



## Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat AntiInflamasi

(*Design of Leonurine Derivatives as Anti-Inflammatory Candidates*)

Ruslin<sup>1\*</sup>, Nindy Rachma Az Yana<sup>1</sup>, Mesi Leorita<sup>1</sup>

<sup>1\*</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia.

E-mail: [mahaleo241@yahoo.co.id](mailto:mahaleo241@yahoo.co.id)

### Article Info:

Received: 21 Februari 2020  
in revised form: 26 Februari 2020  
Accepted: 24 Maret 2020  
Available Online: 24 Maret 2020

### Keywords:

Docking  
Inflammation  
Cyclooxygenase-2 (COX-2)  
Binding Energy ( $\Delta G$ ).

### Corresponding Author:

Ruslin  
Faculty of Pharmacy  
Halu Oleo University  
Kendari  
93231  
Indonesia  
email: [mahaleo241@yahoo.co.id](mailto:mahaleo241@yahoo.co.id)

### ABSTRACT

The docking process of leonurine and its derivatives to enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) as an anti-inflammatory was carried out. The purpose of this study was to determine the interaction of leonurine compounds and their derivatives on COX-2 receptors. The receptor was downloaded from the protein data bank website (PDB) with the pdb code 6COX. All compounds were docked using AutoDock 4.2 software. The docking validation was performed by tethering the ligand to receptor, with the parameter of Root Mean Square Deviation (RMSD) value  $< 2 \text{ \AA}$ . The docking validation result showed the obtained RMSD value of  $0.31 \text{ \AA}$ . Analysis of the docking results indicated that leonurine and its derivatives were predicted to have good interaction with COX-2 receptors. The docking results showed that the derived compound number 11 had the lowest binding energy value of ligand-receptor ( $\Delta G$ ) of  $-7.95 \text{ kcal/mol}$ . Based on this, it could be concluded that leonurine compounds and their derivatives had inhibitory activity against COX-2 receptor.



Copyright © 2019 JFG-UNTAD

This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

### How to cite (APA 6<sup>th</sup> Style):

Ruslin., 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. doi:10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025

## ABSTRAK

Pada penelitian ini dilakukan proses *docking* dari senyawa leonurin dan turunannya terhadap enzim *Siklooksigenase-2* (COX-2) sebagai anti inflamasi. Kode reseptor yang digunakan adalah 6COX yang di download dari situs *protein data bank* (PDB). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi senyawa leonurin dan turunannya terhadap reseptor COX-2. Semua senyawa di-*docking* menggunakan aplikasi *AutoDock 4.2*. Validasi *docking* dilakukan dengan menambatkan ligan-reseptor dengan parameter berupa nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)  $< 2\text{\AA}$ . Dari hasil validasi *docking* diperoleh nilai RMSD  $0,31\text{\AA}$ . Analisis hasil *docking* menunjukkan bahwa leonurin dan turunannya diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap reseptor COX-2. Hasil *docking* menunjukkan nilai energi ikatan terendah *reseptor-ligand* ( $\Delta G$ ) terbaik pada senyawa turunan 11 yaitu sebesar  $-7,95$  kkal/mol. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa leonurin dan turunannya memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor COX-2.

Kata kunci: *Docking*, Inflamasi, *Siklooksigenase-2* (COX-2), Energi ikatan ( $\Delta G$ ).

## PENDAHULUAN

Inflamasi atau radang merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat. Inflamasi memiliki angka kejadian yang cukup tinggi, dimana inflamasi dapat disebabkan oleh trauma fisik, infeksi maupun reaksi antigen dari penyakit seperti terpukul benda tumpul dan infeksi bakteri pada luka terbuka (timbulnya nanah pada luka) yang dapat menimbulkan nyeri dan dapat mengganggu aktivitas (Senewe *et al.*, 2013). Inflamasi merupakan suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia perusak, atau zat-zat mikrobiologik (Mycek *et al.*, 2001).

