

## **LITERATURE REVIEW: MOLECULAR DOCKING AKTIVITAS SENYAWA ANTIOKSIDAN ALAMI PADA BEBERAPA TANAMAN DI INDONESIA**

**Angel Novia Fransiska, Febry Nola Odhia, Gita Kurnawati Putri, Putri Setyasna, Putri Setya Tyasna, Tintia Rafika Putri\*, Lina Nurfadhila**

Universitas Singaperbangsa Karawang, Jl. HS Ronggo Waluyo, Puseurjaya, Telukjambe Timur, Kabupaten Karawang, Jawa Barat 41361, Indonesia

\*[1910631210056@student.unsika.ac.id](mailto:1910631210056@student.unsika.ac.id)

### **ABSTRAK**

Antioksidan penting dan sangat diperlukan oleh tubuh kita, yaitu untuk mengatasi dan mencegah stres oksidatif. Dalam sistem pertahanan antioksidan tubuh dapat menjaga keseimbangan dinamis dari radikal bebas, mengaktifkan sistem pertahanan antioksidan tubuh, menjaga keseimbangan antara kerusakan oksidatif dan pertahanan antioksidan, serta mengurangi kerusakan stres oksidatif. Efek farmakologis yang dimiliki antioksidan diantaranya antikanker, antibakteri, antiinflamasi dan antivirus. Salah satu sumber antioksidan adalah tanaman. Tanaman adalah sumber dari antioksidan eksogen yang bersifat alami. Antioksidan yang terkandung pada tanaman yaitu senyawa polifenol, karotenoid dan vitamin. Tujuan dari review artikel ini yaitu, untuk mengetahui pembahasan lebih dalam mengenai molecular docking aktivitas senyawa antioksidan alami pada beberapa tanaman yang ada di Indonesia. Metode yang digunakan dalam review ini yaitu menggunakan studi literatur dari google scholar atau artikel ilmiah yang berupa artikel jurnal nasional 10 tahun terakhir. Adapun proses nelaah dimulai yang dengan cara mencari jurnal dengan kata kunci yang fokus pada kata molecular docking aktivitas senyawa antioksidan alami pada beberapa tanaman di Indonesia, kemudian memilih sumber yang spesifik dan sesuai dengan tujuan review. Kemudian dilanjutkan dengan nelaah masing - masing artikel dan diakhiri dengan proses review. Berdasarkan hasil literatur pustaka yang digunakan di ketahui teknologi docking molekuler memiliki prospek aplikasi yang potensial, yang banyak digunakan untuk mempelajari interaksi antara peptida antioksidan dan radikal bebas, penelitian, desain sintesis obat antioksidan.

Kata kunci: antioksidan; autodock; molecular docking

## **LITERATURE REVIEW : MOLECULAR DOCKING ACTIVITY OF NATURAL ANTIOXIDANT COMPOUNDS IN SEVERAL PLANTS IN INDONESIA**

### **ABSTRACT**

*The need for food is very dependent on its availability in the environment. Foodstuffs needed to meet daily needs must be healthy and free from contaminants, including heavy metals. According to FAO, it is estimated that the world consumed around 154 million tons of fish in 2011 and about 50% came from aquaculture. According to BPS data throughout 2021 there are 10,683 villages/wards experiencing water pollution. One of the water pollution is the heavy metal mercury which can accumulate in the body through several routes, including through food consumed from plants and animals. this review was conducted by searching scientific articles using Google Scholar, PubMed and ScienceDirect search engines with the keyword "Mercury Analysis in Food". The total journals used in this article review are 14 scientific articles. The purpose of the study of this study was to determine the types of fish contaminated with mercury in the Archipelago using the spectrophotometer method, the results will reach the maximum limit of mercury allowed by BPOM and WHO. A literature search was carried out by taking into account the selection of inclusion and exclusion data in the last 10 years published both nationally and internationally which were used in the form of data. Several types of fish in the archipelago were positive for mercury which were tested using the AAS (Atomic Absorption Spectrophotometer) and ICP-OES spectrophotometer methods.*

*Keywords: antioxidants; autodock; molecular docking*

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan sebagai negara yang berkembang mempunyai keterbatasan dalam penanggulangan masalah kesehatan, penyakit infeksi masih tinggi. Tetapi prevalensi penyakit degeneratif semakin meningkat. Antioksidan sangatlah diperlukan oleh tubuh kita untuk mengatasi dan mencegah stres oksidatif. Terdapat berbagai bahan alam asli Indonesia yang masih banyak mengandung antioksidan dengan sebagai bahan aktifnya. Penggunaan bahan alam atau tanaman asli Indonesia diperlukan untuk meningkatkan kualitas kesehatan dengan biaya yang relatif sangat terjangkau. Berbagai obat-obatan sintesis mengandung antioksidan diantaranya ada vitamin C & NAC (*N-Asetilsistein*). Antioksidan mempunyai sifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lainnya didalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif (*Wedhasari, 2014*). Antioksidan adalah suatu zat yang mampu melindungi pangan dari proses oksidasi (*Pratiwi, 2016*).

