

## DOCKING SENYAWA AGLIKON KURKULIGOSIDA A DAN TURUNANNYA TERHADAP ENZIM ALDOSA REDUKTASE

Nursamsiar\*, Achnis Akbar Jum, Rahmad Aksa, Marwati dan Syamsu Nur  
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar Jalan Perintis Kemerdekaan Km. 13,7 Daya,  
Makassar 90242

\*Email Korespondensi: nur.samsiar@stifa.ac.id

Diterima : 28 Februari 2021      Direvisi : 12 Oktober 2021      Disetujui : 2 Desember 2021

Copyright © 2021 Universitas Pakuan



FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi is licensed under a  
Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

### ABSTRAK

Senyawa aglikon kurkuligosida A memiliki kemiripan struktur dengan butein yang memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim aldosa reduktase, sebagai salah satu target terapi komplikasi diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya terhadap enzim aldosa reduktase dengan metode *docking*. *Docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *AutoDock 4.2*. Hasil *docking* menunjukkan senyawa turunan aglikon kurkuligosida A dapat berinteraksi dengan sisi aktif enzim aldosa reduktase. Interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa 36 (3,5-dihidroksibensil-3-bromobensoat), senyawa 39 (3,5-dihidroksibensil-4-nitrobensoat), senyawa 52 (4-hidroksibensil-4-nitrobensoat) dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut  $-10,09$  kkal/mol,  $-10,07$  kkal/mol, dan  $-10,33$  kkal/mol. Interaksi dengan enzim aldosa reductase melalui interaksi hidrogen dengan residu asam amino Tyr48, His110 dan Trp111. Semua senyawa membentuk interaksi hidrogen yang sama dengan *native* ligan [2-(4-bromo-2-floro-bensiltiokarbamoil)-5-floro-fenoksi]-asam asetat.

**Kata kunci:** aglikon kurkuligosida A; aldosa reduktase; *docking*

### DOCKING OF THE CURCULIGOSIDE-A AGLYCON AND ITS DERIVATIVE COMPOUNDS TO ALDOSE REDUCTASE ENZYME

#### ABSTRACT

*The aglycon curculigoside A has similar structure with butein which has inhibitory activity toward aldose reductase, one of therapeutic targets for the treatment of diabetic complications. The aim of the present study was to determine interaction among aglycon curculigoside A derivatives toward aldose reductase by molecular docking method. Docking performed by AutoDock 4.2,. The result indicated that aglycon curculigoside A derivatives interacted with active site. The best interaction showed by compound 36 (3,5-dihydroxybenzyl 3-bromobenzoate), compound 39 (3,5-dihydroxy benzyl 4-nitrobenzoate), compound 52 (4-hydroxybenzyl 4-nitrobenzoate) with free energy binding value of  $-10.09$  kcal/mol,  $-10.07$  kcal/mol, and  $-10.33$  kcal/mol, respectively. interaction enzyme aldose reductase form hydrogen bond Tyr48, His110, Trp111. They have same pattern of hydrogen bonds with the known binding ligands [2-(4-bromo-2-fluoro-benzylthiocarbamoyl)-5-fluoro-phenoxy]-acetic acid.*

**Keywords:** *aglycon curculigoside A; aldose reductase; docking*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak cukup memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa darah (hiperglikemia). Terdapat 2 kategori diabetes melitus yaitu tipe 1 dan 2. Diabetes tipe 1 ditandai dengan kurangnya produksi insulin dan diabetes tipe 2 disebabkan penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Pada tahun 2019, Indonesia berada pada peringkat ke-7 dengan jumlah penderita diabetes sebesar 10,7 juta dan diperkirakan meningkat pada tahun 2045 menjadi 16,6 juta (Saeedi *et al.*, 2019). Kematian akibat diabetes melitus dapat disebabkan karena adanya komplikasi yang terjadi dan komplikasi tersebut dapat diklasifikasikan menjadi makrovaskular dan mikrovaskular. Menurut (Litwak *et al.*, 2013) bahwa tingkat komplikasi tertinggi terjadi pada mikrovaskular (53,5%) kemudian komplikasi makrovaskular (27,2%).

Penderita diabetes melitus jangka panjang sebagian besar akan mengalami komplikasi mikrovaskular yang terdiri dari neuropati, nefropati, retinopati. Hasil penelitian menunjukkan enzim aldosa reduktase adalah enzim pertama pada jalur poliol yang memiliki peran penting dalam pathogenesis komplikasi mikrovaskular (Chung & Chung, 2005) Penurunan jumlah NADPH oleh aktivasi berlebih enzim aldosa reduktase dapat mengganggu pertahanan antioksidan intraseluler dan adanya produksi NADH berpotensi menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan komplikasi mikrovaskular pada diabetes melitus (Alim *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2012). Oleh karena itu penelitian untuk mencari senyawa yang dapat menghambat

enzim aldosa reduktase perlu terus dikembangkan.