Pengobatan terhadap inflamasi pada umumnya menggunakan obat-obat sintetik yaitu obat antiinflamasi steroid yang merupakan golongan kortikosteroid dan obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS). Dari kedua golongan obat antiinflamasi tersebut yang paling sering digunakan adalah AINS, karena golongan kortikosteroid dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti iritasi lambung, *moon face*, menekan imunitas dan tulang keropos (Priyanto, 2010).

AINS merupakan golongan obat yang berkhasiat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Obat golongan AINS bekerja dengan menghambat sintesa prostaglandin yang memblokir kedua jenis siklooksigenase (COX). Ibuprofen merupakan obat golongan Antiinflamasi Non Steroid (AINS) yang banyak digunakan dengan antiradangannya yang baik serta efek samping yang relatif ringan. (Tjay & Rahardja, 2013). Mekanisme kerja ibuprofen yaitu menghambat enzim siklooksigenase pada biosintesis prostaglandin, sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) terganggu (Haqiqi, 2015). Efek samping yang ditimbulkan obat golongan AINS yaitu mual, gastritis, dan sakit kepala sehingga penggunaan obat ini harus dilakukan dengan hati-hati pada penderita tukak lambung (Syarif, 1998). Ibuprofen menyebabkan efek samping sekitar 5-15% pasien mengalami efek samping gastro intestinal dan sekitar 10-15% dihentikan karena mengalami efek merugikan (Goodman & Gilman, 1996). Oleh karena itu, perlu dicari alternatif lain dengan pengembangan senyawa obat baru untuk mengendalikan peradangan dengan efek samping yang relatif kecil.

Menurut Liu *et al.*, (2012) salah satu senyawa yang berpotensi sebagai senyawa untuk mengendalikan peradangan yaitu leonurin. Leonurin merupakan senyawa alkaloid yang dihasilkan dari tanaman obat (*Leonurus artemisia* sp) yang telah dilaporkan menunjukkan anti apoptotik, anti hipertensi, antipiretik, diuretik, dan anti inflamasi. Leonurin memiliki kemampuan untuk melawan TNF inflamasi dimana leonurin dapat bekerja dengan cara menghambat inflamasi vaskuler terkait dengan regulasi molekul. Sehingga leonurin dapat memberikan dasar molekuler sebagai agen farmakologis baru untuk menekan peradangan pembuluh darah.

Penemuan senyawa obat baru dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Setiap metode memiliki keunggulan dan kekurangan masing-masing. Metode *in vivo*

dilakukan dengan menggunakan organisme hidup sehingga membuat metode ini memiliki hasil uji yang cukup menjanjikan dalam pengembangan senyawa obat. Begitu pula dengan studi *in vitro* menggunakan media yang diserupakan dengan kondisi tubuh sehingga hasilnya pun mendekati dengan tujuan akhir yaitu penggunaan kepada manusia. Studi *in silico* sendiri merupakan metode yang digunakan pada pengembangan senyawa obat dengan menggunakan media simulasi misalnya komputer. Metode yang digunakan pada metode *in silico* tergantung pada informasi yang didapat sebagai input dan tipe dari hasil yang dibutuhkan sebagai output. Misal jika struktur tiga dimensi dari protein target telah diperoleh, maka metode yang dapat digunakan adalah structure based drug design (SBDD) contohnya *moleculer docking* (Motiejunas & Wade, 2004). Metode *moleculer docking* atau penambatan molekuler diaplikasikan pada beberapa tingkat dari proses pengembangan obat untuk tiga tujuan utama yaitu memprediksi model ikatan dari ligan yang diketahui aktif, pencarian ligan baru menggunakan *in silico screening* atau *virtual screening* dan memprediksi afinitas ikatan dari beberapa seri senyawa aktif (Leach et al., 2006). Keunggulan dari *in silico* sendiri yaitu biaya dan waktu yang dikeluarkan untuk proses desain senyawa dengan menggunakan komputer relatif sedikit dan dapat diperoleh lebih banyak model senyawa baru dengan biaya relatif murah dan mudah dilakukan.