Tanaman merupakan sumber dari antioksidan eksogen bersifat alami. Antioksidan alami ini terkandung pada tanaman yaitu senyawa polifenol, karotenoid dan vitamin. Antioksidan memiliki efek farmakologis seperti antikanker, antibakteri, antiinflamasi dan antivirus (*Zuraida, 2017*). Pada antioksidan alami ditemukan hampir di semua tumbuhan, jamur, mikroorganisme dan jaringan hewan. Terdapat sekelompok yang paling penting dari antioksidan alami yaitu tokoferol, asam askorbat, karotenoid, flavonoid dan asam fenolat (*Pratiwi, 2014*). Antioksidan dapat menekan pembentukan dan menetralkan ROS seperti reduksi ion superoksida dan mengambil radikal bebas, sehingga dapat berperan penting dalam sistem biologisnya. Berbagai makanan dan tanaman obat serta fitokompon turunannya adalah sumber dari antioksidan kuat yang dapat menunjukkan cara kerja yang sangat berbeda. Dengan sistem yang berbeda sudah dikembangkan untuk menilai aktivitas antimutagenik ekstrak pada tumbuhan termasuk sistem bakteri, uji ragi, dan kultur sel tumbuhan dan hewan. Dalam analisis docking molekuler silico dari berbagai tanaman yang mempunyai tanggung jawab untuk aktivitas biologis seperti aktivitas mutagenik dan anti mutagenik yang dapat memprediksi afinitas interaksi dengan DNA (*Zahin, 2018*).

Pada docking molekuler dapat jelaskan bahwa mekanisme interaksi antara senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan dengan protein yang berperan pada pertumbuhan. Docking molekuler dapat digunakan untuk sebagai acuan atau dugaan menentukan potensi  $\beta$  sitosterol sebagai penghambat reseptor estrogen (*Komari, 2022*). Dalam sistem pertahanan antioksidan tubuh dapat menjaga keseimbangan dinamis dari radikal bebas, mengaktifkan sistem pertahanan antioksidan tubuh, menjagakeseimbangan antara kerusakan oksidatif dan pertahanan antioksidan, serta mengurangi kerusakan stres oksidatif. Tanaman Obat banyak digunakan sebagai potensial perawatan kesehatan di negara berkembang. Selain itu, sebagian besar penduduk dunia menggunakan tanaman obat atau senyawa turunannya untuk berbagai kondisi medis. Tanaman obat tersendiri mempunyai peran farmakologis penting dalam pengobatan berbagai kondisi medis karena adanya sejumlah senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan lain sebagainya (*Olugbodia, 2019*). Adapun tujuan dari Molecular Docking Aktivitas Senyawa Antioksidan yaitu untuk mengetahui aktivitas senyawa antioksidan pada beberapa tanaman di Indonesia.

## METODE

Metode penelitian yang digunakan yaitu literature review dengan menggunakan database adalah google scholar dalam bentuk referensi primer berupa artikel nasional 10 tahun terakhir dari tahun 2012-2022. Pencarian artikel dengan kata kunci “Molecular Docking Aktivitas Senyawa Antioksidan Alami Pada Beberapa Tanaman di Indonesia”. Berdasarkan pencarian

artikel didapatkan dalam jumlah yang cukup sebanyak 20 jurnal untuk menunjang penelitian ini.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1.  
Hasil Review

