

Docking senyawa andrografolid sebagai kandidat obat antiinflamasi

Docking of andrographolide compounds as anti-inflammatory drug candidates

Deliani¹, Dian Gina Furna Khotim F², Indah alvina³.

Program Studi Farmasi , STikes Bakti Tunas Husada, Jl. Cilolohan No. 36 Tasikmalaya, Jawa Barat 46115, Indonesia.

*Corresponding author email: deliyani870@gmail.com

Received 6-11-2019 **Accepted** 25-11-2019 **Available online** 30-12-2019

ABSTRAK

Peradangan atau inflamasi merupakan respon sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya dan bertindak untuk menghilangkan rangsangan yang merugikan terhadap tubuh melalui penyembuhan. Terjadinya peradangan ditandai dengan pembengkakan, kemerahan, hilangnya fungsi jaringan, panas, serta nyeri.. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan penambatan senyawa andrografolid sebagai kandidat antiinflamasi, melalui metode *docking*. hasil menunjukkan nilai binding energi yang didapatkan nilai binding senyawa uji (andragrofolid) lebih kecil dibandingkan dengan senyawa pembanding (ibu profen) yaitu untuk nilai Andrografolid -10,76 sedangkan nilai binding dari ibu profen -7.06, sehingga dapat diartikan bahwa senyawa andragrofolid lebih stabil. andragrofolid berikatan dengan 3 hydrogen yaitu TYR 385, PHE 518, dan SER 530 sedangkan untuk senyawa pembanding (ibu profen) berikatan dengan 3 hidrogen yaitu LEU 352, GLN 192, dan PHE 518. Hasil analisis farmakokinetik andrografolid memiliki nilai permeabilitas senyawa yang tinggi karena menghasilkan nilai prediksi >0.90. Untuk nilai HIA senyawa andrografolid memiliki persentase penyerapan pada usus manusia atau HIA yang baik karena lebih dari 30%.

Kata kunci: anti-inflamasi, *docking*, ibu profen, andragrofolid

ABSTRAK

Inflammation is the immune system's response to noxious stimuli and acts to eliminate harmful stimuli to the body through healing. The occurrence of inflammation is characterized by swelling, redness, loss of tissue function, heat, and pain. This study aims to tether andrographolide compounds as anti-inflammatory candidates, through the docking method. The results show that the binding energy value obtained by the test compound (andragrofolid) is smaller than the comparison compound (Profen's mother), namely the Andrographolide value of -10.76 while the binding value of Profen's mother is -7.06, so it can be interpreted that the andragrofolid compound is more stable. andragrofolid binds to 3 hydrogens, namely TYR 385, PHE 518, and SER 530 while for the comparison compound (ibu profen) it binds to 3 hydrogens, namely LEU 352, GLN 192, and PHE 518. The results of pharmacokinetic analysis of andrographolide have a high compound permeability value because it produces predictive value >0.90. For the HIA

value, androgrofolid compounds have a good percentage of absorption in the human intestine or HIA because it is more than 30%.

Keywords: *anti-inflammatory, docking, profen mother, andragrofolid*

Pendahuluan

Peradangan atau inflamasi merupakan respon sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya dan bertindak untuk menghilangkan rangsangan yang merugikan terhadap tubuh melalui penyembuhan. Terjadinya peradangan ditandai dengan pembengkakan, kemerahan, hilangnya fungsi jaringan, panas, serta nyeri. Inflamasi dapat terjadi karena beberapa faktor seperti cedera jaringan, infeksi dan infark jantung (Chen,2018).

Pengobatan antiinflamasi terbagi menjadi dua yaitu pertama menggunakan obat AINS yang banyak beredar di toko obat dan jasa layanan kesehatan yaitu AINS nonselektif seperti golongan parasetamol, diklofenak, asetosal, indometasin,metamisol, fenilbutazon, dan piroksikam. Pada obat AINS jika dikonsumsi jangka panjang akan menimbulkan efek samping seperti lesi gastro intestinal, berak darah, serta muntah darah (Soleha, 2018). Kedua dapat menggunakan obat OAINS seperti diklofenak dan meloksikam (semiselktif), dan ibuprofen dan naproxen (non-selektif). Pada penggunaan obat OAINS ini dapat membahayakan pada pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular serta obat ini mampu menurunkan

efektivitas obat kardiovaskular (puri, 2017).

Siklooksigenase (COX) yaitu enzim bifungsional yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂) melalui dioksigenasi, setelah itu mengkatalis peroksidasi PGG₂ menjadi PGH₂. Senyawa PGH₂ merupakan prekursor pembentukan beberapa mediator yang penting untuk nyeri, demam, dan inflamasi. Siklooksigenase bersifat terinduksi serta berada pada jaringan yang mengalami inflamasi (Laio and Parrinello, 2008).

