

## Simulasi *Docking* Senyawa Aglikon Kurkuligosida A dan Turunannya pada Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)

### Molecular *Docking* Simulation of Aglycone Curculigoside A and its Derivatives with Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)

Nursamsiar<sup>1\*</sup>, Akbar Awaluddin<sup>1</sup>, Megawati<sup>1</sup>, Yulita Moi Soko<sup>1</sup>, Muhammad Aswad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar,

Jl. Perintis Kemerdekaan km 13,7 Daya, Makassar 90222, Indonesia

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Universitas Hasanuddin, Jl. Perintis Kemerdekaan km 10, Tamalanrea Indah, Kecamatan Tamalanrea, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90245, Indonesia

\*Corresponding author email: nur.samsiar@stifa.ac.id

Received 18-10-2019

Accepted 30-11-2019

Available online 30-12-2019

#### ABSTRAK

Senyawa aglikon kurkuligosida A memiliki struktur yang mirip dengan senyawa *licoagrochalcone* yang terbukti memiliki aktivitas penghambatan yang kuat secara *in vitro* pada Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B), yang dianggap sebagai target terapeutik untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya dengan PTP1B menggunakan metode simulasi *docking*. Simulasi *docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *AutoDock 4.2*. Hasil *docking* menunjukkan semua senyawa yang diuji dapat berinteraksi dengan sisi aktif PTP1B. Interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa **31** (3,5-dihidroksibenzil-3,5-dinitrobenzoat), senyawa **39** (3,5-dihidroksibenzil-4-nitrobenzoat), dan senyawa **52** (4-hidroksibenzil-4-nitrobenzoat) dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut -9,40; -9,19; dan -9,03 kkal/mol. Ketiga senyawa tersebut memiliki interaksi dengan sisi aktif PTP1B dengan residu asam amino Ser216 dan Arg221. Semua senyawa turunan aglikon kurkuligosida A yang diuji juga memiliki pola pengikatan yang sama dengan ligan alami pada PTP1B.

**Kata kunci:** aglikon kurkuligosida A, diabetes, *docking*, PTP1B.

#### ABSTRACT

The aglycone of curculigoside A has a similar structure with licoagrochalcones, the Protein-Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) inhibitor served as one of the therapeutic targets for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The aim of this study was to investigate the interaction between aglycon of curculigoside A and its derivatives with

*PTP1B using in silico method. Docking simulation was conducted using AutoDock 4.2. The results showed that the aglycone of curculigoside A and its derivatives can interact with the active site of the PTP1B. Compound 31 (3,5-dihydroxybenzyl-3,5-dinitrobenzoate), compound 39 (3,5-dihydroxybenzyl-4-nitrobenzoate), and compound 52 (4-hydroxybenzyl-4-nitrobenzoate) showed the best interaction with the binding free energy of  $-9.40$ ,  $-9.19$ , and  $-9.03$  kcal/mol, respectively. All those three compounds demonstrated a similar binding pattern with native ligand toward PTP1B, with Ser216 and Arg221 as the important residues.*

**Key words:** *curculigoside A aglycones, diabetes, docking, PTP1B.*

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) 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. DM tipe 2 merupakan penyakit diabetes yang paling umum muncul sebagai beban perawatan kesehatan utama di dunia (Patel *et al.*, 2014) dan prevalensinya diperkirakan akan terus meningkat (Olokoba *et al.*, 2012). Berdasarkan data International Diabetes Foundation (IDF) 2014, Indonesia menempati peringkat ke-5 dengan perkiraan 9,1 juta orang penduduk didiagnosis menderita DM (Soelistijo *et al.*, 2015).

Resistensi insulin sebagai penyebab utama diabetes tipe 2 merupakan sindrom heterogen dengan faktor genetik dan lingkungan yang berperan penting pada perkembangannya. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pada *pre* reseptor, reseptor, dan *post*

reseptor. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada *post* reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Gangguan ini disebabkan oleh gangguan proses fosforilasi dan defosforilasi pada transduksi *signal* (Merentek, 2006). Mekanisme keseimbangan proses fosforilasi dan defosforilasi diatur oleh *Protein Tyrosin Kinase* (PTK) dan *Protein Tyrosin Phosphatase* (PTP) (Soulby dalam Sun *et al.*, 2016).

PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*) merupakan *family* dari PTP yang juga berperan dalam transduksi *signal* insulin dengan cara mendefosforilasi reseptor insulin dan reseptor insulin substrat ketika berikatan dengan insulin. Ekspresi tinggi dari PTP1B dapat mempengaruhi aktivitas PTK, yang mengakibatkan insulin gagal berikatan dengan reseptor dan terjadi penurunan regulasi transduksi *signal* insulin, menginduksi resistensi insulin, dan menyebabkan DM tipe 2 (Sun *et al.*, 2016). Salah satu strategi untuk mengobati resistensi insulin adalah dengan menghambat pengikatan PTP1B dan reseptor insulin sehingga reseptor insulin tetap

terfosforilasi atau dalam bentuk aktif (Wang *et al.*, 2001).

Senyawa kurkuligosida A merupakan senyawa glikosida benzil benzoat yang diisolasi dari rimpang tanaman *Curculigo orchioide* (Valls *et al.*, 2006). Bentuk aglikon dari kurkuligosida A diprediksi memiliki kemampuan absorpsi yang lebih baik dari kurkuligosida A (Nursamsiar *et al.*, 2014b). Aglikon kurkuligosida A memiliki kemiripan struktur dengan senyawa *licoagrochalcone* yaitu senyawa golongan kalkon yang terbukti memiliki aktivitas penghambatan yang kuat terhadap reseptor PTP1B secara *in vitro* (Jiang *et al.*, 2012). Senyawa dengan struktur kimia mirip akan memiliki sifat biologis yang mirip dan cenderung mengikat protein yang sama (Johnson dan Maggiora, 1990).

## Metode Penelitian

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah windows 7, 64 bits sebagai OS; prosesor intel Core i3-5005U 2,0 GHz, RAM 2GB DDR3. Perangkat lunak yang digunakan adalah paket program ChemOffice 8.0 ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)), HyperChem 8.07 release for Windows (Hypercube Inc.), Arguslabv4 0.1 ([www.arguslab.com](http://www.arguslab.com)), paket program AutoDock 4.2, dan Discover Studio Visualizer v4.5.0. Bahan yang digunakan adalah struktur 3D ligan *binding domain* (LBD) reseptor PTP1B (PDB ID: 1ECV)

diperoleh dari basis data *online* Protein Data Bank, struktur senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya sebanyak 57 senyawa.

### Jalannya Penelitian

#### 1. Persiapan ligan

Ligan yang digunakan adalah senyawa aglikon kurkuligosida A dan turunannya sebanyak 57 senyawa (Nursamsiar, 2014a). Persiapan ligan diawali dengan membuat struktur 2D dengan menggunakan program 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 Chem Office v.8.0 dan disimpan dalam format file \*.mol. Struktur 3D tersebut selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan program HyperChem v.8.0. Optimasi geometri dilakukan dengan paket program HyperChem v.8.0 dengan nilai RMS gradient 0.001. Struktur ligan yang telah dioptimasi selanjutnya disimpan dalam format file PDB.

#### 2. Persiapan molekul PTP1B

Struktur 3D PTP1B (PDB ID: 1ECV) yang diunduh dari rcsb.pdb (Gambar 1) ditampilkan pada paket program Discovery Studio 4.5. *Chain* dipisahkan dari molekul air dan ligan lalu disimpan dalam file \*.pdb dan diperlakukan sebagai reseptor. Dengan menggunakan program AutoDock Tools 4.2, struktur *chain* yang telah terpisah kemudian diberi atom hidrogen polar lalu diberi *Compute Gesteiger* yang sudah

tersedia di dalam paket program  
*Autodock Tools* 4.2, kemudian

disimpan dalam file berformat  
\*.pdbqt.



Gambar 1. Struktur PTP1B (PDB:1ECV) diunduh dari rcsb.pdb.

### 3. Validasi parameter metode *docking*

Validasi dilakukan untuk membuktikan parameter metode *docking* dapat digunakan untuk melakukan *docking* ligan terhadap PTP1B. Validasi dilakukan melalui *redocking* ligan alami ke dalam sisi aktif reseptornya. *Docking* dilakukan dengan kondisi software *default*, tidak ada perubahan *run* atau *grid*.

### 4. Simulasi *docking* ligan

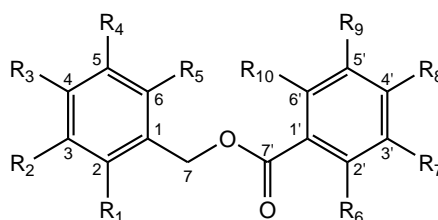
*Docking* dilakukan dengan menggunakan program *Autodock Tools* 4.2 dengan format file \*.pdbqt.

koordinat yang digunakan pada saat *docking* senyawa uji sama dengan koordinat pada saat melakukan validasi parameter metode *docking*. Hasil analisis adalah berupa energi bebas ikatan, ikatan hidrogen, dan pola pengikatan dengan residu asam amino lain pada sisi aktif reseptor.