Penelitian yang dilakukan oleh (Garapelli *et al.*, 2015) membuktikan bahwa senyawa butein, salah satu turunan senyawa kalkon yang memiliki aktivitas penghambatan yang baik terhadap enzim aldosa reduktase dari lensa dan ginjal hewan coba secara *in vitro* dengan nilai IC<sub>50</sub> 9,21±0,32 dan 7,89±0,19 µg/mL. Senyawa aglikon kurkuligosida A memiliki kemiripan struktur dengan senyawa kalkon. Kurkuligosida A adalah senyawa glikosida fenolik yang diisolasi dari rimpang *Curculigo orchioides* (Valls *et al.*, 2006). Aglikonnya diprediksi memiliki sifat penyerapan yang baik, permeabilitasnya pada tingkat sedang, dan terikat lemah pada protein plasma (Nursamsiar *et al.*, 2015).

Menurut Johnson & Maggiora (1990) dalam (Qomariasih *et al.*, 2016), senyawa yang memiliki struktur kimia yang mirip akan memiliki sifat biologis yang mirip pula dan senyawa dengan struktur yang mirip akan cenderung mengikat protein yang sama. Karena itu perlu dilakukan prediksi pengikatan senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya terhadap enzim aldosa reduktase secara *in silico*. Salah satu metode yang digunakan yaitu *docking* yang merupakan proses penambatan molekul secara komputasi untuk memprediksi ikatan non-kovalen antara makromolekul (target) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien. Dalam metode tersebut akan diprediksi konformasi ikatan yang terjadi serta afinitas yang terbentuk. Prediksi tersebut sangat penting pada *virtual screening* untuk senyawa yang berpotensi sehingga dapat dikembangkan menjadi obat baru (Oleg & Arthur, 2010).

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras komputer Toshiba

dengan spesifikasi teknis *processor* Intel® Core i3-2310M 2.10 GHz, RAM 2GB DDR3, dan sistem operasi Windows 32-bit.

Perangkat lunak yang digunakan adalah perangkat lunak *ChemOffice* 8.0 ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)) yang digunakan untuk menggambarkan struktur 2D dan 3D ligan. Perangkat lunak *HyperChem* 8.07 release for Windows (Hypercube Inc.) digunakan untuk optimasi geometri. *Arguslabv4* 0.1 ([www.arguslab.com](http://www.arguslab.com)) digunakan untuk mengkonversikan format file .hin ke format file pdb. Perangkat lunak *AutoDock* 4.2 digunakan untuk mempersiapkan struktur protein, struktur ligan, file parameter *grid* dan file parameter *docking*, *Discover Studio Visualizer* v 4.5.0 digunakan untuk visualisasi (Nursamsiar *et al.*, 2020).

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu struktur 3D *ligand binding domain* (LBD) aldosa reduktase (PDB ID: 1US0) yang diperoleh dari *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/structure/1US0>) dan senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya.

### Persiapan Ligan

Ligan yang digunakan yaitu senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya sebanyak 57 senyawa. Persiapan ligan diawali dengan membuat struktur 2D dengan menggunakan perangkat lunak *ChemDraw Ultra* 8.0 dalam paket program *ChemOffice* v.8.0 dilanjutkan dengan struktur 3D ligan yang dibangun menggunakan *Chem3D* v.8.0 pada paket program *ChemOffice* v.8.0 dan disimpan dalam format file \*.mol. Struktur 3D tersebut selanjutnya dilakukan optimasi geometri dengan perhitungan semi empirikal AM1 (Austin Model 1) menggunakan program *HyperChem Release* v8.07 yang selanjutnya disimpan dalam format file \*.pdb.

### Persiapan Molekul Enzim Aldosa Reduktase

Struktur 3D enzim aldosa reduktase yang berisi [2-(4-bromo-2-fluoro-benzylthio carbamoyl)-5-fluoro-phenoxy]-acetic acid sebagai ligan (PDB: 1US0) ditampilkan pada perangkat lunak *Discover Studio Visualizer* v 4.5.0 kemudian dipisahkan dari molekul air serta *native* ligan lalu disimpan dalam file \*.pdb.