Berdasarkan uraian diatas maka sangat relevan dilakukan studi *in silico* desain turunan senyawa leonurin sebagai kandidat obat anti inflamasi dengan metode docking.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian :perangkat keras (*Hardware*) dan perangkat lunak (*Software*). Perangkat keras yang digunakan adalah laptop TOSHIBA Satellite c800-1024, Processor Intel Celeron 1000 M 1.7 GHz, RAM 2 GB, HDD 320 GB, Grafis Intel VGA GMA, Intel HD Graphics. Perangkat lunak yang digunakan adalah *ChemDraw Professional 15.0*, dan *HyperChem 8.0*, *Open Babel Graphical User Interface* (Obabel GUI), *AutoDock*, dan *Discovery Studio Visualizer* (DSV).

### **Metode**

#### **Pengunduhan makromolekul protein sebagai target *docking***

Makromolekul COX-2 diunduh dari situs <http://www.rcsb.org.pdb> dengan PDB ID 6COX. Data makromolekul disimpan dalam format \*.pdb.

#### **Pemodelan struktur molekul**

Senyawa leonurin dan turunannya serta ibuprofen (pemanding) dibuat struktur dua dimensinya menggunakan *software ChemDraw Professional 15.0*. dan disimpan dalam dalam format \*.mol. *Invoke Model Builder* menggunakan *HyperChem*, kemudian dilakukan optimasi geometri dengan metode AM1 dengan nilai *RMS Gradient* sebesar 0,1 kkal/mol dan disimpan dalam format \*.mol. Proses yang telah dijelaskan dilakukan untuk turunan senyawa yang akan dirancang.

#### **Validasi metode *docking***

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menambatkan ligan alami dari reseptor COX-2 menggunakan *software AutoDock 4.2*. dengan koordinat X=71.06, Y=28.441, Z= 25.961 dan ukuran *gridbox* X=50, Y=50, Z=50. Metode docking dikatakan baik jika nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) antara konformasi pose hasil docking dan kristalografi  $\leq 2\text{\AA}$  (Fikry, 2014).

## Penambatan molekul (*Docking*)

Proses penambatan molekul dilakukan dengan menambatkan senyawa leonurin dan turunannya terhadap reseptor COX-2. Penambatan terlebih dahulu dilakukan preparasi makromolekul dengan menggunakan *Autodock Tools* dan disimpan dalam format \*.pdb. Preparasi tersebut dilakukan untuk memisahkan protein dari pelarut dan ligan atau residu lainnya. Struktur protein dan ligan yang telah diperoleh dalam bentuk \*.pdb kemudian dikonversi ke *file* berformat\*.pdbqt dan ditentukan parameter yang digunakan dalam proses penambatan menggunakan aplikasi *Autodock Tools*. Hasil penambatan dievaluasi menggunakan *Discovery Studio visualizer* (DSV).

## Evaluasi penilaian hasil *docking*

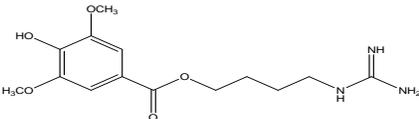
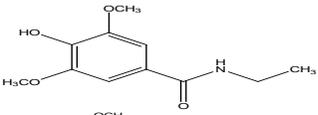
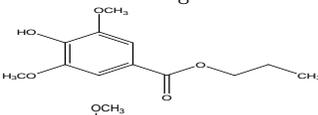
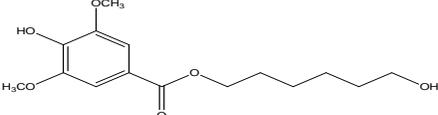
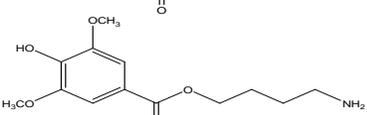
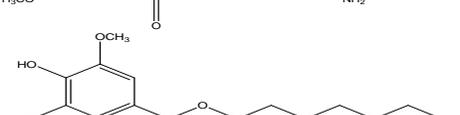
Penilaian hasil penambatan molekul berupa energy bebas ikatan ( $\Delta G$ ) senyawa leonurin dan turunannya dengan obat inflamasi golongan AINS (*Anti-Inflammatory Non Steroid*) yang beredar (ibuprofen) serta interaksinya terhadap residu asam amino dari reseptor COX-2. Nilai  $\Delta G$  yang semakin kecil merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor (Arwansyah et al., 2014).

