

Penapisan Virtual Senyawa–Senyawa dalam Famili Zingiberaceae sebagai Antiinflamasi Menggunakan Protokol EE_COX2_V.1.0

Penulis Esti Mulatsari*, Esti Mumpuni, Feriza Sandayu

Afiliasi Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta,12640, farmasi@ffup.org, Indonesia

Kata Kunci

- Penapisan virtual
- Cyclooxygenase-2,
- Zingiberaceae

Diterima 23 Maret 2017

Direvisi 18 Mei 2017

Disetujui 19 Juli 2017

*Penulis korespondensi

Esti Mulatsari

Fakultas Farmasi, Universitas
Pancasila, Jakarta,12640,
Indonesia

Email :
estimulatsari@gmail.com

ABSTRAK

Berbagai penelitian tentang sifat-sifat anti-inflamasi dan anti-kanker dari berbagai senyawa dalam tanaman familia *Zingiberaceae* telah dilakukan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Enzim yang diinduksi dan diekspresikan pada sel-sel inflamasi dan kanker dianggap sebagai target obat yang ideal untuk menghambat peradangan dan tumorigenesis, salah satunya adalah enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Dalam penelitian ini telah dilakukan penapisan virtual senyawa dalam tanaman *Kaempferia galanga*, *Curcuma domestica* Val., *Zingiber officinale* dan *Curcuma xanthorrhiza*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas senyawa-senyawa tersebut sebagai penghambat enzim COX-2 secara *in-silico*. Penelitian ini menggunakan EE_COX2_V.1.0, protokol *Structure Based Virtual Screening* (SBVS) yang telah divalidasi oleh Mumpuni *et al.* 2014. Protokol EE_COX2_V.1.0 menggunakan berbagai aplikasi terintegrasi seperti *SPORES*, *PLANTS*, *BkChem*, *OpenBabel* dan *PyMOL*. Elusidasi moda ikatan dilakukan terhadap senyawa *representatif* aktif dan tidak aktif untuk melihat interaksi asam amino dalam *binding site* senyawa. Berdasarkan skor *ChemPLP* sebagai hasil dari simulasi docking yang dilakukan pada 27 senyawa, ada 3 senyawa yang berpotensi aktif dalam menghambat COX-2, senyawa tersebut antara lain 2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat dengan 6 residu asam amino aktif, 6-shogaol dengan 10 residu asam amino aktif dan desmetoksikurkumin dengan 4 residu asam amino yang aktif.

PENDAHULUAN

Beberapa penelitian telah dilakukan, baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, mengenai aktivitas anti-inflamasi dan anti-kanker dari berbagai senyawa dalam empat tanaman berbeda dari familia *Zingiberaceae*, tanaman tersebut antara lain : kencur (*Kaempferia galanga*) (Hasanah *et al.* 2011) kunyit (*Curcuma domestica* Val.) (Muniroh *et al.* 2010), jahe (*Zingiber officinale* (L.) Rosc.) (Hernani dan Winarti 2008) temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) (Cahyono *et al.* 2011). Dasar pemilihan keempat tanaman tersebut karena banyak ditemukan di Indonesia, mudah didapat dan harga terjangkau.



Enzim yang diinduksi dan diekspresikan pada sel inflamasi dan sel kanker dianggap sebagai target obat yang ideal untuk menghambat inflamasi dan tumorigenesis, salah satunya adalah enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX terdiri dari dua isoenzim yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 berperan dalam memelihara fisiologi normal dan homeostasis, sedangkan COX-2 merupakan enzim yang terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi oleh sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan. Ekspresi COX-2 dapat memacu terjadinya kanker melalui peningkatan produksi prostaglandin yang akan meningkatkan proliferasi sel kanker. Oleh karena itu, menjadikan enzim COX-2 sebagai target merupakan strategi penemuan obat yang tepat dan layak dilakukan. Penemuan obat golongan *coxib* (penghambat selektif enzim siklooksigenase-2) merupakan terobosan baru dalam terapi inflamasi dan kanker (Meiyanto 2011). Hal ini terlihat pada mekanisme kerja *celecoxib* yang menginduksi apoptosis, menekan proliferasi, dan mengurangi angiogenesis serta melemahkan invasi sel kanker lambung (Eko 2012).