### Validasi Parameter Metode Docking

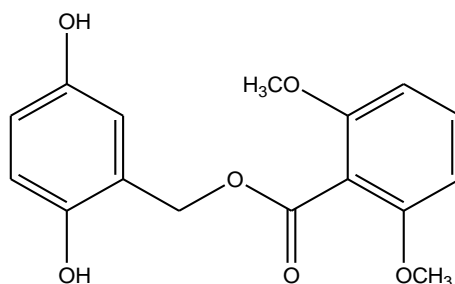
Validasi dilakukan untuk membuktikan bahwa parameter metode *docking* yang dipilih dapat digunakan untuk melakukan *docking* ligan terhadap enzim aldosa reduktase. Validasi dilakukan dengan *redocking native* ligan ke dalam sisi aktif reseptor atau proteinnya. Validitas parameter metode docking dievaluasi berdasarkan nilai RMSD (*root mean square deviation*). Parameter metode docking dinyatakan valid jika nilai RMSD lebih kecil dari 2,0 Å (Oleg & Arthur, 2010)..

### Simulasi Docking

Senyawa Uji selanjutnya *didocking* ke dalam sisi aktif enzim dengan grid box (40x40x40) dan koordinat grid box (x, y, z) 16,656 Å; -7,441 Å; 14,359 Å. Docking dilakukan dengan menggunakan program *Autodock tools* 1.5.6 dengan format file \*.pdbqt. Hasil analisis berupa energi bebas ikatan, ikatan hidrogen, dan pola pengikatan dengan residu asam amino lain pada sisi aktif enzim.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses *docking* dilakukan untuk memprediksi ikatan non-kovalen antara makromolekul (target) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien dan akan diprediksi konformasi ikatan yang terjadi serta afinitas yang terbentuk (Oleg & Arthur, 2010). Ligan atau senyawa ditempatkan ke dalam sisi aktif reseptor (enzim) yang selanjutnya dievaluasi molekulnya berdasarkan konformasi struktur dan sifat elektrostatis (Kroemer, 2003).



Gambar 1. Struktur aglikon kurkuligosida A

### Penyiapan Senyawa Uji dan *Native* ligan alami

Senyawa turunan aglikon kurkuligosida A disiapkan dan diawali dengan menggambar struktur 2D dan dilanjutkan ke struktur 3D. Kemudian masing-masing senyawa uji dioptimasi untuk memperoleh konformasi paling stabil (Cosconati *et al.*, 2010). Metode semi empiris adalah metode yang lebih cepat karena perhitungannya berdasarkan elektron valensi pada kulit terluar. Metode semi empiris sangat cepat sehingga bisa menghitung molekul organik yang lebih besar dalam waktu singkat (Liao *et al.*, 2013).

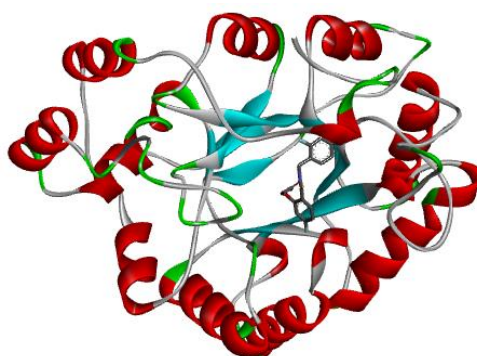
Setelah penyiapan senyawa uji, dilakukan pemilihan enzim aldosa reduktase. Makromolekul 1US0 merupakan struktur enzim aldosa reduktase yang mengandung molekul [2-(4-bromo-2-florobensiltiokarbamoil)-5-florofenoksi] asam asetat (IDD594) sebagai *native* ligan. Enzim

ini terdiri atas satu rantai dan memiliki resolusi 0,66 Å (Howard *et al.*, 2004).

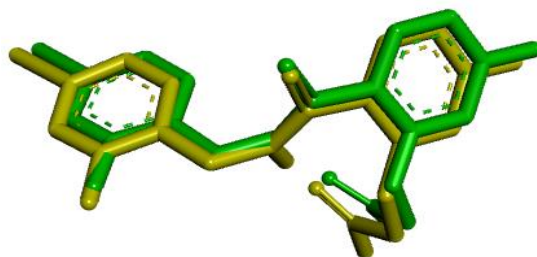
### Hasil Validasi Parameter Metode *Docking*

Validasi parameter metode *docking* dilakukan dengan cara *redocking native* ligan pada sisi aktif enzim aldosa reduktase. Validasi parameter metode *docking* dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Squared Deviation* (RMSD). Parameter metode *docking* dikatakan valid apabila nilainya  $\leq 2\text{\AA}$  (Oleg & Arthur J., 2010). Dari hasil validasi diperoleh nilai RMSD 0,51 Å yang berarti parameter metode *docking* yang digunakan memenuhi syarat. RMSD yang semakin kecil menunjukkan posisi dan konformasi ligan hasil *re-docking* yang semakin mendekati posisi ligan hasil kristalografi (Kontoyianni *et al.*, 2004).