Pada studi literatur oleh Claudia, Andrografiolid merupakan senyawa aktif utama yang terdapat dalam herba sambiloto, senyawa ini memiliki potensi terhadap penyakit inflamasi dengan mekanisme yang spesifik. Dosis andrografiolid efektif sebagai antiinflamasi yaitu pada mencit 4mg/kg BW; tikus sebesar 20mg/kg BW; terhadap kelinci 7,04g/kg BB; serta pada manusia sebesar 12mg/kg BB.

Docking molekuler adalah simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara ligan/obat serta resepto/protein dengan cara memasang ligan pada sisi aktif reseptor (Anugrah, 2017).

Berdasarkan uraian diatas percobaan docking ini untuk melihat potensi Andrografiolid sebagai antiinflamasi dalam menghambat COX-6.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian : perangkat keras (Hardware) dan perangkat lunak (Software). Perangkat keras yang digunakan adalah laptop ASUS X441M, Processor Intel Celeron tipe N4000 dan N4020 1.1 Ghz sampai 2.8 Ghz, RAM 4 GB, HDD 1TB (1000GB) Graphic Integrated Intel HD Graphics. Perangkat lunak yang digunakan adalah ChemDraw, AutoDock tool, Molegro molecule viewer 25, Command prompt, Notepad ++, Discovery Studio visualizer, Morvin sketch.

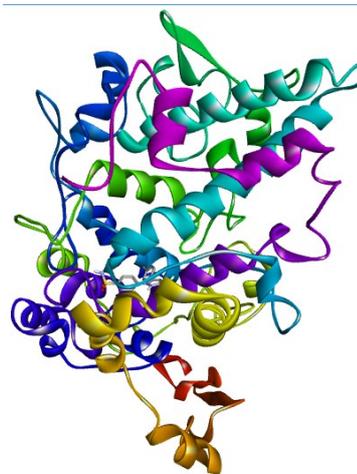
Peosedur Penelitian

1. Penyiapan struktur ligan dan struktur protein

Preparasi struktur ligan senyawa uji dan ligan senyawa pembanding merupakan langkah pertama yang harus dilakukan. Senyawa andrografiolid serta ibuprofen (pembanding) dibuat struktur dua dimensinya menggunakan software ChemDraw, kemudian di transformasikan menjadi struktur tiga dimensi dengan paket program MarvinSketch.

2. Preparasi makromolekul

Makromolekul yang digunakan adalah reseptor Siklooksigenase-2 (COX-2) dengan kode pdb 6COX) yang diperoleh dari *database* PDB (*Protein Data Bank*) pada situs <http://www.rcsb.org.pdb>



Gambar 1. Reseptor siklooksigenase-2 (6COX)

Pada Penambatan molekul diawali dengan dilakukan penambatan ligan alami S58 (1-phenyl sulfonamide-3-trifluoromethyl-5 para bromo phenylpyrazole) dengan reseptor protein COX-2. Nilai Cluster RMSD sebesar 0.00 dengan nilai binding energy -9.28. bila dilihat dari nilai RMSD < 2 , maka hal ini dapat dikatakan sudah memenuhi syrata protokol docking dan dapat diaplikasikan untuk mendocking senyawa lain

3. Prediksi Farmakokinetik dan Drug Scan

Prediksi farmakokinetik menggunakan program pkCSM dan

untuk Drug scan menggunakan *Lipinski Rule of Five*.

4. Simulasi *docking* Ligan Uji dan Ligan Pembanding

Struktur reseptor siklooksigenase (6COX) dan ligan uji andrografolid, serta ligan pembanding ibuprofen dalam format *.pdb diubah ke *.pdbqt melalui program AutoDock Tools 1.5.6. metode docking dilakukan dengan menambatkan setiap ligan pada reseptor siklooksigenase dengan koordinat penambatan (Grid Center) x=22, y=23, z=46 Å dan ukuran Grid Box x=40, y=40, z=40 Å. Masing-masing ligan berada pada kondisi fleksibel yang akan berinteraksi dengan biomakromolekul pada kondisi rigid. AutoDock tools yang digunakan pada simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding terhadap reseptor siklooksigenase. Hasil docking diberi skor dan diperoleh nilai terbaik (ΔG paling negatif) dan diamati pada area penambatan ligan terhadap reseptor siklooksigenase.

Hasil dan Pembahasan

Docking merupakan aksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein. Dari proses docking

akan diperoleh energi ikatan (ΔG) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor siklooksigenase-2.

