

# PENILAIAN HASIL *MOLECULAR DOCKING* TURUNAN ZERUMBON SEBAGAI INHIBITOR PTP1B MENGGUNAKAN DOCK6

Broto Santoso<sup>\*</sup>, Muhammad R. As Sabiq, Muhammad Da'i, Dedi Hanwar, Andi  
Suhendi

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Jl A. Yani Tromol Pos I Pabelan Kartasura,

<sup>\*</sup>Email: Broto.Santoso@ums.ac.id

## Abstrak

Zerumbon merupakan senyawa dengan potensi biologis yang beragam. Salah satu diantaranya adalah kemampuannya dalam menurunkan kadar gula darah melalui penghambatan enzim *Protein Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B). Enzim ini, berjumlah sangat signifikan di dalam jaringan yang mejadi target insulin seperti hati, otot dan lemak, yang berperan penting sebagai regulator negatif untuk tranduksi sinyal insulin. Percobaan *in silico* telah dilakukan di dalam lingkungan Linux melalui beberapa tahapan, yaitu preparasi komponen ligan dan protein, validasi metode *in silico*, *docking* molekular menggunakan DOCK6, analisis hasil dan visualisasi interaksi 3D ligan-protein. Visualisasi 3D dihasilkan menggunakan PLIP untuk memperlihatkan interaksi yang terjadi antara ligan uji dibandingkan dengan ligan *native*. Ligan uji, turunan zerumbon yang digunakan, adalah ZERPH01, ZERPH02 dan ZERPH03. Tidak ada satu pun ligan uji yang tidak mmpunyai aktivitas penghambatan (afinitas ikatan) yang lebih baik dibandingkan dengan zerumbon dan zerumbol. Jika dibandingkan dengan ligan *native*, ligan uji mempunyai aktivitas lebih rendah sebagai inhibitor PTP1B.

**Kata Kunci:** turunan zerumbon, *protein tyrosine phosphatase 1B*, *docking* molekular, DOCK6

## I. PENDAHULUAN

Aktivitas biologis zerumbon yang sudah diketahui dalam bidang medis, adalah sebagai antikanker, antioksidan, anti-inflamasi, antipiretik, antibakteri, anti malaria dan antivirus (Sriphana *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2012; Sutthanont *et al.*, 2010). Hasil penelitian menunjukkan bahwa zerumbon memiliki aktivitas anti-diabetes; dapat menurunkan kadar gula darah mencit yang diinduksi dengan aloksan (Sakika *et al.*, 2014). Menurut hasil *reverse molecular docking* (Santoso *et al.*, 2014), interaksi zerumbon dengan protein 39DC (struktur kristal dari asam kompleks PTP1B dengan aril Seleninic) merepresentasikan mekanisme penghambatan tirosin fosforilasi sebagai aktivitas anti-diabetes. Hati, otot, dan lemak merupakan jaringan yang ditargetkan oleh insulin, di mana Protein Tyrosine Phosphatase 1 B (PTP1B) memainkan peran penting

sebagai regulator negatif untuk sinyal transduksi insulin. Dalam jumlah besar, PTP1B akan merusak regulasi insulin yang dapat menyebabkan diabetes mellitus tipe II (Saifudin *et al.*, 2012).

Penelitian sebelumnya telah dinyatakan bahwa untuk memperbaiki sifat fisika-kimia zerumbon, beberapa turunan telah ditemukan dan dibuat secara sintesis (Kitayama *et al.*, 2013), yang diharapkan dapat meningkatkan efek farmakologisnya. Hasil *molecular docking* zerumbon sebelumnya menunjukkan bahwa mekanismenya berdasarkan penghambatan PTP1B, menjadi alasan dilakukan penelitian menggunakan senyawa turunannya. Hasil yang diharapkan adalah aktivitas inhibisi dan *binding affinity* yang lebih baik dibandingkan zerumbon dan ligan *native* dari protein target.

## II. METODE PENELITIAN

### A. Bahan

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan komputer dalam lingkungan Linux, dan perangkat lunak kimia seperti Marvin Beans Suite, Chimera, DOCK6, PyMOL, dan PLIP. Terdapat 117 jenis protein dari PTP1B dan 5 ligan yang akan diuji, yaitu zerumbon, zerumbol, [4-4,8-trimetil-7-oksosikloundeka-1,5,8-trien-1-il]metil asetat (ZERPH01), [4-4,8-trimetil-7-oksosikloundeka-1,5,8-trien-1-il]metil format (ZERPH02), dan 6-(hidroksimetil)-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on (ZERPH03).