Berdasarkan visualisasi, konformasi hasil *re-docking* memiliki konformasi yang mirip dengan *native* ligan (Gambar 3).



Gambar 2. Struktur enzim aldosa reduktase dan *native* ligan



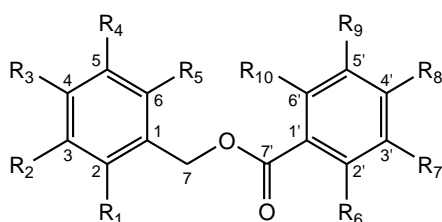
**Gambar 3.** Konformasi struktur *native* ligan pada struktur kristal (kuning) dengan hasil re-docking (hijau)

### Hasil Docking Senyawa Uji

Parameter yang dianalisis dalam studi *docking* ini adalah energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ), ikatan hidrogen, pola pengikatan dengan residu asam amino lain pada sisi aktif enzim. Pengamatan interaksi residu asam amino bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor. Kemiripan jenis interaksi antara ligan uji dan

*native* ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif enzim menggambarkan kemiripan aktivitas (Cosconati *et al.*, 2010). Semakin negatif nilai energi bebas ikatan maka, afinitas antara enzim dengan ligan akan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin positif nilai energi bebas ikatan maka afinitasnya semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016).

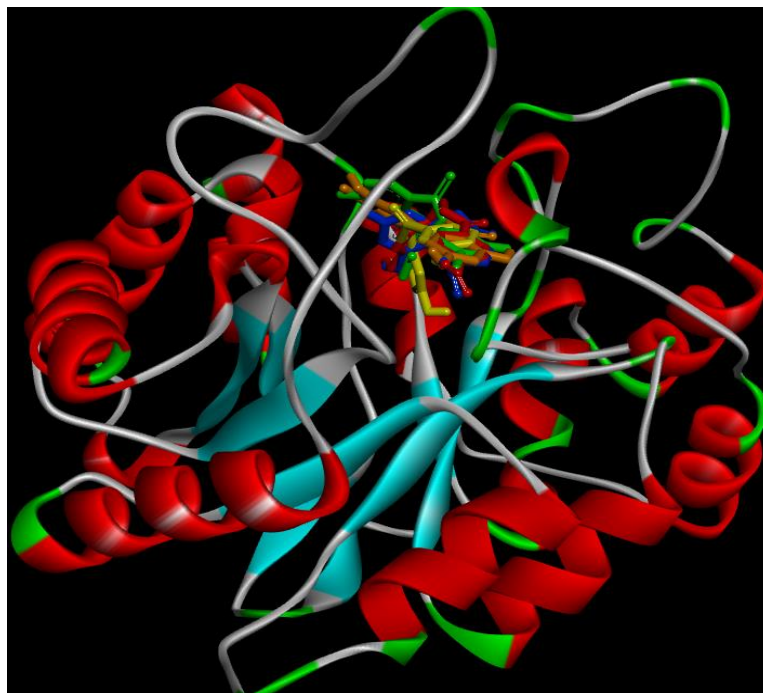
**Tabel 1.** Senyawa Turunan Aglikon Kurkuligosida A dan Nilai Energi Bebas Ikatan Terhadap Enzim Aldosa Reduktase



No	Senyawa	Substituen									ED (kkal/mol)	Ki (nM)
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>		
1	Native Ligan										-10,44	22,12
2	Senyawa 1	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-8,27	861,63
3	Senyawa 2	H	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-8,36	739,98
4	Senyawa 3	H	OH	H	OH	H	OH	H	OH	H	-8,64	466,38
5	Senyawa 4	OH	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	-8,55	536,74
6	Senyawa 5	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-8,86	320,50
7	Senyawa 6	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,18	185,35
8	Senyawa 7	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-10,09	39,95
9	Senyawa 8	OH	Cl	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,57	95,90
10	Senyawa 9	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,75	71,18
11	Senyawa 10	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	-9,74	72,49
12	Senyawa 11	OH	Cl	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-9,49	110,85
13	Senyawa 12	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,32	146,77
14	Senyawa 13	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	-9,08	220,08
15	Senyawa 14	OH	Cl	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,36	138,50
16	Senyawa 15	OH	CF <sub>3</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-9,09	217,27
17	Senyawa 16	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-8,91	292,06

