

DOCKING MOLEKULER SENYAWA METABOLIT SEKUNDER *Lantana camara* SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM COX-1

Atim Febry Masula¹, Dian Puspitasari², Eili Supriatin S.W³, Khoirul Ummah⁴, Dinik Rokhmatin⁵,
M. Musthofa Mubarrok⁶, Ajheng Triyuni Hariza⁷, Isnawati⁸, Erlix Rakhmad Purnama^{9*}

¹Prodi Biologi Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri
Surabaya

²⁻⁹Prodi Biologi Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri
Surabaya

*email: erlixpurnama@unesa.ac.id

ABSTRACT

Lantana camara contains several types of flavonoids such as *umuhengerin*, *lantadene A*, *lantadene B*, *icterogenin*. One of flavonoids mechanisms as anti-inflammatory is by inhibiting cyclooxygenase receptor (COX). This study aims to determine the affinity of flavonoid compounds contained in *L. camara* with COX-1 receptors as antiinflammatory and to know the hydrogen bonds that can be formed by using molecular docking method. Testing in silico is done based on computer-aided drug design method. The tools used in this study, the PyRx software, PyMol software, Pubchem (database compound), PDB (Protein Data Bank), and PoseView. Based on the results, it can be concluded that the *Icterogenin* compound and *Umuhengerin* compound is the most effective compound in anti-inflammatory process, *icterogenin* compound has a value RMSD 41.1 Å and the value of binding affinity -8.8 and the *Umuhengerin* compound has value RMSD 1, 61 Å and value of binding affinity -8.0. It shows that the *Umuhengerin* compound has a resemblance percentage with the target protein because it has a smaller RMSD value than the *Icterogenin* compound. However, *Icterogenin* compounds have stronger and more efficient hydrogen bonds than the *Umuhengerin* compound because of the lowest value of binding affinity.

Keywords: Docking; Secondary Metabolites; *Lantana camara*; Anti-inflammatory; COX-1 Enzyme.

PENDAHULUAN

Perkembangan dalam penemuan obat umumnya bersifat coba-coba (*trial and error*) yang menyebabkan biaya pengembangan obat baru menjadi sangat mahal (Siswandono, 2000). Hal ini dapat diketahui dari 8.000 hingga 10.000 senyawa baru hasil sintesis atau berasal dari sumber alam, setelah melalui berbagai pengujian seperti uji fisika, uji kimia, uji aktivitas, uji toksisitas, uji farmakokinetik kemudian uji farmakodinamik, sampai uji secara klinik, kemungkinan hanya ada satu senyawa yang secara klinik dapat digunakan sebagai obat (Lily *et al.*, 2011).

Teknik penemuan obat baru melalui studi komputasi yang merupakan cabang kimia dengan menggunakan hasil kimia teori, lalu

diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat dan perubahan dari molekul maupun dengan cara melakukan simulasi terhadap sistem-sistem yang besar (makromolekul seperti protein serta asam nukleat) dan sistem besar yang dapat mencakup kajian konformasi molekul serta perubahannya (misalnya, proses denaturasi protein), dan perubahan fase, serta memperkirakan sifat-sifat makroskopik (misalnya, kalor jenis) berdasarkan perilaku di tingkat atom dan molekul. Hal tersebut merupakan salah satu cara mengatasi permasalahan pengembangan obat baru. Metode kimia komputasi bisa memprediksi namun bukan berarti dapat digunakan secara langsung, dikarenakan sedikit sekali aspek kimia yang dapat dihitung secara tepat. Hampir semua

aspek kimia dapat digambarkan di dalam skema komputasi kualitatif atau kuantitatif (Siswandono, 2000).

Indonesia merupakan negara yang memiliki banyak jenis tumbuhan yang menjadi sumber obat tradisional (Rusdi, 1988). Tumbuhan obat ini merupakan sumber zat-zat kimia baru yang penting dalam dunia pengobatan. Banyak genus dari famili Verbenaceae yang mempunyai sifat-sifat farmakologis, di antaranya adalah genus *Lantana* yang telah dipelajari secara intensif. Contohnya fraksi flavonoid dari daun *L. montevidensis* Briq. menunjukkan aktivitas antiproliferasi (Nagao *et al.*, 2002).

Tanaman cemara (*L. camara*) mengandung beberapa jenis flavonoid diantaranya *Umuhengerin*, *Lantaden A*, *Lantaden B*, *ikterogenin* (Youngen, 2005). Flavonoid merupakan salah satu metabolit yang memiliki potensi sebagai anti-inflamasi dalam suatu tanaman (Rathee *et al.*, 2009). Salah satu mekanisme kerja flavonoid sebagai anti-inflamasi adalah dengan menghambat kerja reseptor siklooksigenase (COX) (Kumar, 2013).