### B. Metodologi

Tujuan preparasi protein target adalah untuk memisahkan ligan *native* dari protein menggunakan Chimera untuk menghasilkan beberapa file, yang dibutuhkan dalam langkah berikutnya (validasi metode *molecular docking*). Ligan yang diuji dipreparasi menggunakan perangkat lunak yang sama. Validasi *docking* konformasi ligan *native* dilakukan terhadap struktur kristalografinya. *Grid score* dari ligan-protein diperoleh dengan *molecular docking*, dan hasilnya dianalisis dengan PLIP. PyMOL digunakan untuk memvisualisasikan interaksi tersebut.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil preparasi dan validasi metode dengan ligan *native* diperoleh 55 protein, yang dapat digunakan dalam *molecular docking* menggunakan senyawa zerumbon dan

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

turunannya. Berdasarkan hasil *molecular docking*, turunan senyawa ZERPH01, ZERPH02 dan ZERPH03 memiliki aktivitas inhibisi lebih baik dari zerumbon dan zerumbol, tetapi dibandingkan dengan ligan *native* aktivitas inhibisi yang dimiliki lebih rendah (Tabel 1 dan 2).

Meskipun *grid score* dari ligan yang diuji tidak memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan ligan *native*, penelitian ini dapat menemukan kesamaan mekanisme interaksi antara ligan yang diuji dengan ligan *native* dari protein target. Hal tersebut dilakukan dengan memilih 10 protein terbaik dari setiap derivatif berdasarkan nilai *grid score* yang lebih baik dari *grid score* zerumbon (Tabel 1) dan yang nilainya dekat dengan *grid score* ligan *native* (Tabel 2). Hasil kedua metode tersebut dapat dibandingkan untuk menemukan residu paling banyak terlibat. Ligan membutuhkan energi untuk dapat berikatan dengan *active site* dari protein, yang disebut *grid score* (Santoso *et al.*, 2014). Ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein dapat terjadi secara spontan jika afinitas tinggi ditunjukkan dengan nilai *grid score* yang lebih negatif.

**Tabel 1.** Sepuluh besar *grid scores* turunan zerumbon yang lebih baik nilainya dari zerumbon

Ligan	PDB ID ( <i>grid score</i> dalam kcal/mol)									
	1bzc	1ecv	1g7g	1ony	1onz	1wax	2cmc	2h4g	2hb1	2nt7
Native	-66,106	-41,410	-82,508	-87,593	-59,045	-48,351	-80,159	-64,200	-61,438	-80,901
Zerumbon	-16,130	-19,556	-19,908	-24,260	-25,520	-18,653	-19,480	-20,084	-14,154	-19,931
Zerumbol	-19,44	-22,459	-22,971	-27,125	-29,250	-22,379	-19,682	-24,805	-16,411	-22,015
ZERPH01	-24,49	-27,828	-26,169	-30,673	-32,920	-26,421	-26,931	-27,149	-25,531	-28,148
ZERPH02	-27,008	-27,242	-28,178	-32,989	-34,496	-26,859	-24,918	-27,825	-25,591	-28,612
ZERPH03	-21,159	-25,107	-25,200	-30,294	-31,069	-25,794	-25,466	-25,467	-24,841	-24,802

**Tabel 2.** Sepuluh besar *grid scores* turunan zerumbon yang mendekati nilai dari *native*

Ligan	PDB ID ( <i>grid score</i> dalam kcal/mol)									
	1c83	1c88	1ecv	1t48	2bgd	2bge	2cm8	2cnf	2f6w	2f6y
Native	-44,236	-44,007	-41,410	-43,793	-28,573	-29,270	-30,131	-38,944	-38,040	-40,649
Zerumbon	-22,029	-22,882	-19,556	-20,347	-21,780	-21,363	-20,394	-22,203	-24,101	-19,647
Zerumbol	-22,294	-21,208	-22,459	-19,990	-21,753	-18,620	-21,406	-21,672	-24,928	-19,630
ZERPH01	-25,881	-27,840	-27,828	-24,503	-28,407	-27,217	-28,184	-26,844	-28,304	-25,909
ZERPH02	-26,868	-26,837	-27,242	-23,686	-27,489	-27,277	-26,398	-28,138	-27,394	-24,976
ZERPH03	-22,976	-22,579	-25,107	-21,067	-26,031	-26,231	-23,752	-25,701	-26,501	-21,720

Perbedaan nilai *grid score* antara Tabel 1 dan Tabel 2 tidak jauh berbeda. Ligan *native* memiliki aktivitas paling baik. Nilai aktivitasnya yang lebih tinggi dibandingkan dengan turunan zerumbon dimungkinkan karena dapat mengikat residu yang lebih banyak. Residu yang mungkin terlibat dalam mekanisme inhibisi ditemukan

menggunakan PLIP. Semua interaksi protein (20 protein) divisualisasikan menggunakan PyMOL dalam interaksi ligan-residu (data tidak ditampilkan).