Studi komputasi dikenal dengan terminologi *in silico* merupakan analog *in vivo* dan *in vitro* yang menggunakan aplikasi komputer, sehingga waktu dan biaya menjadi lebih efisien (Navya *et al.* 2011). Pada penelitian ini akan dilakukan uji *in silico* senyawa–senyawa yang terkandung dalam famili *Zingiberaceae* melalui proses penapisan virtual dengan protokol tervalidasi EE_COX2_V.1.0. Protokol EE_COX2_V.1.0 telah dinyatakan valid dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa inhibitor COX-2, dengan didapatkan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) sebesar 0,525 Å. Berdasarkan nilai RMSD yang diperoleh, protokol ini dikategorikan “sangat baik” oleh Huang *et al.* (2006) dan Yuniarti *et al.* (2011). Dalam penelitian ini, digunakan protokol SBVS EE_COX2_V.1.0 untuk melakukan penapisan virtual senyawa uji dengan target enzim COX-2, struktur kristal enzim COX-2 ini diperoleh dari *data base* Protein Data Bank (PDB) dengan kode 3LN1.pdb dengan resolusi : 2.40 Å. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh senyawa – senyawa dalam tanaman famili *Zingiberaceae* yang mempunyai aktivitas sebagai penghambat COX-2 secara *in-silico* serta mengetahui moda ikatan yang terbentuk antara senyawa dan enzim, sehingga bisa dianalisis lebih lanjut sebagai kandidat obat golongan *coxib* (penghambat COX-2).

METODE

Bahan

Struktur 2D dari senyawa uji yaitu senyawa – senyawa dalam tanaman : kencur (*Kaempferia galanga*) antara lain senyawa etil p-metoksisinamat, etil sinamat, 2,4,6-trimetil oktana dan 2-butyl-3-(4-metoksifenil) 2-asam propenoat (Hasanah *et al.* 2011); kunyit (*Curcuma domestica* Val.) yaitu senyawa sinamil tiglat, eukaliptol, metilol pinen, seskuifelandren, 1-felandren, dan aril-turmeron (Muniroh *et al.* 2010); jahe (*Zingiber officinale* (L.) Rosc.) yaitu senyawa 4-gingerol, 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, 8-shogaol, 10-shogaol, 6-paradol, 8-paradol, zingiberen, dan α -farnesen (Hernani & Winarti 2008); temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yaitu senyawa kurkumin, desmetoksikurkumin, bis-desmetoksikurkumin, kamfer, borneol, dan xanthorhizol (Cahyono *et al.* 2011). Struktur 2D Senyawa pembandingan ZINC03814547 yang terintegrasi dalam protokol EE_COX2_V.1.0.

Perangkat Keras

Satu set komputer dengan prosesor Intel® Core™ i3-2350 CPU @2.30 GHz, RAM 4 GB, 64 bit *Operating System*.

Perangkat Lunak

Sistem operasi LINUX Ubuntu 10.04 LTS – *the lucid lynx- released* in April 2010 yang dapat diunduh di: <http://releases.ubuntu.com/lucid/>, SPORES (Structure PrOtonation and REcognition System) Versi untuk LINUX dari : <http://www.tcd.uni-konstanz.de/index.php>, PLANTS (Protein-Ligand ANT System) 1.2 Versi untuk LINUX dari : <http://www.tcd.uni-konstanz.de/index.php>, BkChem 0.13.0 dari : <http://www.BkChem.zirael.org/index.html>, Open Babel Versi 2.3.0 dari : <http://openbabel.org/>, PyMOL (Python-Enhanced Molecular Graphics Tool) dari : <http://www.PyMOL.org/>, Protokol SBVS EE_COX2_V.1.0, *Software statistical analysis* R i386 3.0.1 dari : www.r-project.com.