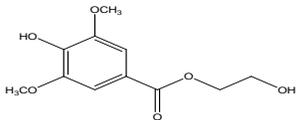
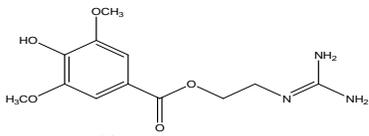
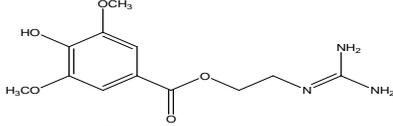
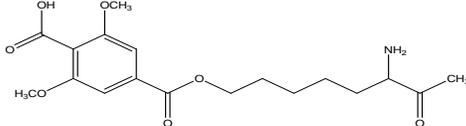
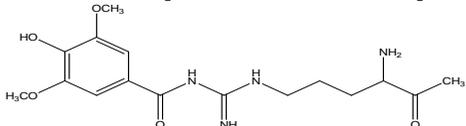
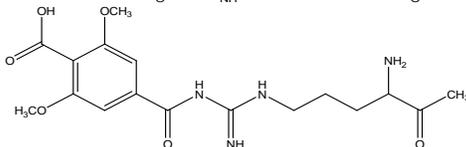
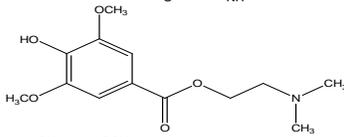
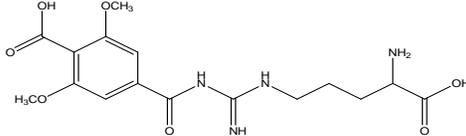
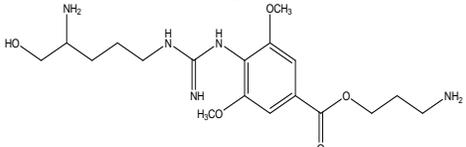
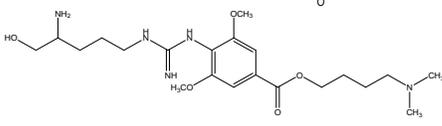
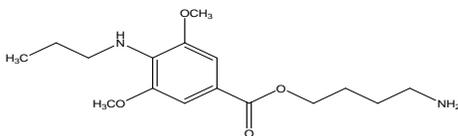
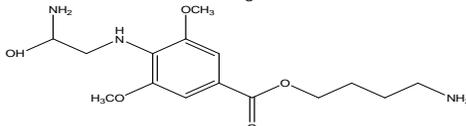
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Perancangan dan desain turunan

Perancangan dan desain senyawa turunan leonurin dengan menggunakan *ChemDraw Professional* 15.0. Dasar perancangan dan desain untuk turunan senyawa leonurin dilakukan dengan menambah rantai induk, mengganti dan menambahkan gugus tertentu pada rantai yang kemudian menghasilkan senyawa turunan dalam bentuk 2 dimensi (2D) (Tabel 1).

Tabel 1. Perancangan Turunan Leonurin

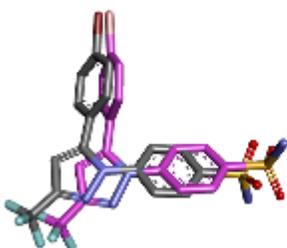
Nama Ligan	Turunan Leonurin	Nama Kimia
Leonurin		4-guanidinbutil 4hidroksi-3,5-dimetoksi benzoate
Turunan-1		N-etil-4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzamida
Turunan-2		Propil4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoate
Turunan-3		6-hidroksi heksil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-4		4-amino butil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-5		Heptil 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoat

Turunan-6		2-hidroksi etil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-7		2-(diamina metil amina) etil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-8		6-amina-7-oksooktil 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-9		4-((6-amina-7-oksooktiloksi) karbonil)-2,6-dimetoksi asam benzoate
Turunan-10		1-(4-amina-5-oksoheksil)-3-(4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoil) guanidine
Turunan-11		4-((3-(4-amina-5-oksoheksil) guanidin) karbonil)-2,6-dimetoksi asam benzoat
Turunan-12		2-(dimetil amina)ethyl 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-13		4-((3-(4-amina-4-karboksi butil) guanidin) karbonil)-2,6-dimetoksi asam benzoat
Turunan-14		3-amina propil 4-(3-(4-amina-5-hidroksi pentil) guanidin)-3,5-dimetoksi benzoat
Turunan-15		4-(dimetil amina) butil 4-(3-(4-amina-5-hidroksi pentil) guanidin)-3,5dimetoksi benzoat
Turunan-16		4-amina butil 3,5-dimetoksi-4-(propil amina) benzoat
Turunan-17		4-amino butil 4-(2-amina-2-hidroksi etil amina)-3,5-dimetoksi benzoat

### Validasi metode *docking*

Tahap validasi dilakukan menggunakan *software AutoDock Tools* dengan tujuan agar diperoleh parameter yang sesuai dalam proses penambatan molekul. Validasi ini dilakukan dengan caramenentukan nilai RMSD dengan melakukan perbandingan antara ligan alami dengan senyawa hasil desain, konformasi dari ligan alami diperingkatkan berdasarkan nilai energi bebas Gibbs terkecil hingga terbesar. Nilai energi bebas Gibbs yang kecil menunjukkan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil. Nilai energi bebas Gibbs yang besarmenunjukkan kurang stabilnya konformasi molekul (Schneider & Baringhaus, 2008).

Nilai RMSD adalah nilai penyimpangan antara satu konformasi ligan yang menyatakan kesalahan padaprediksi interaksi antara ligan-reseptor. Artinya, jika nilai RMSD kecil maka konformasi yangdiperoleh baik dan sebaliknya. Penambatan molekul diawali dengandilakukan penambatan ligan alami S58 (*1-phenyl sulfonamide-3-trifluoromethyl-5 para bromo phenylpyrazole*) dengan reseptor protein COX-2. Penambatan yang dilakukan menghasilkan 100 konformasi ligan yang berbeda. Konformasi-konformasi tersebut diperingkatkandan dipilih konformasi terbaik dengan nilai RMSD 0,31 Å(Gambar 1), energi bebas Gibbs -10,50 kkal/molartinya konformasi tersebut mendekati konformasi sinar-X ligan alami.



Gambar 1. Penambatan molekul ligan alami (konformasi sinar-X) dengan ligan alami konformasi 4. Keterangan: warna abu-abu = ligan alami sebelum *docking*, warna merah muda = ligan alami setelah *docking*.

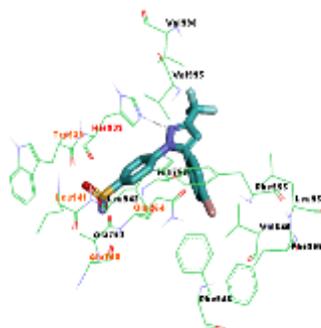
Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan penambatanligan alami pada konformasi terbaik setelah ditumpang tindihkan dengan konformasi ligan alami sebelum penambatan molekul. Terlihat bahwa kedua konformasi menunjukkan pose yang tidak jauh berbeda sehingga parameter yang digunakan sudah memenuhi kriteria validitas penambatan molekul.

### Penambatan molekul (*docking*)

Penambatan molekul dilakukan dengan ligan leonurin dan turunannya, serta ibuprofen terhadap protein COX-2 menggunakan *AutoDock 4.2*. Penambatan molekul dilakukan untuk memperoleh prediksi energi bebas Gibbs serta konformasi terbaik dari ligan ketika berikatan dengan reseptor yang merupakan parameter afinitas dan kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor (Tabel 2).