No	Senyawa	Substituen									ED (kkal/mol)	Ki (nM)
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>		
18	Senyawa 17	OH	CF <sub>3</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-8,58	515,77
19	Senyawa 18	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	-9,09	215,97
20	Senyawa 19	OH	CF <sub>3</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,08	220,40
21	Senyawa 20	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,81	64,17
22	Senyawa 21	OH	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-7,96	1470
23	Senyawa 22	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-8,44	647,74
24	Senyawa 23	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-9,14	201,15
25	Senyawa 24	OH	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-9,24	169,75
26	Senyawa 25	OH	H	NO <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-9,40	127,98
27	Senyawa 26	OH	H	NO <sub>2</sub>	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-9,72	74,80
28	Senyawa 27	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	-9,66	83,66
29	Senyawa 28	OH	H	H	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-9,99	47,85
30	Senyawa 29	OH	H	H	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	-9,05	233,56
31	Senyawa 30	H	OH	H	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	-9,14	200,59
32	Senyawa 31	H	OH	H	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	-9,88	57,15
33	Senyawa 32	H	OH	H	OH	Cl	H	H	H	H	-9,78	67,30
34	Senyawa 33	H	OH	H	OH	H	Cl	H	H	H	-9,72	75,51
35	Senyawa 34	H	OH	H	OH	H	H	Cl	H	H	-9,63	87,39
36	Senyawa 35	H	OH	H	OH	H	H	Br	H	H	-9,91	54,52
37	<b>Senyawa 36</b>	H	OH	H	OH	H	H	H	Br	H	<b>-10,09</b>	<b>40,15</b>
38	Senyawa 37	H	OH	H	OH	F	H	H	H	H	-8,50	583,72
39	Senyawa 38	H	OH	H	OH	H	H	F	H	H	-8,89	302,46
40	<b>Senyawa 39</b>	H	OH	H	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<b>-10,07</b>	<b>41,54</b>
41	Senyawa 40	H	OH	H	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-8,88	310,15
42	Senyawa 41	H	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	-9,90	55,44
43	Senyawa 42	H	OH	H	OH	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-9,99	47,57
44	Senyawa 43	H	OH	H	OH	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-9,93	53,04
45	Senyawa 44	H	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-9,00	254,68
46	Senyawa 45	H	H	OH	H	Cl	H	H	H	H	-9,50	108,93
47	Senyawa 46	H	H	OH	H	H	H	H	Cl	H	-9,35	138,97
48	Senyawa 47	H	H	OH	H	H	H	Cl	H	H	-9,33	145,55
49	Senyawa 48	H	H	OH	H	H	H	Br	H	H	-9,86	59,60
50	Senyawa 49	H	H	OH	H	H	H	H	Br	H	-9,04	235,91
51	Senyawa 50	H	H	OH	H	F	H	H	H	H	-8,55	539,15
52	Senyawa 51	H	H	OH	H	H	H	F	H	H	-8,34	769,66
53	<b>Senyawa 52</b>	H	H	OH	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<b>-10,33</b>	<b>26,77</b>
54	Senyawa 53	H	H	OH	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-9,07	225,82
55	Senyawa 54	H	H	OH	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	-9,55	100,57
56	Senyawa 55	H	H	OH	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-9,96	49,65
57	Senyawa 56	H	H	OH	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-9,82	63,44
58	Senyawa 57	H	H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	-8,93	284,51