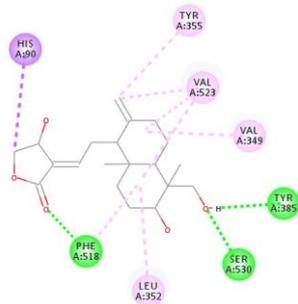
Tahap validasi dilakukan menggunakan software AutoDock Tools dengan tujuan agar diperoleh parameter yang sesuai dalam proses penambatan molekul. Untuk evaluasi validasi, parameter yang dilihat adalah nilai RMSD (Root Mean Square Deviation). RMSD merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur eksperimental dengan struktur yang di-docking-kan atau yang di prediksi. Nilai RMSD $< 2,0 \text{ \AA}$ biasanya digunakan sebagai kriteria kesuksesan metode docking. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa pose ligan yang diprediksi semakin baik karena semakin mendekati konformasi native. Akan tetapi, sebenarnya belum ada standar nilai RMSD yang digunakan sebagai parameter kesuksesan metode docking (Hawkins et al., 2008).

Tabel 1. Nilai *Binding energy*

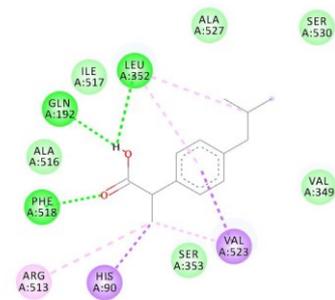
Nama senyawa	<i>Binding energy</i>
Andrografolid	-10.76
Ibu Profen	-7.06

Ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil

sehingga semakin kecil harga ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekul pada ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatis, interaksi hidrofobik, dan ikatan hydrogen yang berkontribusi pada harga energi ikatan (ΔG) dari ligan reseptor. Berdasarkan hasil docking nilai binding energy yang didapatkan nilai binding senyawa uji (andragrofolid) lebih kecil dibandingkan dengan senyawa pembanding (ibu profen) seperti pada tabel 1 diatas, sehingga dapat diartikan bahwa senyawa andragrofolid lebih stabil. Pemilihan ibuprofen sebagai senyawa pembanding yaitu berdasarkan mekanisme kerjanya yang menghambat pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat melalui penghambatan enzim cyclooxygenase (Mardianingrum *et al.*, 2021)



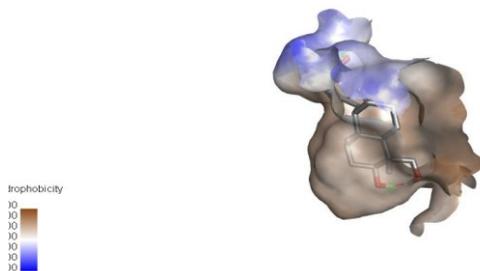
Gambar 2. Ikatan andragrofolid dengan ikatan hidrogen



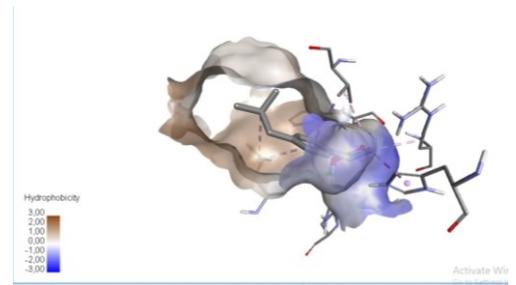
Gambar 3. Ikatan ibu profen dengan ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan berikatan dengan reseptor dan juga bisa lepas ikatannya setelah terjadi ikatan dan adanya reaksi (Syahputra *et al.*, 2014). Ikatan hidrogen merupakan interaksi yang terbentuk antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki nilai keelektronegatifan tinggi (Pratama *et al.*, 2017). Berdasarkan gambar 2 andragrofolid berikatan dengan 3 hydrogen yaitu TYR 385, PHE 518, dan SER 530 sedangkan untuk senyawa pembanding (ibu profen) berikatan dengan 3 hidrogen yaitu LEU 352, GLN 192, dan PHE 518. Banyaknya ikatan hydrogen dengan senyawa uji andragrofolid atau senyawa pembanding ibu profen dapat mempengaruhi nilai sifat kimia fisika, keasaman dan kelarutannya dalam air. Interaksi hidrogen adalah interaksi yang terjadi antara atom hidrogen yang berikatan secara kovalen dengan atom

elektronegatifdonor dengan atom elektronegatif lainnya yang bersifat sebagai reseptor. Ikatan hidrogen antara asam amino dan ligan menunjukkan interaksi molekular yang spesifik (Beny *etal.*,2020)