### Visualisasi hasil *docking*

Hasil penambatan molekul divisualisasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer* untuk melihat interaksi ikatan hidrogen dan jarak ikatan hidrogen yang terjadi antara ligan dengan reseptor. Visualisasi interaksi ikatan hidrogen dapat dilihat di Gambar 2 dan Tabel 2.



Gambar 2. Interaksi ligan alami konformasi 4 dengan reseptor COX-2. Ket: warna biru = ligan alami, warna merah = asam amino yang membentuk ikatan hidrogen, warna jingga = asam amino yang saling berikatan.

Tabel 2. Hasil perhitungan energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan interaksi ikatan hidrogen

Kode Ligan	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jumlah Ikatan Hidrogen	Atom Yang Terlibat		Jarak Ikatan ( $\text{\AA}$ )
			Ligan	Reseptor	
T-1	-6,84	3	Gugus amina primer	O (Tyr936)	1,96
			Gugus fenol	O (Ala750)	2,14
			Gugus karbonil	H (His939)	2,34
			Gugus fenol	O (Ala750)	2,23
T-8	-7,64	4	Gugus karbonil	HN (Thr763)	2,41
			Gugus karbonil	H (Asn933)	1,93
			Gugus karbonil	H (His939)	2,08
			Gugus amina primer	O (Tyr936)	1,85
T-10	-7,90	5	Gugus fenol	O (Ala750)	2,21
			Gugus amina sekunder	O (Asn933)	2,16
			Gugus karbonil	HN (Thr763)	2,07
			Gugus karbonil	H (Asn933)	2,01
			Gugus amina primer	O (Tyr936)	2,08
			Gugus amina primer	O	2,28

T-11	-7,95	5	Gugus amina sekunder	(Asn933) O (Phe761)	2,09
			Gugus karbonil	HN (Thr763)	2,03
			Gugus karbonil	H (Asn933)	1,92
			Gugus amina primer	O (Tyr936)	2,29
			Gugus hidroksi	O (Trp938)	1,91
			Gugus hidroksi	OH (Tyr699)	2,26
			Gugus hidroksi	O (Thr763)	1,95
T-13	7,66	10	Gugus karbonil	O (Asn933)	2,27
			Gugus hidroksi	O (Asn933)	2,01
			Gugus karbonil	H (His758)	2,45
			Gugus hidroksi	HN (Thr763)	2,18
			Gugus hidroksi	H (Asn933)	1,68
			Gugus hidroksi	HN (Leu942)	2,34
			Gugus amina primer	O (Thr763)	2,10
T-15	-6,90	5	Gugus amina sekunder	O (Glu841)	2,21
			Gugus metoksi	H (Thr763)	2,30
			Gugus hidroksi	H (Gln840)	2,29

### Turunan senyawa leonurin yang paling baik dalam menghambat COX-2 sebagai kandidat obat anti inflamasi

*Docking* merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.*, 2010). Ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energy yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga  $\Delta G$  interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil (Arwansyah *et al.*, 2014).

Hasil visualisasi tiga dimensi (3D) pada area penambatan ligan dan reseptor dapat menunjukkan ikatan hidrogen. Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor dapat mempengaruhi aktivitas senyawa serta adanya jarak ikatan antara salah satu atom ligan dengan atom reseptor akan mempengaruhi kekuatan ikatan (afinitas) ligan-reseptor. Ikatan hidrogen yang baik memiliki jarak  $< 2,8 \text{ \AA}$ . Semakin

kecil jarak ikatan hidrogen antara ligan dengan residu asam amino penting pada reseptor maka kekuatan afinitas keduanya semakin besar (Qoonita & Daryono, 2012).