Ket: ED = Energi bebas ikatan



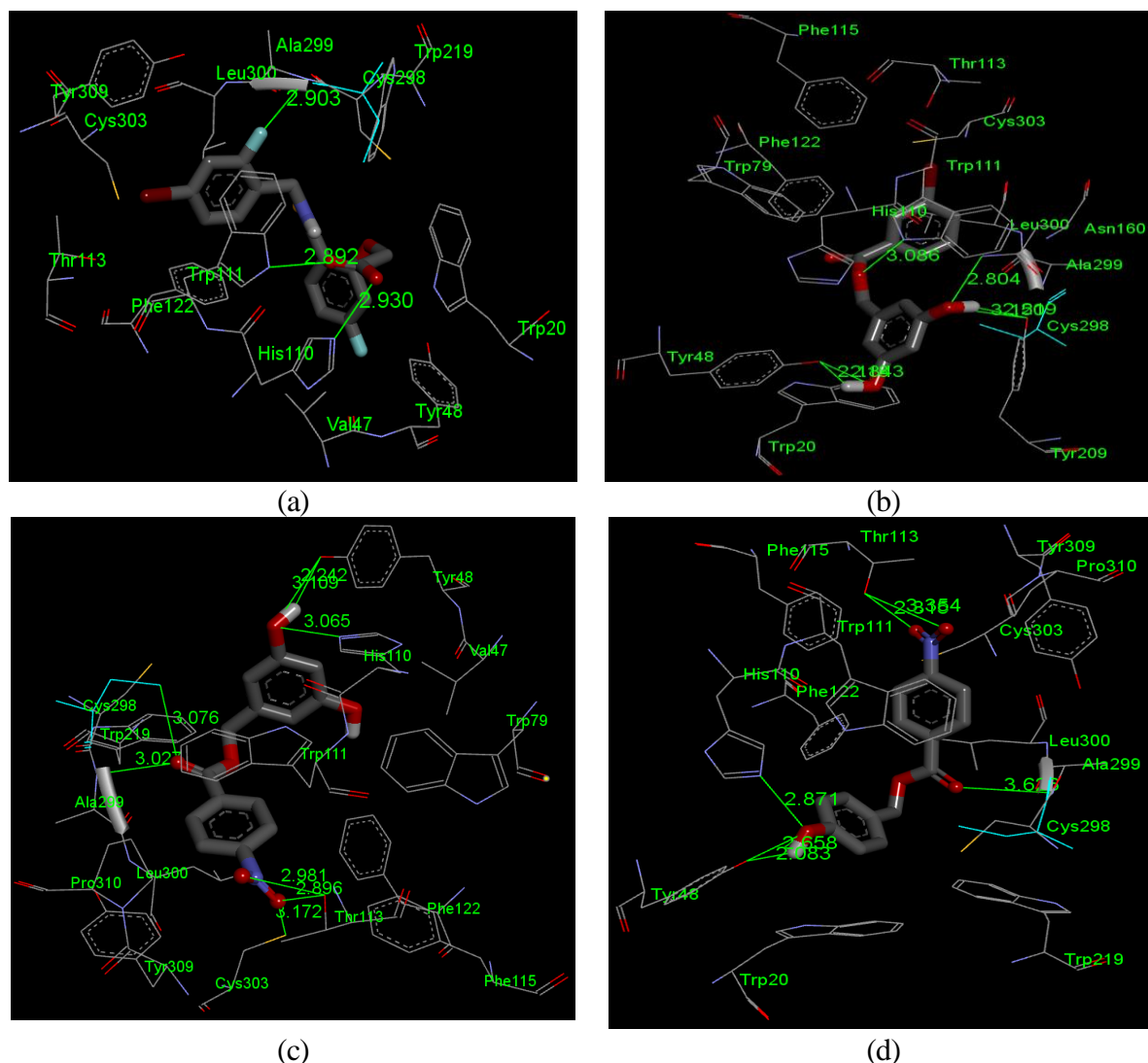
**Gambar 4.** Interaksi enzim aldosa reduktase dengan *Native* ligan (Hijau), senyawa 36 (Kuning), senyawa 39 (Biru), senyawa 52 (Merah), dan butein (orange). Visualisasi dengan *discovery studio 4.5*

Berdasarkan hasil *docking* senyawa uji dengan enzim aldosa reduktase (Tabel 1) menunjukkan semua senyawa uji dapat berinteraksi dengan sisi aktif enzim yang ditandai dengan nilai energi bebas ikatan yang bernilai negatif. Terdapat empat senyawa yang memiliki energi bebas ikatan paling negatif yaitu senyawa 7, 36, 39 dan 52 dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut  $-10,09$  kkal/mol;  $-10,09$  kkal/mol;  $-10,07$  kkal/mol; dan  $-10,33$  kkal/mol dan *native* alami  $-10,44$  kkal/mol.

Interaksi antara senyawa uji dengan enzim aldosa reduktase terbentuk melalui interaksi hidrogen. Dari ke empat senyawa yang memiliki nilai energi bebas ikatan terbaik, terdapat tiga senyawa yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino penting pada sisi aktif enzim yaitu senyawa 36, 39 dan 52. Senyawa 36

membentuk interaksi melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino Tyr48, Trp111, Tyr209 dan Asn160; senyawa 39 dengan residu asam amino Tyr48, His110, Trp111, Thr113, Cys298 dan Ala299; sedangkan senyawa 52 melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino Tyr48, His110, Thr113, dan Ala299. Residu penting atau asam amino kunci pada enzim aldosa reduktase diketahui terletak pada residu Trp111, His110, dan Tyr48. Interaksi pada situs katalitik enzim tersebut umumnya polar dan adanya residu Trp111, His110, dan Tyr48 sangat penting dalam interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan target (Howard *et al.*, 2004; Grewal *et al.*, 2017). Senyawa terbaik yang mampu berikatan dengan residu penting tersebut adalah senyawa **36** (3,5-dihidroksibensil-3-bromobensoat), senyawa **39** (3,5-dihidroksibensil-4-nitrobensoat), senyawa **52** (4-hidroksibensil-4-nitrobensoat).