Konstruksi senyawa uji dengan Software BkChem

Pada terminal digunakan aplikasi EE_COX2_V.1.0 dengan moda *command line interface* dengan perintah sebagai berikut ./EECOX2_V.1.0.sh. Secara otomatis akan muncul jendela BkChem. Langkah berikutnya adalah konstruksi senyawa uji menggunakan *software BkChem*, di jendela BkChem tersebut digambar struktur



2D senyawa uji, Setelah selesai menggambar struktur 2D senyawa uji berkas diekspor dengan klik *File>Export>Molfile* agar data yang disimpan dalam bentuk teks dapat di baca oleh *PLANTS* maupun aplikasi lainnya. Pastikan ada setidaknya satu bagian dari gambar struktur 2D yang dipilih sebelum prosedur *export* ini dijalankan jika tidak ingin prosedur berhenti dan muncul pesan galat. Jika prosedur benar akan muncul jendela *Export Molfile* yang sudah di setting dengan nama "uji.mol". Langsung klik "save". Lalu klik tanda silang (tutup) di ujung kiri atas. Selanjutnya akan muncul jendela konfirmasi dan klik "close". Setelah itu aplikasi *EE_COX2_V.1.0* akan memberikan hasil berupa *score ChemPLP* senyawa uji dan ligan pembanding. Langkah-langkah tersebut dilakukan dengan replikasi setidaknya 3 kali. Selanjutnya dilakukan uji statistika *one-tailed t-test* menggunakan aplikasi statistik versi R i386 3.0.1. Dilakukan pula uji kontrol positif menggunakan senyawa dari obat golongan *coxib*.

Elusidasi Moda Ikatan

Elusidasi moda ikatan dilakukan dengan aplikasi *PyMOL* untuk senyawa representatif aktif dan tidak aktif yang berasal dari tanaman yang sama, kemudian senyawa representatif aktif divisualisasi secara 3D dan ditentukan sebagai senyawa rekomendasi yang dapat dikembangkan untuk diteliti lebih lanjut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan Virtual Senyawa Uji

Penapisan virtual senyawa uji dimulai dengan menyiapkan sejumlah 27 senyawa uji dan sebuah ligan pembanding. Masing-masing senyawa uji digambar menggunakan aplikasi *BkChem* yang terbuka secara otomatis saat menjalankan protokol SBVS. Ligan pembanding yang digunakan ialah *ZINC03814547*. Ligan pembanding tersebut telah terintegrasi dalam protokol SBVS. Proses penapisan virtual dilakukan untuk menghasilkan *score ChemPLP*. *Score* tersebut merupakan energi total yang dihitung dari satu kali proses *docking* (Huang *et al.* 2006). Setiap satu kali simulasi *docking* pada penapisan virtual berlangsung dihasilkan masing-masing satu *score* senyawa uji dan ligan pembanding. *Score* tersebut dapat berbeda pada simulasi berikutnya meskipun menggunakan senyawa

uji dan ligan pembanding yang sama. Oleh karena itu, perlu dilakukan replikasi dalam tahap ini.

Langkah selanjutnya, *score* hasil simulasi *docking* dari 27 senyawa uji dibandingkan dengan ligan pembanding. Senyawa uji dikatakan aktif secara *in silico* pada *binding pocket* COX-2 apabila memiliki *score* yang lebih kecil (lebih negatif) dibandingkan *score* ligan pembanding, hal ini berarti senyawa tersebut memiliki kestabilan yang lebih baik dalam berikatan dengan reseptor. Hasil simulasi *docking* berikut keterangan aktivitasnya secara *in silico* disajikan dalam Tabel 1. Tabel 1 menunjukkan bahwa berdasarkan *score ChemPLP* yang diperoleh, dari 27 senyawa uji hanya terdapat 3 senyawa uji yang aktif pada *binding pocket* COX-2 secara *in silico*, yakni senyawa 2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat yang terkandung dalam rimpang kencur dengan rata-rata *score* sebesar -652.8467, senyawa 6-shogaol yang terkandung dalam rimpang jahe dengan rata-rata *score* -385.4167 dan senyawa desmetoksikurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit dengan rata-rata *score* -385.1950. Perhitungan *ChemPLP* juga dilakukan pada senyawa golongan *etoricoxib* dan *celecoxib* sebagai control positif dengan senyawa pembanding *ZINC03814547*. Skor yang didapat dari *etoricoxib* adalah -392.1117 sedangkan skor ligan pembanding adalah -380.8727. Skor yang didapat dari *celecoxib* adalah -398.1853 skor ligan pembanding adalah -380.8700.