Ikatan hidrogen adalah interaksi yang terbentuk antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki nilai keelektronegatifan tinggi. Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan berikatan dengan reseptor dan juga bisa lepas ikatannya setelah terjadi ikatan dan adanya reaksi (Syahputra *et al.*, 2014). Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat dengan atom elektronegatif seperti flour (F), nitrogen (N), oksigen (O). Nilai donor dan akseptor ikatan hydrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hydrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa (Glowacki *et al.*, 2013).

Berdasarkan data pada tabel 2 diperoleh nilai  $\Delta G$  terkecil pada ligan turunan 11 (T-11) yaitu sebesar -7,95 kkal/mol. Hal ini mengindikasikan bahwa memiliki afinitas yang paling baik diantara semua ligan. Nilai energi bebas ikatan yang kecil menunjukkan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil. Semakin rendah nilai energi bebas ikatannya maka semakin stabil interaksi ligan tersebut terhadap reseptor dan afinitas ligan terhadap reseptor semakin kuat (Schneider & Baringhaus, 2008).

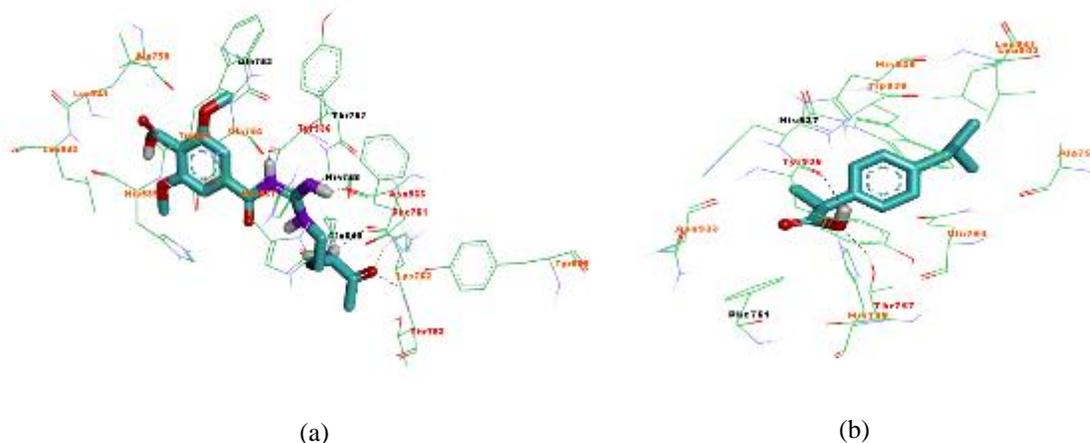
### Perbandingan antara $\Delta G$ turunan terbaik dengan ibuprofen

Ibuprofen termasuk obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan asam propionat. Obat ini dapat meredakan rasa sakit ringan hingga menengah, serta mengurangi peradangan. Ibuprofen merupakan obat anti inflamasi yang baik dan banyak digunakan sehingga dipakai sebagai pembanding (Aryani dan Purwandi, 2016). Pada penelitian ini, didapatkan turunan terbaik yaitu turunan 11 (T-11) dengan nilai sebesar -7,95 kkal/mol sedangkan ibuprofen (P/I) dengan nilai sebesar -6,14 kkal/mol. Interaksi turunan 11 (T-11) dan ibuprofen dengan reseptor COX-2 dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 3.

Tabel 3. Turunan terbaik dengan ibuprofen

Nama Ligan	$\Delta G$ (kkal/mol)	Jumlah Ikatan Hidrogen	Atom yang terlibat		Jarak Ikatan (Å)
			Ligan	Reseptor	
Turunan 11 (T-11)	-7,95	5	Gugus amina primer	O (Tyr936)	2,10
			Gugus amina primer	O (Asn933)	2,15
			Gugus amina sekunder	O (Phe761)	2,21
			Gugus karbonil	HN (Thr763)	2,30
			Gugus amina sekunder	H (Gln840)	2,29
Pembanding/ Ibuprofen (P/I)	-6,14	2	Gugus hidroksi	O (Tyr936)	2,04
			Gugus hidroksi	H (Thr757)	2,03

Berdasarkan data di atas, turunan 11 (T-11) merupakan turunan terbaik diantara ligan induk dan turunan lainnya maupun ligan pembanding.



