

	Vol. 2 No. 1 Mei 2022
	Halaman : 10 – 18
e-ISSN : 2809 - 9796	

Kajian *Molecular Docking* Senyawa Quercetin dari Buah Terong Pokak (*Solanum torvum* Swartz) sebagai Antiinflamasi pada Protein *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α)

Lusi Thenios¹, Noer Komari^{1*}

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Indonesia

*e-mail korespondensi: nkomari@ulm.ac.id

Submitted: 22 Desember 2021; Accepted: 9 April 2022

ABSTRACT-Quercetin is a polyphenolic flavonoid with potential chemopreventive activity. Quercetin is a chemical compound found in *Solanum torvum* Sw fruit. Quercetin is one of the compounds that are considered to have anti-inflammatory effects. Inflammation is a localized protective response elicited by tissue damage caused by physical trauma, damaging chemicals, or microbiology. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) is a proinflammatory cytokine that functions in mediating the innate immune response. Irregular production of cytokines can lead to various immunopathological conditions, including auto-inflammatory, autoimmune, and cancer-causing diseases. This study aims to determine the potential of quercetin compounds derived from turkey berry (*Solanum torvum* Sw.) which have the potential as anti-inflammatory drugs with parameters such as ΔG , the interaction of residues on TNF- α protein (PDB ID: 6X85) with molecular docking, and pharmacophore studies using Lipinski, pkCSM, and SwissADME filters. The molecular docking simulation results showed that the quercetin compound had a ΔG value of -8.55 kcal/mol and had amino acid residue interactions in the form of ILE155; TYR59; GLY121; TYR119; GLN61; TYR151; VAL123; LEU157; ILE58; GLY122; SER60; LEU120; LEU157. Quercetin has the potential as an anti-inflammatory drug on TNF- α protein with an LD₅₀ value of 2.471; bioavailability value of 0.55; does not have hepatotoxicity and skin sensitization properties and has passed the Lipinski test.

Keywords: IL-1 β ; inflammation; molecular docking; *Solanum torvum* Sw.; TNF- α

PENDAHULUAN

Terong pokak merupakan salah satu tanaman obat indigenous Indonesia yang bagian buahnya sering dikonsumsi oleh masyarakat (Sirait & Balitro, 2009). Terong pokak (*Solanum torvum*) dinilai memiliki sifat penghilang rasa sakit dan antiinflamasi. Nyeri dan tekanan yang diinduksi pada proses peradangan dapat berkurang dengan adanya ekstrak dari tumbuhan *Solanum torvum*. Ekstrak terong pokak memiliki sifat analgesik dan antiinflamasi (Ndebia *et al.*, 2007).

Quercetin atau 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one merupakan senyawa golongan flavonoid yang memiliki aktivitas penghambatan dalam proses inflamasi. Quercetin mampu menghambat berbagai mediator inflamasi seperti bradikinin, serotonin, histamin dan prostaglandin sehingga dapat mengurangi gejala inflamasi. Kemampuan quercetin dalam menghambat berbagai mediator inflamasi inilah yang menyebabkan quercetin dinilai sebagai senyawa

yang bersiat sebagai antiinflamasi (Anggraini et al., 2018).

Inflamasi adalah suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau mikrobiologi (Ramadhani & Sumiwi, 2013). *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam mekanisme patogenesis sejumlah penyakit dan inflamasi kronik (Apriansyah et al., 2016). *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) merupakan sitokin multifungsi penting yang dapat mengatur inflamasi, pertahanan *host*, respon imun, dan apoptosis (Aswad et al., 2019).

Kajian *in silico* adalah metode pengembangan obat terkomputerisasi yang digunakan untuk mensimulasikan proses farmakologis atau fisiologis. Pengujian *in silico* adalah pengujian farmakofor berdasarkan struktur, penambatan molekul dan prediksi. Farmakofor berbasis struktur merupakan alternatif untuk pendekatan berbasis ligan dan memiliki keunggulan dalam menggambarkan kemampuan interaksi secara keseluruhan, sedangkan penambatan molekul berfungsi untuk memahami dan memprediksi interaksi ligan-protein, tidak hanya untuk menemukan mode pengikatan yang efisien, tetapi juga untuk memprediksi afinitas ikatan berdasarkan energi (Suherman et al., 2020).