Kajian mengenai kandungan tanaman cemara dari jenis flavonoid sebagai penghambat kerja reseptor COX secara *in silico* hingga saat ini masih belum terpublikasikan. Oleh karena itu pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa flavonoid yang terkandung dalam *L. camara* dengan reseptor COX-1 sebagai anti-inflamasi dan mengetahui ikatan hidrogen yang dapat terbentuk dengan menggunakan metode *docking* molekuler.

METODOLOGI PENELITIAN

Pengujian *in silico* dilakukan berdasarkan metode *computer-aided drug design*. Alat yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu *software* PyRx, *software* PyMol, Pubchem (database

senyawa), PDB (*Protein Data Bank*), dan PoseView (<https://proteinsplus.zbh.uni-hamburg.de/>).

Bahan yang digunakan antara lain, struktur 3D ligan yang telah didapatkan dari Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan struktur protein target yang diperoleh dari PDB (<https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Analisis ikatan COX-1 dilakukan melalui *docking*. Persiapan protein target COX dilakukan dengan pengunduhan protein COX melalui website www.rcsb.org/pdb/home/home.do kode PDB: 1EQG. Isolasi ligan yaitu *Umuhengerin*, *lantaden A*, *lantaden B*, *ikterogenin*, analisis *binding site* untuk melihat suatu interaksi ligan dengan protein atau enzim COX-1, analisis hasil *docking*, dan visualisasi hasil *docking*.

Masing-masing senyawa ligan dilakukan *docking* dengan protein COX-1. Preparasi sampel ligan dengan cara menyiapkan senyawa ligan (*Umuhengerin*, *lantaden A*, *lantaden B*, dan *ikterogenin*) dalam bentuk 3D dengan format *.sdf kemudian di *convert* dalam format *.pdb menggunakan *software* PyRx dengan menu OpenBabel. Preparasi protein COX-1 dengan format *.pdb kemudian dilakukan sterilisasi (menghapus ligan dan molekul air yang menempel) lalu disimpan. Senyawa ligan yang telah dalam format *.pdb kemudian *docking* terhadap protein COX-1. Setelah didapatkan hasil *docking* lalu dilakukan analisis interaksi protein dan ligan dengan menggunakan website PoseView (<https://proteinsplus.zbh.uni-hamburg.de/>).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan secara *in silico* terhadap reseptor COX-1 dapat diketahui hasil *docking* (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Docking Ligan dengan Reseptor COX-1

Ligan	RMSD (Å)	Binding Afinity (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
<i>Icterogenin</i>	41,1	-8,8	Glu326A	Tyr136B
<i>Lantadene A</i>	45,7	-8,4	Gln327A	Glu326A, Arg49B
<i>Lantadene B</i>	3,083	-8,5	Arg49A	Glu326B, Arg49A
<i>Umuhengerin</i>	1,61	-8,0	Thr206B	His207B, His388B

Berdasarkan hasil *docking* antar empat ligan dari senyawa pada tanaman *Lantana*

camara yaitu *Ikterogenin*, *Lantadene A*, *Lantadene B*, dan *Umuhengerin* dengan

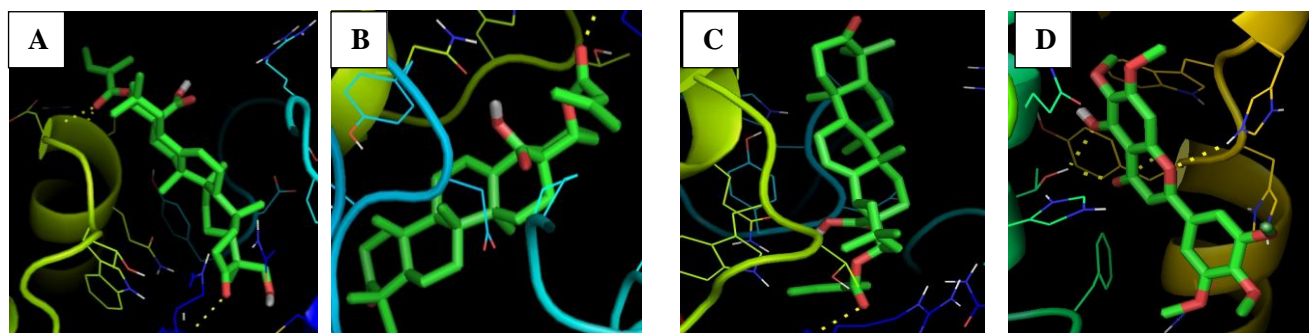
reseptor. Diperoleh nilai RMSD dan *binding affinity* dari keempat ligan tersebut. RMSD menjelaskan mengenai nilai jarak atom pada satu konformasi dengan atom terdekat yang memiliki tipe sama dengan atom tersebut pada konformasi lain. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal (Lestari, 2015). Nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa semakin kecil kesalahan dari perhitungan, sehingga dapat dikatakan lebih akurat perhitungannya. Namun jika nilai RMSD $> 2 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar (Ferwadi, dkk. 2017) sehingga hasil interaksi ligan dan reseptor secara *in silico* tidak dapat digunakan sebagai acuan. Dilain pihak, *binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor semakin rendah (Saputri, dkk., 2016).