Gambar 3. Interaksi ligan (a) Turun 11, dan (b) ibuprofen, dengan reseptor COX-2

## KESIMPULAN

Berdasarkan pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking* senyawa leonurin dan turunannya dapat dijadikan sebagai kandidat obat anti inflamasi dalam menghambat enzim COX-2, dengan hasil terbaik yang didapatkan pada ligan turunan 11 dengan nilai  $\Delta G$  sebesar  $-7,95$  kkal/mol dan membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan 5 residu asam amino diantaranya :Tyr936 (O), Asn933 (O), Phe761 (O), Thr763 (HN), Asn933 (H) bila dibandingkan dengan ibuprofen ( $-6,14$  kkal/mol) sebagai pembanding.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. Muh. Arba, S.Si., M.Si, Suryani, S.Farm., M.Sc., Apt, Muhamad Handoyo Sahumena, S.Pd., M.Sc yang telah memberikan saran dan masukan pada penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arwansyah, Laksmi, A., Tony I., Sumaryada. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1, 11-19.
- Aryani, R., Purwandi, Y. (2016). Kajian Senyawa *Eleutherine* Dan *Isoeleutherine* Sebagai Antiinflamasi Terhadap Enzim Cox-1 Dan Cox-2 Secara In Siliko Dengan Metode Simulasi Docking Molekular. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 16, 77-87.
- Fikry, M. A. (2014). *Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Flavonoid dari Buah Mengkudu (Morinda citrifolia L) pada Peroksisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR $\gamma$ )*, (Unpublished undergraduate thesis), UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Girija, C. R., Karunakar, P., Poojari, C. S., Begum, N. S., Syed, A. A. (2010). Molecular docking studies of curcumin derivative with multiple protein targets for procarcinogen activating enzyme inhibition. *J.Proteomics Bioinform*, 3, 200-203.

- Glowacki, E. D., Vladu, M. I., Bauer, S. (2013). Hydrogen Bonds in Molecular Solids from Biological Systems to Organic Electronics. *Journal Mater. Chem. B*, 1, 31,3742-3753.
- Goodman, G. A., & Gilman. (1996). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Haqiqi, F. N. (2015). Efek Pemberian Madu Hutan terhadap Mukosa Gaster yang Diinduksi Ibuprofen Suspensi. *Majority*, 4, 127-132.
- Leach, A. R., Shoichet, B. K., Peishoff, C. E. (2006). Prediction of Protein Ligand Interactions, Docking and Scoring : Successes and Gaps. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 5851-5855.
- Liu, X. H, Pan, L. L., Wang, X., Gong, K. H., Zhu, Y. Z. (2012). Leonurine Protects Against Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Mediated Inflammation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells, *Atherosclerosis*, 222, 34-42.
- Motiejunas, D., & Wade, R. (2006). Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interaction. *Computer-Assisted Drug Design*, 4, 193-209.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe P. C., (2001). *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Edisi II, Jakarta: Widya Medika.
- Priyanto, (2010). *Farmakologi Dasar Untuk Mahasiswa Farmasi dan Keperawatan*. Jakarta :Penerbit Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi.
- Qoonita, F., & Daryono, H.T. (2012). Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan 3-Haloasilaminobenzoilurea Sebagai Inhibitor Pembentukan Mikrotubulus. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 27, 76-80.
- Schneider, G., Baringhaus, K.H. (2008). *Molecular Design: Concepts and Applications*. Germany: Wiley.
- Senewe, M., Yamlean, P., Wiyono, W. (2013), Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daging Buah Labu Kuning (*Cucurbita moschata D.*) Terhadap Edema pada Telapak Kaki Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 2, 75-80.
- Syahputra, G., Ambarsari, Sumaryada, T. (2014). Simulasi *Docking* Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 1,2-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10, 55-56.
- Syarif, A. (1998). *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2013). *Obat-Obat Penting*. Jakarta: Elex Media Komputindo.