### Hasil dan Pembahasan

Ligan yang digunakan dalam penelitian adalah 57 senyawa turunan aglikon kurkuligosida A hasil modifikasi (Tabel 1).

**Tabel 1.** Senyawa turunan aglikon kurkuligosida A dan nilai energi bebas ikatan terhadap enzim PTP1B



No	Senyawa	Substituen									ED (kkal/mol)
		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	Ligan Alami										-10,00
2	Senyawa 1	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,19
3	Senyawa 2	H	OH	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,93
4	Senyawa 3	H	OH	H	OH	H	OH	H	OH	H	-7,36
5	Senyawa 4	OH	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	-7,05
6	Senyawa 5	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,39
7	Senyawa 6	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,88
8	Senyawa 7	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,65
9	Senyawa 8	OH	Cl	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,60
10	Senyawa 9	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,81
11	Senyawa 10	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	-6,83
12	Senyawa 11	OH	Cl	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,72
13	Senyawa 12	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,90
14	Senyawa 13	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	OCH <sub>3</sub>	-7,20
15	Senyawa 14	OH	Cl	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-7,06
16	Senyawa 15	OH	CF <sub>3</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,04
17	Senyawa 16	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-5,75
18	Senyawa 17	OH	CF <sub>3</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-7,63
19	Senyawa 18	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,68
20	Senyawa 19	OH	CF <sub>3</sub>	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-5,46
21	Senyawa 20	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,34
22	Senyawa 21	OH	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-4,94
23	Senyawa 22	OH	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-6,83
24	Senyawa 23	OH	H	Cl	OH	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-7,64
25	Senyawa 24	OH	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	-6,54
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>	-9,01
27	Senyawa 26	OH	H	NO <sub>2</sub>	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-10,43
28	Senyawa 27	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	-8,14
29	Senyawa 28	OH	H	H	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-8,65
30	Senyawa 29	OH	H	H	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	OH	H	-8,22
31	Senyawa 30	H	OH	H	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	-8,51
32	<b>Senyawa 31</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>H</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>H</b>	<b>-9,40</b>
33	Senyawa 32	H	OH	H	OH	Cl	H	H	H	H	-7,47
34	Senyawa 33	H	OH	H	OH	H	Cl	H	H	H	-7,62
35	Senyawa 34	H	OH	H	OH	H	H	Cl	H	H	-7,39
36	Senyawa 35	H	OH	H	OH	H	H	Br	H	H	-7,58
37	Senyawa 36	H	OH	H	OH	H	H	H	Br	H	-7,98
38	Senyawa 37	H	OH	H	OH	F	H	H	H	H	-6,96
39	Senyawa 38	H	OH	H	OH	H	H	F	H	H	-6,93
40	<b>Senyawa 39</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>-9,19</b>
41	Senyawa 40	H	OH	H	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-7,15
42	Senyawa 41	H	OH	H	OH	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	-7,72
43	Senyawa 42	H	OH	H	OH	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-7,24
44	Senyawa 43	H	OH	H	OH	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-7,88
45	Senyawa 44	H	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-6,31

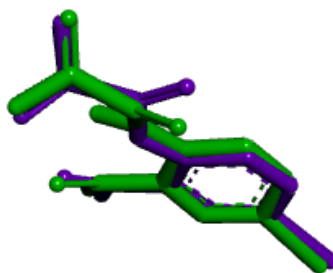
**Tabel 1.** Senyawa turunan aglikon kurkuligosida A dan nilai energi bebas ikatan terhadap enzim PTP1B (cont.)

46	Senyawa 45	H	H	OH	H	Cl	H	H	H	H	-6,81
47	Senyawa 46	H	H	OH	H	H	H	H	Cl	H	-6,88
48	Senyawa 47	H	H	OH	H	H	H	Cl	H	H	-6,95
49	Senyawa 48	H	H	OH	H	H	H	Br	H	H	-7,15
50	Senyawa 49	H	H	OH	H	H	H	H	Br	H	-6,98
51	Senyawa 50	H	H	OH	H	F	H	H	H	H	-6,50
52	Senyawa 51	H	H	OH	H	H	H	F	H	H	-6,53
53	<b>Senyawa 52</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>OH</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>-9,03</b>
54	Senyawa 53	H	H	OH	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-6,73
55	Senyawa 54	H	H	OH	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	-6,86
56	Senyawa 55	H	H	OH	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-6,94
57	Senyawa 56	H	H	OH	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-7,50
58	Senyawa 57	H	H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	-6,63