Selanjutnya dilakukan analisa secara statistik *one-tailed paired t-test* pada tiap *score* senyawa uji dan ligan pembanding yang telah didapat. Pada pengujian secara statistik, apabila didapatkan *p-value* kurang dari 0.05 pada taraf kepercayaan 95%, maka dapat dinyatakan rata - rata *score* senyawa uji signifikan atau bermakna yang berarti dapat mewakili keseluruhan populasi. Senyawa 2-butyl-3-(4- metoksifenil)-2-asam propenoat memiliki *p-value* sebesar 0.000008, senyawa 6-shogaol memiliki *p-value* sebesar 0.0498 dan senyawa desmetoksikurkumin memiliki *p-value* sebesar 0.0129. Berdasarkan pengujian statistik terhadap 27 senyawa uji, hanya ketiga senyawa tersebut yang memiliki *p-value* kurang dari 0.05. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki aktifitas sebagai penghambat COX-2 yang aktif.



Tabel 1 Nilai *ChemPLP* dan aktivitas penghambatan COX-2 senyawa uji dan pembanding

Nama Senyawa Uji	Rata-rata score <i>ChemPLP</i>		Aktivitas penghambatan COX-2 secara <i>in silico</i>
	Uji	Pembanding	
Kencur (<i>Kaemferia galanga</i>)			
Etil p- metoksisinamat	-360.1750	-380.9100	Tidak aktif
Etil sinamat	-352.8650	-380.8813	Tidak aktif
2,4,6- trimetil oktana	-5.9054	-380.8720	Tidak aktif
2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat	-652.8467	-380.8707	Aktif
Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.)			
Sinamil tiglat	-353.4030	-380.8660	Tidak aktif
Kurkumin	-373.7450	-380.8763	Tidak aktif
Eukaliptol	-149.2933	-380.8680	Tidak aktif
Metilol pinen	-301.9810	-380.8710	Tidak aktif
Seskuifelan dren	-87.4063	-380.7734	Tidak aktif
1-felandren	266.4500	-380.8853	Tidak aktif
Aril- turmeron	-355.1623	-380.9140	Tidak aktif
Jahe (<i>Zingiber officinale</i> (L) Rosc.)			
4-gingerol	-375.0373	-380.8783	Tidak aktif
6-gingerol	-377.8817	-380.8930	Tidak aktif
8-gingerol	-376.5933	-380.8863	Tidak Aktif
6-shogaol	-385.4167	-380.8817	Aktif
10- gingerol	-377.0567	-380.8613	Tidak aktif
8-shogaol	-376.2560	-380.8910	Tidak aktif
10- shogaol	-378.3980	-380.8807	Tidak aktif
6-paradol	-374.6620	-380.8860	Tidak aktif
8-paradol	-380.1687	-380.8853	Tidak aktif
Zingiberen	-87.1412	-380.7567	Tidak aktif
Farnesen	-16.2445	-380.8707	Tidak aktif
Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i>)			
Kurkumin	-373.7450	-380.8763	Tidak aktif
Demetoksikurkumin	-385.1950	-380.8993	Aktif
Bisdemetoksikurkum in	-370.6513	-380.8573	Tidak aktif
Kamfer	-275.1710	-380.8957	Tidak aktif
Borneol	-280.7877	-380.8783	Tidak aktif
Xanthorrh izol	-288.2827	-382.6080	Tidak aktif
Obat Golongan <i>Celocoxib</i>			
<i>Etoricoxib</i>	-392.1117	-380.8727	Aktif
<i>Celecoxib</i>	-398.1853	-380.8700	Aktif