Gambar 4. Hidrofobik senyawa uji andragrofolid



Gambar 5. Hidrofobik senyawa pembeding Ibu profen

Gambar 4 dan 5 menunjukkan permukaan hidrofobitas dari protein (residue), dimana warna coklat pada permukaan menunjukkan residue bersifat hidrofob sedangkan warna biru menunjukkan residue bersifat hidrofil. Ligan yang terikat di dalamnya harus memiliki sifat sama dengan residue. Pada ligan yang terikat, warna coklat-hitam menunjukkan sifat hidrofob, sedangkan warna merah menunjukkan sifat hidrofil. Pada senyawa uji andragrofolid (gambar 4), ada beberapa permukaan dari ligan yang bersifat hidrofob. Kesesuaian sifat hidrofobitas antara ligan dan reseptor menyumbangkan kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor (Pratoko & Bagian, 2021).

Tabel 2. Data prediksi farmakokinetk

Nama Senyawa	Prediksi Farmakokinetik			Toksistasitas		
		CaCO ₂	HIA	BBB	Amest test	Hepatotoxicity

Andrografolid	1.07	95.357%	-0,598	No	No	No
---------------	------	---------	--------	----	----	----

Tabel 3. Hasil data *Lipinski's Rule of Five*

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul	Donor Proton	Akseptor Proton	Log P	Refractory Molar
	<500 g/mol	<5	<10	<5	40-130
Andrografolid	350	3	5	2,44	98.842

Berdasarkan tabel diatas dinyatakan senyawa andrografolid memenuhi kriteriaa aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga berpotensi dapat diadministrasikan secara oral.

Selanjutnya untuk parameter farmakokinetik dan toksisitas yaitu menggunakan program pkCSM. Berdasarkan hasil yang dapat dilihat pada tabel 2, andrografolid memiliki nilai permeabilitas senyawa yang tinggi karena menghasilkan nilai prediksi >0.90. Untuk nilai HIA senyawa andrografolid memiliki persentase penyerapan pada usus manusia atau HIA yang baik karena lebih dari 30% .Pada parameter BBB untuk senyawa tertentu bila logBB <-1 tidak terdistribusi dengan baik ke otak. Senyawa andrografolid tidak terdistribusi dengan baik ke otak karena nilai prediksi < -1.

Parameter yang selanjutnya yaitu mencek aturan *Lipinski's Rule of*

(2)
Five. Kriteria obat yang baik harus mengikuti sebuah aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan yang ditetapkan oleh *Lipinski's Rule of Five* yaitu berat molekul <500 g/mol, log P<5, donor ikatan hydrogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10 dan *refractory molar* antara 40-130.

Simpulan

Dari hasil docking, menunjukkan senyawa andragrofolid memiliki *binding energi* yang paling rendah yaitu sebesar -10.76 dibandingkan ibu profen yang memiliki nilai *binding energi* sebesar -7.06. Hal ini andrografolid menunjukkan afinitas yang bagus terhadap ikatan dengan reseptor. Ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan

molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil.

Daftar Pustaka

- Beny, R., Yana, N. R. A., & Leorita, M. (2020). Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 181–191. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025>
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83.
- Pratama, R., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2017). Molecular Interaction Analysis of COX-2 against Curcuminoid and Xanthorizol Ligand as Anti Breast Cancer using Molecular Docking. *Current Biochemistry*, 2(3), 139–149.
- <https://doi.org/10.29244/cb.2.3.139-149>
- Pratoko, d. K., & bagian. (2021). Molecular docking senyawa fitokimia piper longum (l.) Terhadap reseptor siklooksigenase-2 (cox-2) sebagai antiinflamasi dwi. *Angewandte chemie international edition*, 6(11), 951–952., 2013–2015.
- Claudia, Annisa & Nyi Mekar. Review: Aktivitas Anti Inflamasi dan Bioavailabilitas Andrografolid pada Hewan Uji. Universitas Padjajaran: Jatinangor.
- Puri, Amira, Z. & Novita Caroli. 2017. Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoxik. Universitas Lampung: Lampung.
- Anugrah, Andri. Dkk. 2017. Docking Molekuler Senyawa 5,5 - Dibromometilsesamin. Universitas Hasanudin: Makassar
- Soleha, Maratu. Dkk. 2018. *Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia*. Badan Pusat Statistik: Jakarta. Vol.8 No.2 Hal.109-117.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In silico study of the active

compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 177-194.

Ruswanto, R., Miftah, A. M., & Tjahjono, D. H. (2021). In silico study of 1-benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*, 34, 100741.

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).

