengan ligan alami serta ligan uji menunjukkan hasil binding energi untuk ligan alami adalah -8.91 kkal/mol dan untuk ligan uji adalah -5.28 kkal/mol. Serta RMSD dari ligan alami 0,98 dan ligan alami uji 88,75.

Residu asam amino menunjukkan hasil ligan uji dapat dilihat pada gambar 3, menunjukkan bahwa residu asam amino yang berinteraksi adalah ARG A : 408, SER A :476, GLYA: 409, ASPA:519, META:469,LEUA:471, GLUA:470, ALAA:427, LEUA: 472, LEUA:522, ARG A:416, GLYA:475, GLNA:479. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor, tetapi memiliki binding energi yang kurang baik karena nilai yang terbaik ≤ 2 .



Gambar 5. Perbandingan Sebelum dan Sesudah Docking

Daftar Pustaka

- Ngurah, G., Candra, H., Adnyana, I. M., & Wijaya, P. (2021). *Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico Molecular Docking Kaempferol as Anti-Inflammatory in Atherosclerosis in Silico*. 7(1), 13–18.
- Pradani, T. C., Fatimawali, ., Manampiring, A. E., Kepel, B. J., Budiarmo, F. D., & Bodhi, W. (2021). Molecular Docking Terhadap Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa* Linn.) yang Berpotensi Menghambat Virus Corona. *Jurnal E-Biomedik*, 9(2), 208–214. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i2.31888>.

- Ruswanto, R. (2015). Desain dan pemodelan molekul turunan 1, 3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 9(1), 14. 25(3), 87-96.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Ruswanto, R., Ratnasari, A., & Tuslinah, L. (2015). Sintesis Senyawa N'-(3, 5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohydrazide Dan Studi Interaksinya Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 14(1), 63-73.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Yanuar, A. (2022). Computational studies of thiourea derivatives as anticancer candidates through inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*,