Elusidasi Moda Ikatan Senyawa *Representatif*

Senyawa 2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat yang terkandung dalam rimpang kencur, 6-shogaol yang terkandung dalam rimpang jahe dan senyawa desmetoksikurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit dijadikan senyawa *representatif* aktif, karena memiliki *score* lebih kecil (lebih negatif) dari *score* ligan pembanding. Dilakukan pula pemilihan masing-masing satu senyawa dengan *score* terbesar

(kurang negatif) yang berasal dari tanaman yang sama dengan senyawa *representatif* aktifnya untuk dijadikan sebagai senyawa *representatif* tidak aktif. Pada rimpang kencur, dipilih senyawa 2,4,6-trimetil oktana, pada rimpang jahe dipilih senyawa farnesen dan pada rimpang kunyit dipilih senyawa kamfer sebagai senyawa *representatif* tidak aktif. Selanjutnya dilakukan elusidasi moda ikatan terhadap senyawa *representatif* aktif maupun tidak aktif.



Langkah elusidasi yang terjadi di dalam *binding pocket* dilakukan dengan memanfaatkan aplikasi *PyMOL*. Langkah ini dilakukan untuk melihat interaksi asam-asam amino dalam *binding site* senyawa representatif aktif maupun tidak aktif. Berdasarkan hasil elusidasi yang dilakukan terhadap senyawa representatif yang berasal dari tanaman kencur di dalam *binding site*-nya, didapatkan 27 interaksi asam amino pada senyawa representatif aktif dan 30 interaksi asam amino pada senyawa representatif tidak aktif. Pada senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang jahe, didapatkan 20 interaksi asam amino dan 18 interaksi asam amino pada senyawa representatif tidak aktif di dalam *binding site*-nya. Pada senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang kunyit didapatkan 25 interaksi asam amino pada senyawa representatif aktif dan 22 interaksi asam

amino pada senyawa representatif tidak aktif. Residu-residu asam amino yang berinteraksi dengan senyawa representatif dapat dilihat di Tabel 2.

Residu asam amino senyawa representatif aktif yang berinteraksi dengan senyawa representatif tidak aktif maka residu asam amino tersebut tidak berpengaruh atau bahkan berpengaruh negatif pada aktifitas senyawa representatif aktif. Residu asam amino yang terdapat pada senyawa representatif aktif, terdapat residu asam amino yang tidak terdapat senyawa representatif tidak aktif, residu asam amino tersebut berpengaruh secara determinan terhadap aktifitas penghambatan COX-2 senyawa representatif aktif. Pada senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang kencur terdapat 6 residu asam amino aktif yaitu: LEU338, LEU370, PHE367, PHE504, SER323 dan SER516. Adapun senyawa representatif aktif yang

Tabel 2 Residu asam amino senyawa representatif aktif dan tidak aktif

No.	Tanaman Asal	Senyawa Representatif (Aktif / Tidak Aktif)	Asam Amino yang Berikatan
1	Kencur (<i>Kaempferia galanga</i>)	2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat	Aktif ARG491, ALA502, ALA430, GLN176, GLY512, MET523, PHE264, PHE506, SER339, HIS75, HIS77, ILE501, ILE503, LEU338, LEU370, MET508, PHE367, PHE504, SER323, SER516, SER440, TYR334, TYR341, TYR371, VAL330, VAL335, VAL509.
		2,4,6-trimetil oktana	Tidak Aktif ARG106, ARG491, ALA502, ALA430, GLN176, GLN559, GLY512, MET523, MET332, PHE264, PHE506, SER339, HIS75, HIS77, ILE501, ILE503, TRP338, TRP380, MET508, PHE776, PHE505, SER339, SER513, SER440, LEU334, LEU341, TYR371, VAL330, VAL335, VAL509.
2	Jahe (<i>Zingiber officinale</i> (L) Rosc.)	6-shogaol	Aktif ARG106, ARG495, ALA504, ALA513, GLN178, GLN336, GLN506, GLY505, GLY512, HIS75, ILE331, ILE503, TYR103, TYR338, LEU345, LEU370, LEU517, VAL330, VAL335, MET99.
		Farnesen	Tidak Aktif ARG106, ARG499, ALA502, ALA513, GLY505, GLY512, MET99, MET508, PHE504, PRO514, SER339, SER516, TYR103, TYR338, TRP373, VAL330, VAL335, VAL509.
3	Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.)	Desmetoksikurkumin	Aktif ARG106, ARG499, ALA502, ALA513, GLN178, GLY512, HIS75, ILE503, LEU338, LEU345, LEU370, LEU517, LEU517, MET508, PHE367, PHE504, SER339, SER516, TYR790, TYR341, TRP331, TRP373, VAL330, VAL335, VAL509
		Kamfer	Tidak aktif ARG499, ALA502, ALA513, GLN178, GLY512, HIS75, ILE503, LEU338, LEU370, LEU517, LEU517, MET508, PHE367, PHE504, SER339, SER516, TYR341, TYR371, TRP373, VAL330, VAL335, VAL509