**Gambar 5.** Interaksi *Native* ligan (a), senyawa 36 (b), senyawa 39 (c), dan senyawa 52 (d) pada sisi aktif enzim aldosa reduktase

Pada Tabel 2, menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen melalui gugus OH, dan gugus NH dari residu katalitik Trp111, Tyr48, dan His110 terhadap akseptor hidrogen baik pada *native* ligan, maupun pada senyawa terbaik dari turunan aglikon kurkuligosida A pada situs pengikatan aldosa reduktase. Selain ikatan hidrogen oleh Trp111, dalam aksi katalitik aldosa reduktase terdapat residu His110 yang diketahui mampu bertindak sebagai penyampai proton dan penerima proton dari Tyr48 yang

bertindak sebagai pendonor. Transfer proton tersebut akhirnya akan menstabilkan ikatan antara ligan dengan sisi aktif aldosa reduktase melalui ikatan hidrogen (Cachau *et al.*, 2000). Interaksi senyawa uji dengan enzim aldosa reduktase juga terbentuk melalui ikatan hidropobik yang lain dengan residu asam amino yang ada pada sisi aktif enzim (Gambar 5). Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa 36, senyawa 39, dan senyawa 52 memiliki afinitas yang baik terhadap aldosa reduktase.



**Tabel 2.** Interaksi Senyawa Dengan Enzim Aldosa Reduktase

Senyawa	Donor	Akseptor	Jarak (Å)	Residu asam amino
Native ligan	N: His110	O: LDT320	2,950	Trp20, Val47, Tyr48, His110,
	N: Trp111	O: LDT320	2,892	Trp111, Thr113, Phe122, Trp219,
	N: Ala299	F: LDT320	2,903	Cys298, Ala299, Leu300, Cys303, Tyr309
Senyawa 36	H: senyawa	OH: Tyr209	2,219	<b>Trp20, Tyr48,</b> Trp79, <b>His110,</b>
	H: senyawa	OH: Tyr48	2,117	<b>Trp111, Thr113,</b> Phe115, <b>Phe122,</b>
	OH: Tyr48	O: senyawa	2,843	Ser159, Asn160, Tyr209, <b>Cys298,</b>
	N: Asn160	O: senyawa	2,803	<b>Ala299, Leu300, Cys303</b>
	OH: Tyr 209	O: Senyawa	3,150	
	N: Trp 111	O: senyawa	3,085	
Senyawa 39	H: senyawa	OH: Tyr48	2,242	<b>Val47, Tyr48,</b> Trp79, <b>His110,</b>
	OH: Tyr48	O: senyawa	3,108	<b>Trp111, Thr113,</b> Phe115, <b>Phe122,</b>
	N: His110	O: senyawa	3,065	<b>Trp219, Cys298, Ala299, Leu300,</b>
	N: Trp111	O: senyawa	3,535	<b>Cys303, Tyr309,</b> Pro310
	O: Thr113	O: senyawa	2,980	
	O: Thr113	O: senyawa	2,896	
	S: Cys298	O: senyawa	3,075	
	N: Ala299	O: senyawa	3,027	
	S: Cys303	O: senyawa	3,172	
Senyawa 52	H: senyawa	O: Tyr48	2,658	<b>Trp20, Tyr48, His110, Trp111,</b>
	O: Tyr48	O: Senyawa	2,083	<b>Thr113, Phe115, Phe122, Trp219,</b>
	N: His110	O: Senyawa	2,871	<b>Cys298, Ala299, Leu300, Cys303,</b>
	N: Ala299	O: senyawa	3,626	<b>Tyr309, Pro310</b>
	H: Thr113	N: senyawa	2,874	
	O: Senyawa	H: Thr113	3,154	