Pengujian terhadap potensi senyawa quercetin dalam buah *Solanum torvum* sebagai agen antiinflamasi dapat dilakukan secara *in silico* dengan metode *molekuler docking*. Senyawa quercetin sebagai ligan *didocking* terhadap protein target yakni (TNF- α). Kajian molekuler *docking* senyawa quercetin dalam buah (*Solanum torvum*) terhadap TNF- α sangat perlu dilakukan untuk mengetahui patomekanisme penghambatan quercetin pada protein TNF- α . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi quercetin dalam buah (*Solanum torvum*) sebagai agen antiinflamasi. Penelitian ini berfungsi untuk mengangkat potensi lokal yakni buah *Solanum torvum* dari bahan pangan menjadi bahan *medicine* (Helilusiatiningsih, 2021).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Notebook Asus X200CA dengan spesifikasi Intel® Celeron (R) @1.50 GHz RAM 2GB sistem operasi Windows 8 Pro 64-bit (6.2, Build 9200), Chimera-1.15-win64, AutoDock Tools®1.5.6 (ADT 1.5.6), Auto Dock 4.2 VMD 1.9.2, *Discovery Studio 2021 Client* (DSV 21.0), *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch>), pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>), dan filter Lipinski (<http://www.scfbioiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data struktur protein target TNF- α yang diperoleh melalui *Protein Data Bank* dengan PDB ID: 6X85 (<https://www.rcsb.org/>), beserta ligan alaminya dan senyawa quercetin dengan PubChem CID5280343 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yang terkandung dalam buah (*Solanum torvum* Sw.).

Preparasi Protein dan Ligan

Preparasi protein dan ligan dilakukan dengan menggunakan aplikasi UCSF Chimera 1.15. Preparasi protein dilakukan dengan memisahkan protein dengan ligan alami (*native ligan*) dan residu-residu yang terdapat pada protein. Sedangkan preparasi ligan dilakukan dengan cara mengoptimasi struktur 3D quercetin.

Validasi Parameter *Docking*

Validasi metode *docking* menggunakan aplikasi *Autodock Vina* dilakukan dengan metode *redocking* (*docking* ulang) ligan alami TNF- α (PDB ID:6X85) yaitu *1-{{2-(difluoromethoxy)phenyl}methyl}-2,2-dimethyl-1,2-dihydro-3H-indol-3-one* hasil dari proses ini diperoleh data berupa parameter *grid box* dan nilai RMSD.

Docking Molekular

Docking molekular dilakukan dengan program *Autodock Vina*. Pengaturan *parameter grid box* dilakukan menggunakan koordinat *grid box* yang ditentukan berdasarkan koordinat ligan alami ko-kristal dari file protein yang digunakan pada saat proses validasi metode *docking*, kemudian dilakukan proses penambatan menggunakan *Autodock Vina*. Data *docking* yang ditampilkan antara lain: energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi (K_i), dan interaksi residu asam amino.

Visualisasi Hasil Docking

Proses visualisasi dilakukan untuk melihat interaksi yang terjadi berdasarkan pada hasil *docking* antara protein dan ligan. Visualiasasi ditampilkan dalam bentuk 2D dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2021 Client (DSV 21.0)*.

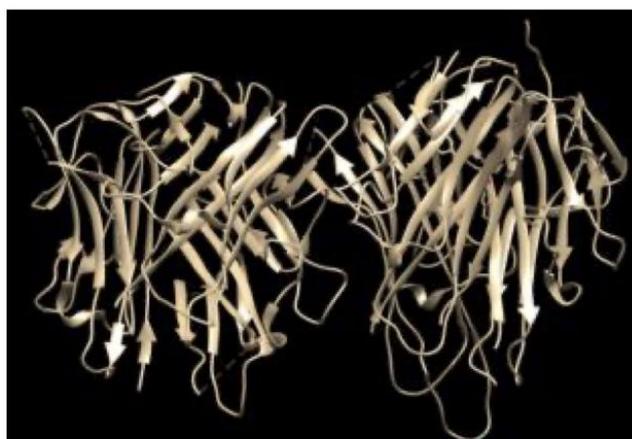
Analisis Farmokokinetika dan Toksisitas

Prediksi aspek farmakokinetika dan toksisitas dilakukan dengan menggunakan *web server* Lipinski, SwissADME dan pkCSM. Hasil yang diperoleh berupa nilai LD_{50} , nilai bioavailabilitas sifat *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation* serta aturan “*the rule of five*” Lipinski