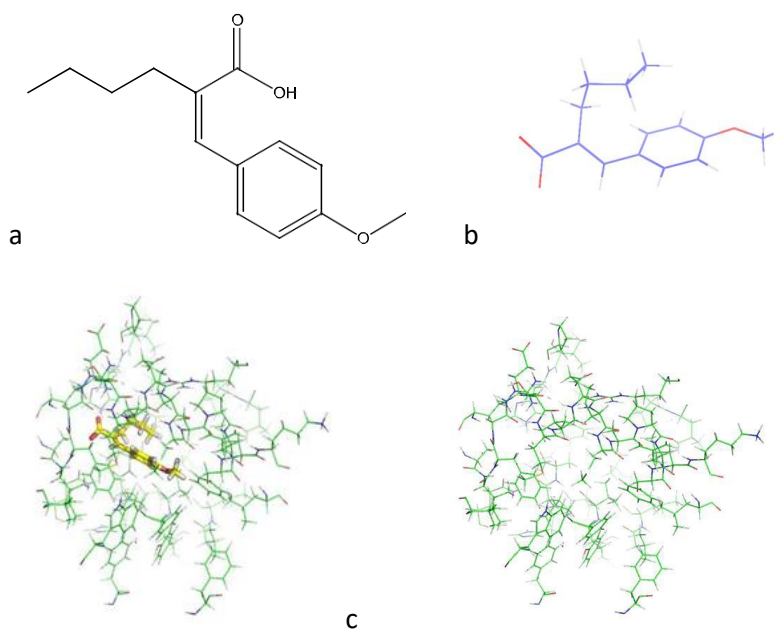
berasal dari rimpang jahe terdapat 10 residu asam amino aktif, yaitu : ARG495, ALA504, GLN178, GLU506, HIS75, ILE331, ILE503, LEU345, LEU370 dan LEU517 dan senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang kunyit terdapat 4 residu asam amino aktif yaitu: ARG106, LEU345, TYR790 dan TRP331.

Pada proses elusidasi ini dapat diketahui pula bahwa sebuah ligan memiliki *binding site* dengan asam amino tertentu pada reseptor, dimana dalam penelitian ini berupa enzim COX-2. Interaksi ligan-reseptor terjadi karena ada ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals, dan atau interaksi elektrostatis. Dengan menggunakan aplikasi *PyMOL*, ikatan hidrogen antara ligan dengan asam amino yang terdapat pada *binding pocket* reseptor dapat diketahui. Jarak ikatan ligan dengan asam amino reseptor akan mempengaruhi afinitas ikatan antara ligan dan reseptor. Semakin kecil jarak ikatan, maka akan semakin besar afinitas ikatan antara ligan dan reseptor. Setelah proses elusidasi moda ikatan terhadap senyawa representatif aktif dan