Referensi	Tanaman	Senyawa aktif	Software yang digunakan	Reseptor
(Santoso et al., 2014)	Lempuyang gajah ( <i>Zingiber zerumbet</i> )	Zerumbone	Chimera, OpenBabel dan Dock6, LigPlot+, PyMol	Zerumbone, Hidroksi humulen, Epoksi humulen
(Zahin et al., 2018)	Kemukus ( <i>Piper cubeba</i> L.)	<i>α-cubebene</i> , <i>Isocaryophyllene</i> , <i>α-Caryophyllene</i> , <i>Kopiene</i> , <i>Ledol</i>	AutoDock-vina, Pubchem, Chimera 1.10.2, MGLTools-1.5.6, Pymol, Discovery Studio 2016	<i>α</i> -cubebene [CID: 442359], isocaryophyllene [CID: 5281522], <i>α</i> -caryophyllen [CID: 5281520], copaene [CID: 25245021], dan ledol [CID: 92812]
(Afroz et al., 2019)	Wijen ( <i>Sesamum indicum</i> L.)	Minyak dari biji Wijen mengandung <i>Linoleic</i> (39 -59%), <i>Oleic acid</i> (35 -54%), <i>Palmitic acid</i> (10%), <i>Stearic acid</i> (5%)	Pubchem, ProSA, Autodock tools, dan ProBiS, Autodock Vina	Reseptor COX – 2 atau Prostaglandin G/H Synthase 2 (PGH2) Ligan PDB ID : 5F1A; 5IKQ dan 5F19
(Olugbodi et al., 2019)	<i>Glyphaea brevis</i> (Spreng)	Asam koumaratdan Asam ferulat	PyMol dan GraphPad Prism versi 6.05, PatchDock	Estrogen

Docking molekuler adalah salah satu alat dalam biologi molekuler struktural untuk mendesain obat dengan komputer. Studi berbasis komputasi atau molecular docking merupakan salah satu metode skrining untuk menemukan senyawa aktif yang berpotensi farmasi dari tumbuhan (de Ruyck et al., 2016). Menggunakan studi penambatan molekuler dapat mengurangi biaya dan meningkatkan kemungkinan menemukan kandidat obat baru yang diinginkan, memungkinkan penemuan obat baru yang lebih efisien (Pinzi et al, 2019). Parameter validasi metode adalah nilai RMSD (Root Mean Square Deviation). RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligan dengan protein setelah di docking-kan terhadap posisi ikatan native ligand yang sebenarnya (Nauli, 2014). Metode docking dikatakan valid jika memiliki nilai  $RMSD \leq 2\text{Å}$  (Ferwadi, dkk. 2017).

Reverse atau inverse molecular docking (RMD) merupakan teknik rancang obat yang relatif baru. RMD dapat digunakan untuk melakukan skrining protein target yang potensial terhadap ligan. Teknik ini dapat diaplikasikan untuk mengenali aktivitas biologis yang belum diketahui atau aktivitas terapeutik kedua dari suatu obat, senyawa penuntun, produk alam dan ligan-ligan lainnya (Zheng,R., 2011). Strategi spesifik untuk reverse docking dapat menggunakan perangkat lunak yang sudah ada, seperti Dock, MDock, Vina, Gold, FlexX, Maestro secara

offline atau Tarfisdock, PharmMapper, idTarget yang dapat diakses secara online (Cheng, S., 2014). Zerumbon merupakan molekul kecil yang dihasilkan oleh *Z. zerumbet* dan dalam kuantitas yang dominan oleh karenanya senyawa ini merupakan marker dari spesies tanaman ini. Zerumbon yang diperoleh dapat digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas biologi lainnya yang dimiliki dikarenakan zerumbon tidak menunjukkan aktivitas penangkap radikal melalui mekanisme penangkapan radikal bebas DPPH (Hanwar,dkk., 2012).

Berdasarkan penelitian (Santoso et al., 2014), hasil interaksi ikatan 11 kimiawi secara virtual melalui perhitungan docking menunjukkan bahwa hanya terdapat 4 protein target yang berhasil melampaui nilai aktivitas ikatan ligan-protein dibandingkan dengan ligan aslinya. Besaran afinitas ikatan ligan uji dibandingkan dengan 3 jenis deskriptor ketiganya akan diperoleh hubungan keterkaitan, yaitu semakin kecil nilai log P yang dimiliki ligan uji akan menaikkan nilai afinitas ikatan ligan-protein 4 NOS secara perlahan dan 1D6N dengan signifikan. Ekstrak tumbuhan merupakan suatu campuran fitokimia alami dengan nilai terapeutik yang sudah terbukti dalam pengobatan herbal dan berada di peluang yang besar untuk penemuan obat timbal baru. Beberapa manfaat kesehatan dari jamu, tanaman obat, dan rempah-rempah diketahui dan diakui sebagai agen kemopreventif yang menjanjikan (Johnson, et al., 2010). Aktivitas senyawa antioksidan adalah suatu potensi umum tanaman obat yang dapat menjadi salah satu indikator sifat bioaktif ekstrak. Ditemukan bahwa tanaman *P. Cubeba* menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan spektrum luas secara *in vitro* dan untuk aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dalam ekstrak etanol sehubungan dengan metanol dan ekstrak air.