HASIL DAN PEMBAHASAN

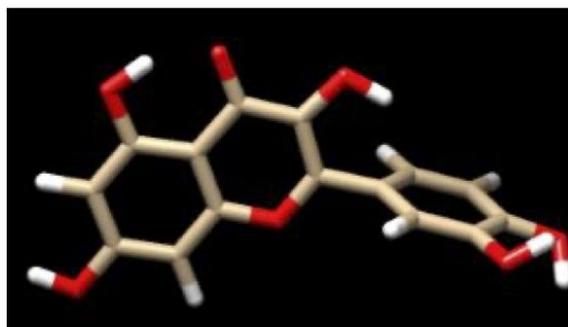
Preparasi Protein dan Ligan

Proses preparasi protein dilakukan dengan menghilangkan residu yang terdapat dalam protein serta memisahkan struktur protein dengan ligan alaminya. Protein hasil preparasi disimpan dalam file PDB yang siap untuk *didocking*. Hasil preparasi protein dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Protein TNF- α

Preparasi ligan uji (quercetin) dilakukan dengan menggunakan program UCSF Chimera1.15 dengan melakukan *minimize structure*. Proses ini bertujuan untuk memperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial yang rendah. Hasil preparasi ligan quercetin dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Quercetin

Validasi Parameter Docking

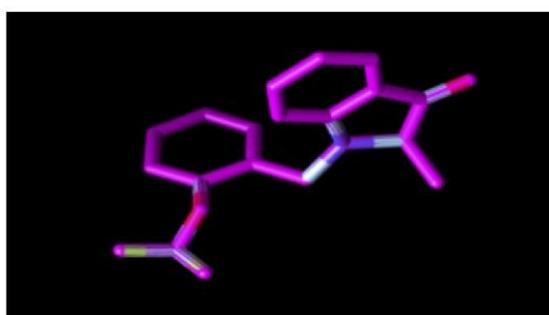
Validasi parameter *docking* merupakan tahapan yang perlu dilakukan sebelum proses *docking* terhadap ligan uji. Salah satu parameter *docking* adalah melakukan *docking* ulang ligan alami pada sisi aktif protein target yang telah dihilangkan dari ligan alaminya. Parameter *docking* dikatakan valid jika desain dapat menambatkan ligan alami atau kompleks ligan ke posisi semula dengan nilai RMSD

(*Root Mean Square Deviation*) kurang dari 2Å yang juga bergantung pada besar dan kecilnya ukuran ligan (Hevener *et al.*, 2009). Proses validasi metode *docking* menggunakan ukuran *grid box* sebesar 40Å dan untuk titik koordinat serta nilai RMSD yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Ukuran *grid center* dan nilai RMSD hasil validasi *docking* protein 6X85

PDB ID	<i>Grid Center</i>			<i>Grid Box</i>			RMSD
	X	Y	Z	X	Y	Z	
6X85	21,753	14,736	-10,701	40	40	40	0,80 Å

Proses *redocking* menunjukkan perbedaan konformasi struktur ligan saat sebelum dan sesudah hasil *docking* dapat dilihat pada Gambar 3. Ligan hasil *docking* dengan ligan sebelum *docking* memiliki konformasi yang hampir berkesesuaian antar masing-masing atomnya, hal ini membuktikan bahwa hanya terjadi sedikit penyimpangan konformasi selama proses *docking*.



Gambar 3. Konformasi 3D ligan alami TNF- α sebelum (biru) dan sesudah *docking* (magenta).

Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan parameter validasi dalam *molecular docking*. Nilai RMSD menunjukkan perbandingan konformasi ligan alami (*native ligand*) hasil pengukuran kristalografi dengan konformasi ligan alami (*native ligand*) hasil *docking*, yang mana nilai ini menunjukkan besarnya penyimpangan antara masing-masing atom yang berkesesuaian (Saputri *et al.*, 2016). Hasil penambatan ulang (*redocking*) ligan alami dengan protein target TNF- α menunjukkan nilai yang berkesesuaian dengan literatur sehingga parameter dapat dikatakan valid dan mampu digunakan untuk *docking* ligan uji, dimana nilai RMSD = 0,80 Å.