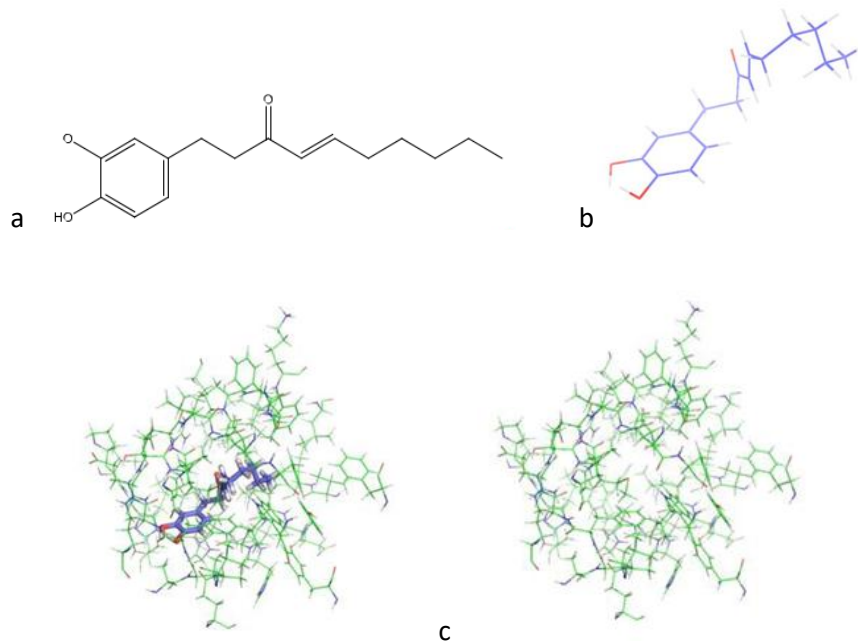
senyawa representatif tidak aktif, kemudian dilakukan visualisasi secara 3D senyawa representatif aktif menggunakan aplikasi *PyMOL*. Visualisasi 3D senyawa – senyawa representatif aktif ditunjukkan Gambar 1, Gambar 2 dan Gambar 3.

KESIMPULAN

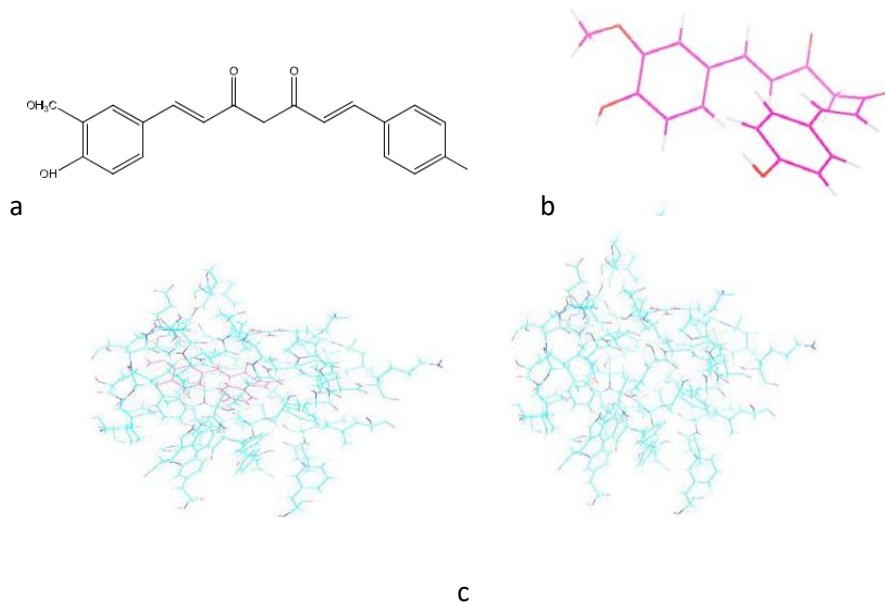
Berdasarkan *score ChemPLP* dari proses penapisan virtual yang dilakukan, dapat disimpulkan ada 3 senyawa yang diprediksi aktif sebagai penghambat COX-2 secara *in silico*, senyawa – senyawa tersebut antara lain 2-butyl-3-(4- metoksifenil)-2-asam propenoat yang berasal dari tanaman kencur (*Kaempferia galanga*) dengan *score ChemPLP* sebesar -652.8467, senyawa 6-shogaol yang berasal dari tanaman jahe (*Zingiber officinal*) dengan *score ChemPLP* sebesar -385.4167 dan senyawa desmetoksikurkumin yang berasal dari tanaman kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dengan *score ChemPLP* sebesar -385.1950.