Dari keempat ligan tersebut *Umuhengerin* memiliki nilai RMSD paling rendah yakni $1,61 \text{ \AA}$ dan *binding affinity* sebesar $-8,0$ hal ini menunjukkan bahwa ikatan dan reaksi yang terjadi kuat dan efisien. Pada ligan *Umuhengerin* menghasilkan residu asam amino His207B; His388B dan Thr 206B.

Ligan *Ikterogenin* memiliki nilai RMSD sebesar $41,1 \text{ \AA}$ dan *binding affinity* sebesar $-8,8$ dengan residu asam amino Glu326A dan Tyr136B. Kemudian untuk ligan *Lantadene A*

dan *Lantadene B* masing masing memiliki nilai RMSD yang terpaut jauh yakni pada *Lantadene A* nilai RMSD sebesar $45,7 \text{ \AA}$ sedangkan untuk nilai RMSD pada *Lantadene B* adalah $3,083 \text{ \AA}$. Akan tetapi memiliki nilai *binding affinity* yang tidak jauh berbeda yakni pada *Lantadene A* sebesar minus $8,4$ dan pada *Lantadene B* sebesar minus $8,5$. Residu asam amino yang dihasilkan pada *Lantadene A* adalah Glu326A; Arg49B dan Gln327A. *Lantadene B* memiliki residu asam amino Glu326B; Arg49A dan Arg 49A. Residu asam amino yang dihasilkan pada *Lantadene A* dan *Lantadene B* hampir sama yakni asam amino Glu326 A dan B dan Arg 49 A dan B.

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa terdapat 4 ligan yang digunakan yakni *Lantadene A*, *Lantadene B*, *Ikterogenin*, dan *Umuhengerin*. Di antara ke empat senyawa tersebut hasil yang terlihat bahwa senyawa *Ikterogenin* dan senyawa *Umuhengerin* berbanding terbalik pada nilai RMSD dan nilai *binding affinity*. Pada senyawa *Ikterogenin* nilai RMSD nya adalah $41,1 \text{ \AA}$ dan nilai *binding affinity* sebesar $-8,8$; sedangkan pada senyawa *Umuhengerin* memiliki nilai RMSD sebesar $1,61 \text{ \AA}$ serta nilai *binding affinity* sebesar $-8,0$. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa *Umuhengerin* memiliki presentase kemiripan dengan protein target karena memiliki nilai RMSD yang lebih kecil dibandingkan dengan senyawa *Ikterogenin*. Akan tetapi senyawa *Ikterogenin* memiliki ikatan hidrogen yang lebih kuat dan efisien dibandingkan dengan senyawa *Umuhengerin*. Hasil ikatan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. (A) Ikatan hidrogen yang terbentuk antara *Ikterogenin* dengan COX-1; (B) Ikatan hidrogen yang terbentuk antara *Lantadene B* dengan COX-1 ; (C) Ikatan hidrogen yang terbentuk antara *Lantadene A* dengan COX-1; (D) Ikatan hidrogen yang terbentuk antara *Umuhengerin* dengan COX-1

Enzim COX-1 berfungsi dalam pembentukan prostaglandin untuk pembentukan

inflamasi. Senyawa-senyawa yang terdapat dalam *L. camara* dapat menghambat sisi aktif

dari enzim ini yang megakibatkan proses katalis enzim terganggu (Hidayati, 2008). Berdasarkan hasil analisis docking senyawa-senyawa yang digunakan mampu berinteraksi dengan residu asam amino penting pada ikatan enzim COX-1.