Berdasarkan penelitian (Afroz et al., 2019), Enzim COX -2 manusia dipilih berdasarkan profil energy protein yang dioptimalkan dengan diskrit terendah. Berdasarkan analisis kromatografi gas diperoleh 9 ligan dan 21 ligan lainnya termasuk situs aktif COX – 2 manusia. Sehingga dianalisis dan diperoleh kembali 19 dari 31 senyawa yang menunjukkan nilai afinitas yang tinggi. Pada studi molecular docking dengan ligan yang teridentifikasi enzim COX – 2 manusia mengungkapkan bahwa stigmasterol, 1,  $\Delta$ 5-Avenasterol, dan  $\Delta$ 7-Avenasterol memiliki binding affinity terbaik -10,7 Kcal/mol. Fitokimia adalah entitas kimia yang ditemukan pada tanaman yang sering memiliki manfaat kesehatan yang diinginkan. Untuk menyelidiki lebih lanjut aktivitas biologis, mekanisme aksi dan kemungkinan risiko toksisitas dari konstituen utama yang ada dalam ekstrak *G.brevis* ranting dan daun, peneliti menggunakan simulasi komputer yaitu PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) yang digunakan untuk mengeksplorasi profil farmakologis lebih komprehensif dari phytoconstituents utama dari ranting dan daun tanaman seperti yang diungkapkan oleh analisis HPLC.

Teknologi docking molekuler memiliki prospek aplikasi yang potensial, yang banyak digunakan untuk mempelajari interaksi antara peptida antioksidan dan radikal bebas, penelitian, desain dan sintesis obat antioksidan (Zhang J, et al., 2021). Berdasarkan hasil penelitian (Wen et al., 2021), bahwa docking molekul dapat digunakan untuk mempelajari hubungan struktur-aktivitas antara peptida dan molekul kecil (misalnya, DPPH dan ABTS). Prinsip docking molekuler adalah metode untuk memprediksi lokasi optimal dan afinitas ligan pada tempat pengikatan reseptor berdasarkan prinsip space matching dan energy matching antara ligan dan reseptor (Tao, et al., 2020). Selain itu, docking molekuler juga dapat diterapkan untuk mempelajari interaksi antara peptida dan protein (Agrawal P, et al., 2019).

Hasil penelitian (Komari et al., 2022) reseptor protein dan ligan divisualisasikan untuk menunjukkan interaksi antara ligan dan residu asam amino. Hasil molekular docking pada

senyawa  $\beta$ -sitosterol mempunyai afinitas yang mendekati raloxifene sebagai pembanding. Terdapat 9 residu asam amino yang berkaitan dengan  $\beta$ -sitosterol dengan 7 residu asam amino berkaitan Van der Waals dan 2 residu asam amino berkaitan alkil.  $\beta$ -sitosterol berperan sebagai inhibitor sterol methyltransferase, obat antikolesteremia, antioksidan, metabolit tumbuhan dan metabolit pada tikus. Senyawa  $\beta$ -sitosterol pada kelakai berfungsi sebagai inhibitor reseptor estrogen dan diprediksi dapat dipakai sebagai obat antikanker payudara karena adanya jalur penghambatan pada estrogen reseptor.