Residu yang berperan dalam untuk membentuk ikatan hidrogen adalah ARG-46, ARG-254, GLY-259, LYS-116, LYS-120, SER-216. Dalam Interaksi hidrofobik residu yang berperan adalah ILE-219, TYR-46, ALA-217, MET-258 dan *salt bridge* dibentuk oleh ARG2-4. Beberapa residu muncul pada semua (3 jenis senyawa) turunan yang memainkan peran yang sama di setiap turunan (tetapi tidak muncul di ligan *native*). ILE-219 dari 1ecv dan 2h4g, MET-258 dari 2nt7 berperan untuk membentuk interaksi hidrofobik. ARG-254 dari 2nt7, LYS-116 dan LYS1-20 dari 1ony berperan untuk membentuk ikatan hidrogen. Residu lain muncul pada 2 dari 3 derivatif, seperti ILE-219, MET-258, ALA-217, ARG-221 berperan dalam interaksi hidrofobik dan ARG-46, GLY-259, ARG-254, LYS-116, LYS-120 berperan untuk membentuk ikatan hidrogen.

Residu yang berperan dalam membentuk ikatan hidrogen adalah GLY-259, ARG-254. Interaksi hidrofobik terbentuk oleh residu TRP-291, ILE-219. Beberapa residu muncul di semua turunan yang memainkan peran yang sama di setiap turunan (tetapi tidak muncul di ligan *native*). ILE-219 dari 1ecv, GLU-132, ILE-134, LYS-141, LEU-142 dari 2cm8 berperan untuk membentuk interaksi hidrofobik. ARG-254 dari 1c83 dan 2bge terlibat dalam pembentukan ikatan hidrogen. Residu lain yang muncul di 2 dari 3 turunan, seperti ILE-219, MET-258, MET-133, berperan dalam interaksi hidrofobik dan ARG-24, GLY-259, LYS-150, ARG-254, MET-133, LEU-144 berperan terbentuknya ikatan hidrogen.

Apabila dibandingkan dengan ligan asli, jenis asam amino yang berperan dalam mengikat sebagian besar berbeda dengan turunan zerumbon. Meskipun beberapa turunan menyajikan residu yang sama, jumlahnya sedikit. Pengembangan zerumbon derivatif baru yang dibutuhkan untuk mendapatkan senyawa dengan aktivitas yang lebih baik dengan mengikat residu lebih banyak.

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan *molecular docking*, senyawa turunan ZERPH01, ZERPH02 dan ZERPH03 memiliki aktivitas inhibisi terhadap PTP1B lebih baik daripada zerumbon dan zerumbol; memiliki aktivitas inhibisi yang lebih rendah dibandingkan dengan ligan *native*. Hasil visualisasi 3D dari interaksi residu-ligan menunjukkan bahwa jenis asam

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

amino yang berperan pada ligan *native* dalam proses *binding* sebagian besar berbeda dengan yang berperan pada turunan zerumbon.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Kitayama, T., Nakahira, M., Yamasaki, K., Inoue, H., Imada, C., Yonekura, Y., *et al.*, 2013. Novel Synthesis of Zerumbon-Pendant Derivatives and Their Biological Activity, *Tetrahedron*, 69: 10152-10160
- Sakika, K.A., Hanwar, D., Suhendi, A., Kusumowati, I.T.D., and Santoso, B., 2014. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Rimpang Lempuyang Emprit (*Zingiber Amarians* Bl) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal sebagai Agen Preventif pada Terapi Kanker, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, September 2014, 5-9
- Saifudin, A., Tanaka, K. and Kadota, S., 2012. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) -Inhibiting Constituents from the Leaves of *Syzygium polyanthum*. Division of Natural Product Chemistry, Institute of National Medicine, University of Toyama, 1: 1378–1381
- Santoso, B., Hanwar, D., Suhendi, A., Kusumowati, I.T.D., and Melannisa, R., 2014. Docking Molekular Terbalik dari Senyawa Zerumbon. Prosiding Simposium Penelitian Bahan Obat Alami [SPBOA] XVI & Mukhtar XII PERHIPBA, 23-24 April 2014, 464-474
- Singh, C. B., Nongalleima, Kh., Brojendrosingh, S., Ningombam, S., Lokendrajit, N., Singh, L. W., 2012. Biological and chemical properties of *Zingiber zerumbet* Smith: A review. *Phytochemistry Reviews*, 11(1): 113–125
- Sriphana, U., Pitchuanom, S., Kongsaree, P., and Yenjai, C., 2013. Antimalarial Activity and Cytotoxicity of Zerumbone Derivatives. *Science Asia*, 39(1): 95–99