Keempat senyawa (*Lantadene A*, *Lantadene B*, *Ikterogenin*, dan *Umuhengerin*) yang digunakan dalam simulasi docking ini terdapat pada kandungan flavonoid yang terdapat di dalam *L. camara*. Kandungan flavonoid tersebut dapat berfungsi sebagai antiinflamasi karena dapat menghambat aktivitas enzim COX-1 dan/atau lipooksigenase (Nijveldt, *et al.*, 2001). Pemberian ekstrak *L. camara* yang mengandung saponin, flavonoid, dan minyak atsiri yang memiliki efek antiinflamasi akan mengurangi volume peradangan (Hidayati, 2008). Sehingga senyawa-senyawa tersebut dapat dijadikan sebagai obat antiinflamasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *docking* dan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa senyawa *Ikterogenin* dan senyawa *Umuhengerin* adalah senyawa yang paling efektif dalam proses antiinflamasi, senyawa *Ikterogenin* memiliki nilai RMSD 41,1 Å dan nilai *binding affinity* -8,8 dan pada senyawa *Umuhengerin* memiliki nilai RMSD 1,61 Å dan nilai *binding affinity* -8,0. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa *Umuhengerin* memiliki presentase kemiripin dengan protein target karena memiliki nilai RMSD yang lebih kecil dibandingkan dengan senyawa *Ikterogenin*. Namun senyawa *Ikterogenin* memiliki ikatan hidrogen yang lebih kuat dan efisien dibandingkan dengan senyawa *Umuhengerin* karena nilai *binding affinity* yang paling rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ferwadi, S., Rahmat G. dan Winni A. 2017. Studi *Docking* Molecular Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya sebagai Inhibitor Protein 1j4x pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*. Vol. 14(2): 84-90.
- [2] Hidayati, N., A. Listyawati, S., Setyawan A., Dwi. 2008. Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara* L. pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan. *Bioteknologi*. Vol. 5, No. 1, hal: 10-17. ISSN: 0216-6887.
- [3] Iskandar P., Ismaniati N. A. 2010. Peran prostaglandin pada pergerakan gigi ortodontik. *Dentofasial*. Vol. 9, No. 2, hal: 91-100.
- [4] Kopperta, W., Wehrfritza, A., Korbera, N., Sittla, R., Albrechta, S., Schuttlera, J., Schmelz, M. 2004. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *International Association for the Study of Pain*. Vol. 108: 148-153.
- [5] Kumar, S. and Pandey, A.K. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013:1-16. Lin, C.F., Huang, Y.L., Cheng, L.Y., Sheu, S.J., and Chen, C.C. 2006. Bioactive Flavonoids from *Ruellia tuberosa*. *J Chin. Med*. Vol. 17 (3): 103-109.
- [6] Lestari, T. 2015. *Studi Interaksi Turunan 1,3Dibenzoil tiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor*. Tasikmalaya: STIKes Bakti Tuna Husada.
- [7] Lily, Martina H, Ningrum W, Sukaisi, Yeni V. 2011. *Discovery and Development Of Drug*. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- [8] Nijveldt, R.J., van Nood E., van Hoorn DEC., Boelens PG., van Norren K., van Leeuwen PAM. 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 74 (4): 418-25.
- [9] Nur AH, Shanti L, Ahmad DS. 2008. Kandungan kimia dan uji antiinflamasi ekstrak etanol *Lantana camara* L. pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan. *Bioteknologi*. Vol. 5(1):10-17.
- [10] Prasetya, C. R. 2015. Ekspresi dan Peran Siklooksigenase-2 dalam Berbagai Penyakit di Rongga Mulut. *Stomatognathic (J. K. G Unej)*. Vol. 12 No. 1: hal. 16-19.
- [11] Rathee, P., Chaudhary, H., Rathee, S., Rathee, D., Kumar, V., and Kohli, K. 2009. Mechanism of Action of Flavonoids as Anti-Inflammatory

Agents: A Review. Inflammation & Allergy. *Drug Targets*. Vol. 8 (1) :229-235.

- [12] Saputri, K. E., Nurul F., Erwinda K., Dedy P. dan Broto S. 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*. Vol. 4(1): 16-20.
- [13] Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal Pengembangan Obat Jilid I*. Surabaya: Airlangga University Press.
- [14] Zhang, X., dan E. Darnell, Jr. J. 2001. Functional Importance of Stat3 Tetramerization in Activation of the $\alpha 2$ -Macroglobulin Gene. *The Journal Of Biological Chemistry*. Vol. 276, No. 36: 33576–33581.