Docking Quercetin terhadap Protein TNF- α

Kekuatan kompleks ikatan antara protein dan ligan dapat dilihat dengan membandingkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG), konstanta inhibisi (K_i) dan interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan protein. Semakin negatif nilai energi bebas Gibbs dan semakin kecil nilai konstanta inhibisi menunjukkan bahwa kompleks yang terbentuk antara ligan dan protein semakin kuat. Hal ini karena energi torsional kompleks meningkat, yang menyebabkan kompleks protein dan ligan menjadi lebih stabil (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Hasil *docking* pada Tabel 2. Menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi senyawa quercetin tersebut jika dibandingkan dengan ligan alami yang dimiliki protein TNF- α memiliki nilai yang lebih besar sehingga dapat dikatakan bahwa ligan alami pada protein TNF- α jauh lebih stabil dibandingkan dengan senyawa quercetin. Namun nilai ΔG yang diperoleh pada simulasi *docking* menunjukkan hasil ≤ -7 kkal/mol, sehingga dapat dikatakan kompleks senyawa uji dengan protein target cukup stabil. Parameter hasil *molecular docking* dapat dilihat pada Tabel 2.

Visualisasi Interaksi Protein dengan Ligan

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dengan program *Discovery Studio 21.0 Client* (DSV 21.0). Tujuan proses visualisasi ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein. Hasil interaksi antara senyawa quercetin dan ligan alami dengan protein TNF- α dan antara ligan alami dengan protein TNF- α dapat dilihat pada Tabel 3.

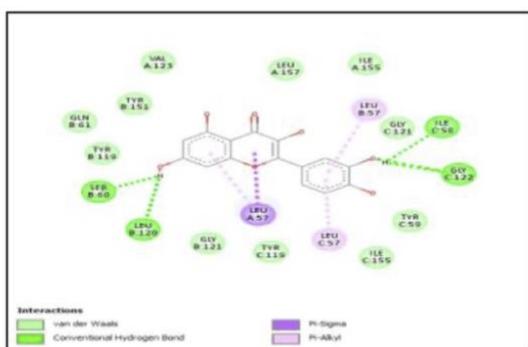
Tabel 2. Parameter Hasil *molecular docking*

Senyawa	Parameter Termodinamika (Protein TNF- α)	
	ΔG (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi Ki (nM)
Quercetin	-8,55	538,94
Ligan Alami	-9,73	74.040

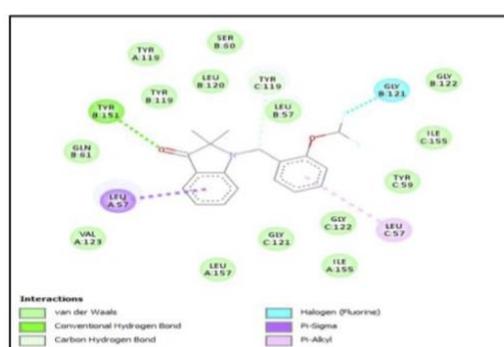
Tabel 3. Menunjukkan bahwa quercetin membentuk 4 ikatan hidrogen dengan residu TNF- α , yaitu ILE58, GLY122, SER60, LEU120, sedangkan ligan alami hanya membentuk 1 ikatan hidrogen, yaitu TYR151. Hal ini membuktikan bahwa quercetin mempunyai potensi inhibisi pada TNF- α dibandingkan ligan alami. Secara keseluruhan quercetin berikatan dengan 13 residu, yaitu ILE155, TYR59, GLY121, TYR119, GLN61, TYR151, VAL123, LEU157, ILE58, GLY122, SER60, LEU120, LEU57, sementara ligan alami berikatan dengan 14 residu, yaitu: TYR119, LEU120, SER60, GLY122, ILE155, TYR59, GLY121, VAL123, LEU157, GLN61, TYR151, TYR119, GLY121, LEU57. Terdapat 10 residu asam amino pada TNF- α yang sama yang berikatan dengan quercetin dan ligan alami. Hal ini menunjukkan bahwa ikatan quercetin hampir sekuat ligan alami. Interaksi 2D antara Senyawa quercetin dan ligan alami disajikan pada Gambar 4.