## SIMPULAN

Teknologi docking molekuler memiliki prospek aplikasi yang potensial, yang banyak digunakan untuk mempelajari interaksi antara peptida antioksidan dan radikal bebas, penelitian, desain dan sintesis obat antioksidan. Selain itu, docking molekuler juga dapat diterapkan untuk mempelajari interaksi antara peptida dan protein. *Reverse atau inverse molecular docking* (RMD) merupakan Teknik rancang obat yang relatif baru. Strategi spesifik untuk *reverse docking* dapat menggunakan perangkat lunak yang sudah ada, seperti Dock, MDock, Vina, Gold, FlexX, Maestro secara *offline* atau Tarfisdock, PharmMapper, idTarget yang dapat diakses secara *online*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afroz, M., Zihad, S. M. N. K., Uddin, S. J., Rouf, R., Rahman, M. S., Islam, M. T., Khan, I. N., Ali, E. S., Aziz, S., Shilpi, J. A., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2019). A systematic review on antioxidant and antiinflammatory activity of Sesame (*Sesamum indicum* L.)oil and further confirmation of antiinflammatory activity by chemical profiling and molecular docking. *Phytotherapy Research*. 33(10) : 2585–2608. <https://doi.org/10.1002/ptr.6428>
- Komari, N., Safarina, T., Ahmad, M. M., Maulana, N., Suhartono, E., & Hadi, S. (2022). Evaluasi Docking Molekular Potensi  $\beta$ -Sitosterol dari Kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai Inhibi-tor Estrogen Receptor. *Jurnal Pharmascience*. 9(2) : 248. <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13412>
- Olugbodi, J. O., Tincho, M. B., Oguntibeju, O. O., Olaleye, M. T., & Akinmoladun, A. C. (2019). *Glyphaea brevis* – In vitro antioxidant and in silico biological activity of major constituents and molecular docking analyses. *Toxicology in Vitro*. 59(April) : 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.013>
- Santoso, B., Hanwar, D., Suhendi, A., Trisharyanti, I., & Kusumowati, D. (2014). Docking Molekular Terbalik dari Senyawa Zerumbon. *Simposium Penelitian Bahan Obat Alami PERHIPBA XVI Tahun 2014 Di Hotel Paragon Surakarta*, 23-24 April 2014, 1–13.
- Wen, C., Zhang, J., Zhang, H., Duan, Y., & Ma, H. (2021). Study on the structure–activity relationship of watermelon seed antioxidant peptides by using molecular simulations. *Food Chemistry*, 364(June), 130432. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130432>
- Werdhasari. 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan, *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. Vol3(2), hal 59-68.
- Zahin, M., Khan, M. S., Abul Qais, F., Abulreesh, H. H., & Ahmad, I. (2018). Antioxidant properties and anti-mutagenic potential of Piper Cubeba fruit extract and molecular docking of certain bioactive compounds. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(3), 358–367. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1429459>

- Zahina, Mohammad, Faizan, Hussein, Iqbal. 2018. Sifat Antioksidan dan Potensi Anti-mutagenik Ekstrak Buah Piper Cubeba dan Docking Molekul Senyawa Bioaktif Tertentu. *Jurnal Toksikologi Obat dan Kimia*. 41(3) : 2-10.
- Zuraida, Sulistiyani, Dondin, Irma. 2017. Fenol, Flavonoid, Dan Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris R.Br*), *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 35(3) : 211-219. Zheng R, Chen TS and Lu T (2011). A Comparative Reverse Docking Strategy to Identify Potential Antineoplastic Targets of Tea Functional Components and Binding Mode. *Int. J. Mol. Sci.*, 12(8): 5200-12.
- Chen, S. J., & Ren, J. L. (2014). Identification of a potential anticancer target of danshensu by inverse docking. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(1), 111-116.
- Hanwar D, Suhendi A, Santoso B, Kusumowati ITD. dan Melannisa R (2012). Pengembangan Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet*) sebagai Obat Herbal untuk Antioksidan. Laporan Tahun Pertama Penelitian Unggulan Program Studi (PUPS). Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Desember 2012, 38.
- Johnson, JJ, Bailey, HH, dan Mukhtar, H., 2010. Polifenol teh hijau untuk kemoprevensi kanker prostat: perspektif translasi. *Phytomedicine: Jurnal Internasional Fitoterapi dan Fitofarmakologi*, 17 (1), 3–13.
- Zhang, J., Li, M., Zhang, G., Tian, Y.u., Kong, F., Xiong, S., et al. (2021). Identification of novel antioxidant peptides from snakehead (*Channa argus*) soup generated during gastrointestinal digestion and insights into the anti-oxidation mechanisms. *Food Chemistry*, 337, 127921. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127921>.
- Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L.i., et al. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: A review. *International Journal of Food Science & Technology*, 55(1), 33–45.
- Agrawal, P., Singh, H., Srivastava, H. K., Singh, S., Kishore, G., & Raghava, G. P. (2019). Benchmarking of different molecular docking methods for protein-peptide docking. *BMC bioinformatics*, 19(13), 105-124.
- De Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular Docking As A Popular Tool In Drug Design, An In Silico Travel. *Advances And Applications In Bioinformatics And Chemistry*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.2147/Aabc.S105289>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331.
- Nauli, T. 2014. Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* dengan Docking Ligan. *JKTI*, 16(2).
- Ferwadi, S., Gunawan, R. dan Astuti, W. 2017, 'Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks, ' *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 14, no. 2, pp. 85–90.