## KESIMPULAN

Senyawa turunan aglikon kurkuligosida A yang diujikan dapat berinteraksi dengan enzim adosa reduktase dengan interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa **36** (3,5-dihidroksibensil-3-bromobensoat), senyawa **39** (3,5-dihidroksibensil-4-nitrobensoat), senyawa **52** (4-hidroksibensil-4-nitrobensoat) melalui ikatan hidrogen dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut  $-10,09$  kkal/mol,  $-10,07$  kkal/mol, dan  $-10,33$  kkal/mol. Semua senyawa turunan aglikon kurkuligosida A yang diujikan memiliki pola pengikatan yang mirip dengan *native* ligan pada sisi aktif enzim aldosa reduktase.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alim, Z., Kilinc, N., Sengul, B., & Beydemir, S. (2017). Mechanism of capsaicin inhibition of aldose reductase activity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *31*(7). <https://doi.org/10.1002/jbt.21898>
- Cachau, R., Howard, E., Barth, P., Mitschler, A., Chevrier, B., Lamour, V., Joachimiak, A., Sanishvili, R., Van Zandt, M., Sibley, E., Moras, D., & Podjarny, A. (2000). Model of the catalytic mechanism of human aldose reductase based on quantum chemical calculations. *Journal De Physique. IV: JP*, *10*(10). <https://doi.org/10.1051/jp4:20001001>
- Chung, S., & Chung, S. (2005). Aldose Reductase in Diabetic Microvascular

- Complications. *Current Drug Targets*, 6(4). <https://doi.org/10.2174/1389450054021891>
- Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A. L., Harris, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2010). Virtual screening with AutoDock: Theory and practice. In *Expert Opinion on Drug Discovery* (Vol. 5, Issue 6). <https://doi.org/10.1517/17460441.2010.484460>
- Garapelli, R., Rao, A. R., & Veeresham, C. (2015). Aldose Reductase Inhibitory Activity of *Butea monosperma* for the Management of Diabetic Complications. *Pharmacologia*, 6(8). <https://doi.org/10.5567/pharmacologia.2015.355.359>
- Grewal, N.S., Singh, S. & Arora S. (2017). Molecular Docking Evaluation of Some Natural Phenolic Compounds as Aldose Reductase Inhibitors for Diabetic Complications. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, 5(2). <https://doi.org/10.15415/jptrm.2017.5.2009>
- Howard, E. I., Sanishvili, R., Cachau, R. E., Mitschler, A., Chevrier, B., Barth, P., et al. (2004). Ultrahigh resolution drug design I: Details of interactions in human aldose reductase-inhibitor complex at 0.66 Å. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 55(4). <https://doi.org/10.1002/prot.20015>
- Kontoyianni, M., McClellan, L. M., & Sokol, G. S. (2004). Evaluation of Docking Performance: Comparative Data on Docking Algorithms. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(3). <https://doi.org/10.1021/jm0302997>
- Kroemer, R. T. (2003). Molecular modelling probes: Docking and scoring. *Biochemical Society Transactions*, 31(5). <https://doi.org/10.1042/bst0310980>
- Liao, C., Peach, M. L., Yao, R., & Nicklaus, M. C. (2013). Molecular docking and structure-based virtual screening. In *In Silico Drug Discovery and Design*. <https://doi.org/10.4155/EBO.13.181>
- Litwak, L., Goh, S. Y., Hussein, Z., Malek, R., Prusty, V., & Khamseh, M. E. (2013). Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-57>
- Nursamsiar, I. Surantaatmadja, S., & H. Tjahjono, D. (2015). Absorption, Distribution and Toxicity Prediction of Curculigoside A and its Derivatives. *Proceedings of the 3rd International Conference on Computation for Science and Technology*, 5. <https://doi.org/10.2991/icst-15.2015.7>
- Nursamsiar, N., M. Mangande, M., Awaluddin, A., Nur, S., & Asnawi, A. (2020). In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as  $\alpha$ -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1). <https://doi.org/10.24198/ijpst.v7i1.23062>
- Oleg, T., & Arthur J., O. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. In *Journal of computational chemistry* (Vol. 31, Issue 2).
- Qomariasih, N., Susetyo, B., & Mochamad Afendi, F. (2016). Analisis Gerombol Simultan dan Jejaring Farmakologi antara Senyawa dengan Protein Target pada Penentuan Senyawa Aktif Jamu Anti Diabetes Tipe 2. *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(2). <https://doi.org/10.29244/jjdn.v1i2.30610>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda,

- B., Karuranga, S., Unwin, N., et al (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1). <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Tang, W. H., Martin, K. A., & Hwa, J. (2012). Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Frontiers in Pharmacology*, 3 MAY. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00087>
- Valls, J., Richard, T., Larronde, F., Leblais, V., Muller, B., Delaunay, J. C., Monti, J. P., Ramawat, K. G., & Mérillon, J. M. (2006). Two new benzylbenzoate glucosides from *Curculigo orchioides*. *Fitoterapia*, 77(6). <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.05.013>