Tabel 3. Interaksi quercetin dan ligan alami dengan TNF- α

No.	Senyawa	Jenis Interaksi	Residu Asam Amino
1.	Quercetin	<i>Van Der Waals</i>	ILE ¹⁵⁵ , TYR ⁵⁹ , GLY ¹²¹ , TYR ¹¹⁹ , GLN ⁶¹ , TYR ¹⁵¹ , VAL ¹²³ , LEU ¹⁵⁷
		<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	ILE ⁵⁸ , GLY ¹²² , SER ⁶⁰ , LEU ¹²⁰
		<i>π-Sigma</i>	LEU ⁵⁷
		<i>π-Alkyl</i>	LEU ⁵⁷
2.	Ligan Alami	<i>Van Der Waals</i>	TYR ¹¹⁹ , LEU ¹²⁰ , LEU ¹⁵⁷ , SER ⁶⁰ , GLY ¹²² , ILE ¹⁵⁵ , TYR ⁵⁹ , GLY ¹²¹ , VAL ¹²³ , LEU ¹⁵⁷ , GLN ⁶¹
		<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	TYR ¹⁵¹
		<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	TYR ¹¹⁹
		<i>Halogen (Fluorine)</i>	GLY ¹²¹
		<i>π-Sigma</i>	LEU ⁵⁷
		<i>π-Alkyl</i>	LEU ⁵⁷



a.



b.

Gambar 4. Interaksi protein TNF- α kode protein 6X85 dengan ligan: a. quercetin, b. ligan alami

Analisis Farmokokinetika dan Toksisitas

Menurut aturan Lipinski untuk mengembangkan dan menemukan kandidat obat oral, harus memenuhi lima kondisi yang disebut "*Rule of Five*", yaitu berat molekul tidak melebihi 500 Dalton. Lipofilisitas yang tinggi (dinyatakan sebagai log P tidak melebihi 5), donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5 dan akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 serta indeks bias molar harus antara 40-130 (Lipinski, 2004). Nilai log P menandakan kelarutan dalam lemak atau air. Nilai log P yang semakin besar menunjukkan bahwa molekul tersebut memiliki tingkat hidrofobisitas yang tinggi. Molekul yang terlalu bersifat hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksisitas yang jauh lebih tinggi hal ini karena molekul obat tersebut akan tinggal di lapisan lipid bilayer lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga mengurangi tingkat selektivitas pengikatan pada protein target. Sedangkan nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik dikarenakan molekulnya tidak dapat melewati membran lipid bilayer (Rachmania *et al.*, 2018).

Besar kecilnya berat molekul berhubungan dengan distribusi obat di dalam tubuh. Proses distribusi obat terjadi melalui penetrasi membran biologis melalui proses difusi. Obat dengan berat molekul lebih besar dari 500 Dalton berarti ukurannya relatif besar, yang mana hal ini akan biologis tubuh, sedangkan obat atau senyawa dengan berat molekul lebih kecil akan berpenetrasi dengan lebih mudah dengan waktu penyerapannya yang jauh lebih cepat (Ruswanto, 2015). Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen terkait dengan aktivitas biologis molekul obat. Ikatan hidrogen mempengaruhi sifat kimia dan fisika, seperti kelarutan dalam air, keasaman, titik didih, titik leleh, dan kemampuan membentuk senyawa kelat. Hasil filter Lipinski pada senyawa quercetin menunjukkan salah satu parameter obat lainnya berupa *molar refractory*, yaitu nilai polarisasi total molekul obat, yang bergantung pada suhu, tekanan, dan indeks bias. Polarisabilitas adalah kemampuan suatu molekul untuk membentuk dipol sementara atau menginduksi suatu molekul (Ruswanto, 2015). Hasil filter Lipinski dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Filter Lipinski

Senyawa	Berat Molekul (<500)	Jumlah Donor Ikatan H (<5)	Jumlah Reseptor Ikatan H (<10)	Log P (0-5)	<i>Molar Refractivity</i> (40-130)
Quercetin	302	5	7	2,010900	74,050476
Ligan Alami 1	300	0	3	1,324740	65,922997