Gambar 1 Tampilan senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang kencur.(2-butyl-3-(4- metoksifenil)-2-asam propenoat) a. Tampilan 2D, b. Tampilan 3D, c. Posisi senyawa dalam *binding pocket* COX-2



Gambar 2 Tampilan senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang jahe.(6-shogaol) a. Tampilan 2D, b. Tampilan 3D, c. Posisi senyawa dalam *binding pocket* COX-2



Gambar 3 Tampilan senyawa representatif aktif yang berasal dari rimpang kunyit (desmetoksikurkumin) a.Tampilan 2D, b. Tampilan 3D, c. Posisi senyawa dalam *binding pocket* COX-2

Berdasarkan proses elusidasi moda ikatan yang dilakukan terhadap senyawa 2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat, 6-shogaol dan desmetoksikurkumin dapat diketahui residu asam-asam amino yang

memberikan peran sebagai penghambat COX-2. Pada senyawa 2-butyl-3-(4-metoksifenil)-2-asam propenoat terdapat 6 residu asam amino dari tanaman kencur, residu asam-asam amino tersebut, yaitu : LEU338,



LEU370, PHE367, PHE504, SER323 dan SER516, pada senyawa 6-shogaol terdapat 10 residu asam amino, yaitu: ARG495, ALA504, GLN178, GLU506, HIS75, ILE331, ILE503, LEU345, LEU370 dan LEU517, sedangkan pada senyawa desmetoksikurkumin terdapat 4 residu asam amino, yaitu : ARG106, LEU345, TYR790 dan TRP331.

DAFTAR PUSTAKA

- Cahyono B, Huda MDK, Limantara L. 2011. Pengaruh Proses Pengeringan Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Terhadap Kandungan dan Komposisi Kurkuminoid. *Reaktor*. 13(3):165-169
- Eko T. 2012. Penggunaan *Coxib* Dalam Tata Laksana Nyeri Nosiseptif. Denpasar. *Medicina*. 43(1):23-30.
- Hasanah AN, Nazaruddin F, Febrina E, Zuhrotun A. 2011. Analisis Kandungan Minyak Atsiri dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Jurnal Matematika & Sains*. 16(3):147-152.
- Hernani, Winarti C. 2008 (tidak diterbitkan). *Kandungan Bahan Aktif Jahe dan Pemanfaatannya Dalam Bidang Kesehatan..* Bogor (ID): Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian. hlm 125-142.
- Huang N, Shoichet BK, Irwin JJ. 2006. Benchmarking Sets for Molecular Docking. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49:6789-6801.
- Meiyanto E. 2011. Harapan dan Tantangan Pengembangan Agen Kemoprevensi Kanker Tepat Sasaran. [Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar]. Yogyakarta (ID) : Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Mumpuni E, Nurrochmad A, Pranowo HD, Jenie UA dan Istyastono EP. 2014. *Construction and validation of the structure based virtual screening protocols with PDB code of 3LN1 to discover cyclooxygenase-2 inhibitors*. Di dalam The First International Conference on Pharmaceutics and Pharmaceuticals Science (ICPPS), 24-16 Desember 2015. Surabaya (ID): Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga. hlm 99 – 101.
- Muniroh L, Martini S, Nindya TS, Solfaine R. 2010. Minyak Atsiri Kunyit Sebagai Anti Radang Pada Penderita Gout Arthritis Dengan Diet Tinggi Purin. *Makara Kesehatan*. 14(2):57-64.
- Navya A, Jayasimha RD, Devi UM. 2011. Docking Studies on Xanthones of Mangosteen as COX-2 Inhibitors. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2(3):264-267.
- [NCI] National Cancer Institute (US). Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER). 2010. diperoleh dari: <http://www.seer.cancer.gov/search?q=cytotoxic+test>. Diakses pada 18 November 2013.
- Yuniarti N, Ikawati Z, Istyastono EP. 2011. The Importance of ARG513 as a Hydrogen Bond Anchor to Discover COX-2 Inhibitors in a Virtual Screening Campaign. *Bioinformation*. 6(4):164-166.