Analisis sifat obat dilakukan dengan menggunakan *web server* SwissADME dan pkCSM. Analisis *Oral Rat Acute Toxicity* (LD₅₀), *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation* dilakukan menggunakan website PkCSM. sedangkan analisis nilai bioavailabilitas ditentukan dengan menggunakan *web server* SwissADME. *Oral Rat Acute Toxicity* (LD₅₀) atau dosis letal tengah merupakan tolak ukur yang digunakan untuk menyatakan tingkatan dosis toksik sebagai data kuantitatif. LD₅₀ obat didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat. Menurut statistik, zat tersebut akan membunuh 50% hewan dalam percobaan (Mustapa *et al.*, 2018). Evaluasi efek toksik suatu bahan kimia tidak hanya berdasarkan nilai LD₅₀, karena nilai LD₅₀ tidak memberikan data tentang mekanisme atau jenis toksisitas suatu zat dan kemungkinan tingkat toksisitas jangka panjang. Namun nilai LD₅₀ dapat memberikan kesimpulan umum dimana semakin kecil nilai LD₅₀ maka semakin besar toksisitas bahan yang diuji, sebaliknya semakin besar nilai LD₅₀ maka semakin rendah tingkat toksisitas bahan tersebut. (Pandia *et al.*, 2011). *Hepatotoxicity* adalah suatu sifat obat yang dapat merusak hati sedangkan analisis *skin sensitisation* menunjukkan kepekaan kulit terhadap suatu jenis zat yang dapat menimbulkan gejala alergi. Selain itu terdapat nilai bioavailabilitas yang merupakan laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi (sistem peredaran darah) di dalam tubuh (Sulastri, 2018). Hasil analisis SwissADME dan pkCSM dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Analisis dengan pkCSM dan SwissADME

Senyawa	Oral Rat Acute Toxicity (LD ₅₀)	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation	Bioavailability Score
Quercetin	2,471	No	No	0,55
Ligan Alami 1	2,603	Yes	No	0,55

Hasil Screening dengan pkCSM, SwissADME, Lipinski dan Molecular Docking

Hasil *screening* yang dilakukan pada senyawa quercetin (*2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one*) menunjukkan bahwa senyawa quercetin berpotensi sebagai inhibitor protein TNF- α . Nilai ΔG senyawa quercetin pada proses *docking* dengan protein TNF- α memiliki nilai sebesar -8,55 kkal/mol dan Ki sebesar 538,94 nM. Visualisasi interaksi yang dilakukan terhadap senyawa quercetin dengan protein TNF- α menunjukkan adanya 4 jenis interaksi yaitu berupa interaksi van der Waals dengan residu asam amino ILE¹⁵⁵; TYR⁵⁹; GLY¹²¹; TYR¹¹⁹; GLN⁶¹; TYR¹⁵¹; VAL¹²³; LEU¹⁵⁷, ikatan hidrogen konvensional dengan residu ILE⁵⁸; GLY¹²²; SER⁶⁰; LEU¹²⁰, dan interaksi π -sigma serta π -alkil yang masing-masing berinteraksi dengan residu LEU⁵⁷. Berdasarkan hasil visualisasi, masing-masing residu asam amino yang berinteraksi dengan senyawa quercetin menunjukkan kesamaan dengan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan alami. Hal ini membuktikan bahwa senyawa quercetin berinteraksi baik dengan residu-residu asam amino yang berada pada protein reseptor, sehingga memungkinkan senyawa quercetin dapat menghambat aktivitas protein TNF- α .

Screening yang dilakukan tidak hanya berdasarkan nilai dari proses *docking* namun juga berdasarkan sifat kemiripan suatu senyawa untuk dijadikan sebuah obat. Proses *screening* meliputi *filter* Lipinski, SwissADME dan pkCSM. Senyawa quercetin disebut sebagai senyawa yang berpotensi sebagai obat antiinflamasi dikarenakan telah lulus uji lipinski dan juga tidak memiliki sifat *hepatotoxicity*, *skin sensitisation*, memiliki nilai bioavailabilitas sebesar 0,55 serta nilai LD₅₀ sebesar 2,471.

Senyawa quercetin atau (*2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one*) merupakan senyawa golongan flavonoid yang mana juga telah banyak studi literatur yang mengatakan bahwa senyawa golongan ini memiliki sifat antiinflamasi. Gugus fungsi pada senyawa quercetin berperan penting dalam pengikatan terhadap residu protein TNF- α sehingga dapat menentukan stabilitas ligan berinteraksi dengan protein. Gugus hidroksil (-OH) pada senyawa quercetin juga membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada reseptor yang mana ikatan hidrofilik tersebut dapat meningkatkan kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor (Arwansyah *et al.*, 2014).

KESIMPULAN

Senyawa quercetin (*2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one*) berpotensi sebagai obat antiinflamasi sebagai inhibitor protein TNF- α dengan nilai LD₅₀ sebesar 2,471; nilai bioavailabilitas sebesar 0,55; tidak memiliki sifat *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation* serta lolos uji Lipinski. Senyawa uji 8 (*2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one*) ber-potensi sebagai obat antiinflamasi pada protein TNF- α dengan nilai ΔG sebesar -8,55 kkal/mol dan berinteraksi dengan residu asam amino ILE¹⁵⁵; TYR⁵⁹; GLY¹²¹; TYR¹¹⁹; GLN⁶¹; TYR¹⁵¹; VAL¹²³; LEU¹⁵⁷; ILE⁵⁸; GLY¹²²; SER⁶⁰; LEU¹²⁰; LEU⁵⁷.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada bapak Tanto Budi Susilo dan Bapak Eko Suhartono yang telah banyak memberi masukan dan saran dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, O. D., Komariah, C., & Prasetyo, A. (2018). Efek Ekstrak Kulit Mangga Arumanis terhadap Penurunan Edema Kaki Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Karagenin (The Effect of Arumanis Mango Peel Extract on Decreasing the Paw Oedema in White Male Mice Induced by Carrageenin). *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 6(2), 267–271.
- Apriansyah, M. A., Putranto, R., Salim, E. M., Shatri, H., Ilmu, D., Dalam, P., Kedokteran, F., Indonesia, U., Sakit, R., & Mangunkusumo, C. (2016). The Correlation of Depression Level with Tumor Necrosis Factor- Korelasi Tingkat Depresi dengan Kadar Tumor Necrosis Factor- Alpha (TNF- α) pada Penderita Asma Bronkial Tidak Terkontrol. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(2), 74–80.
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Aswad, M., Christine, L., Nursamsiar, & Hardianti, B. (2019). Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Bioktif dari Kulit Akar Murbei (*Morus sp.*). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), 85–100. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9399>
- Helilusiatiningsih, N. (2021). Identifikasi Senyawa Kimia Pada Buah Segar Terung Pokak (*Solanum torvum*) dengan Metode LCMS. *Journal of Food Technology and Agroindustry*, 3(1), 1– 12.
- Hevener, K. E., Zhao, W., Ball, D. M., Babaoglu, K., Qi, J., White, S. W., & Lee, R. E. (2009). Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(2), 444–460. <https://doi.org/10.1021/ci800293n>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Mustapa, M. A., Tuloli, T. S., & Mooduto, A. M. (2018). Uji Toksisitas Akut Yang Diukur Dengan Penentuan Ld50 Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Menggunakan Metode Thompson-Weil. *Jurnal Sains Dan Teknologi*, 1, 1–25. <https://doi.org/10.36412/frontiers/001035e1/april201801.10>
- Ndebia, E. J., Kamgang, R., & Nkeh-ChungagAnye, B. N. (2007). Analgesic and Anti-Inflammatory Properties of Aqueous Extract from Leaves of Solanum Torvum (*Solanaceae*). *African Journal of Traditional, Complementary and Alternatives Medicine*, 4, 240–244.
- Noviardi, H., & Fachrurrazie. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Horolase Pada Kanker Kolon Secara in Silico Harry. *Fitofarmaka*, 5(2), 65–73.
- Pandia, D. M. H., A.Wibriansyah, W.Pratiwi, & A.F.Priadinata. (2011). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*) Kalimantan pada Mencit (*Mus musculus*) Swiss. *Majalah Kesehatan PharmaMedika*, 3(1), 189–193.
- Rachmania, R. A., Zikriah, R., & Soultan, A. (2018). Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX) In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX). *Jurnal Kimia Valensi*, 4(2), 124–136.
- Ramadhani, N., & Sumiwi, S. A. (2013). Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal dari Flavonoid. *Farmaka*, 14(2), 111–123.
- Ruswanto, R. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- 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), 16. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Sirait, N., & Balitro. (2009). Terong Cepoka (*Solanum torvum*) Herba yang Berkasiat Sebagai Obat. *Warta Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Industri*, 15, 10–12.

- Suherman, M., Prasetiawati, R., Ramdani, D., Farmasi, P. S., Mipa, F., Garut, U., Jati, J., & Kaler, T. (2020). Siklooksigenase-2 Skrining Virtual Senyawa Aktif Asam Jawa (*Tamarindus indica L.*) Terhadap Selektif Inhibitor. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 125–136.
- Sulastris, A. D. (2018). *Bioavailabilitas obat dalam farmakokinetik* (Skripsi). Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.