#### Hasil Validasi Parameter Metode Docking

Validasi parameter metode *docking* melalui *redocking* ligan alami (5-iodo-2-(oxalyl-amino) benzoic acid) pada sisi aktif reseptor PTP1B diperoleh nilai RMSD 0,43 Å. Nilai RMSD yang diperoleh <2,0 Å yang menandakan parameter metode *docking* yang digunakan memenuhi syarat (Tabel 2). RMSD yang semakin kecil menunjukkan posisi ligan

hasil *redocking* yang semakin mendekati posisi ligan hasil kristalografi (Kontoyianni *et al.*, 2004). Berdasarkan visualisasi, ligan *copy* memiliki konformasi yang sama dengan ligan alami (Gambar 2). Parameter metode *docking* yang dipilih adalah dengan jumlah *run* 50, *grid box* 40x40x40, dan koordinat (x,y,z) 10,265; 45,877; 19,734 Å.



Gambar 2. Overlay konformasi ligan *copy* (hijau) dengan ligan alami (biru).

**Tabel 2.** Hasil validasi parameter metode *docking*

Ligan Alami	ED (kkal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino
5-iodo-2-(oxalylamino) benzoic acid	-10,00	0,43	Cys215, Arg221, Ser216, Gly220, Lys120, Gln262, Ile219, Phe182, Tyr46, Val49, Asp181

### Hasil Docking Senyawa

Hasil *docking* ke-57 senyawa turunan aglikon kurkuligosida A (Tabel 3) menunjukkan semua senyawa turunan aglikon kurkuligosida A dapat menduduki sisi aktif reseptor PTP1B melalui ikatan hidrogen dan ikatan yang lainnya dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Berdasarkan hasil visualisasi, semua senyawa turunan aglikon kurkuligosida A membentuk ikatan dengan residu asam amino kunci yaitu Ser216 dan Arg221 dengan nilai energi bebas ikatan yang rendah. Posisi residu Ser216 di dalam situs pengikat fosfat

berperan sebagai nukleofil dalam reaksi katalitik, dan Arg221 sebagai penstabil ikatan saat transisi sustrat (Barford *et al.*, 1994). senyawa **31** (3,5-dihidroksibenzil-3,5-dinitrobenzoat), senyawa **39** (3,5-dihidroksibenzil-4-nitrobenzoat) dan senyawa **52** (4-hidroksibenzil-4-nitrobenzoat) merupakan senyawa terbaik dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut -9,40; -9,19; dan -9,03 kkal/mol. Gambar 3 menunjukkan interaksi antara ligan alami dan senyawa terbaik dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor PTP1B.

**Tabel 3.** Residu asam amino yang berikatan pada PTP1B

No	Senyawa	Residu Asam Amino
1.	5-iodo-2-(oxalylamino) benzoic acid	Cys215, Arg221, Ser216, Gly220, Lys120, Gln262, Ile219, Phe182, Tyr46, Val49, Asp181
2	Senyawa 1	Cys215, Arg221, Ser 216, Asp181, Gln262, Gly220, Arg47, Tyr46, Asp48, Arg24, Phe182, Ile219, Val49, Ala217
3	Senyawa 2	Asp48, Gln262, Val49, Gly218, Ser216, Ile219, Arg221, Asp181, Gln266, Gly220, Cys215, Phe182, Ala217, Lys120, Tyr46
4	Senyawa 3	Arg47, Asp48, Arg24, Thr263, Gln262, Ile219, Phe182, Gly220, Arg221, Gln266, Ala217, Asp181, Ser216, Cys215, Gly218, Val49, Tyr46
5	Senyawa 4	Gly218, Gly220, Ala217, Asp181, Ile219, Gln262, Val49, Asp48, Arg47, Tyr46, Lys120, Phe182, Cys215, Arg221, Ser216
6	Senyawa 5	Val49, Asp48, Tyr46, Lys120, Phe182, Asp181, Ser216, Ala217, Arg221, Cys215, Ser222, Gly218, Gly220, Ile219, Gln262, Arg47
7	Senyawa 6	Ile219, Gln262, Phe182, Gly220, Cys215, Arg221, Ala217, Ser216, Asp181, Lys120, Tyr46, Arg47, Val49, Asp48
8	Senyawa 7	Ser216, Arg221, Asp181, Gln266, Cys215, Ala217, Gly220, Gln262, Ile219, Phe182, Val49, Asp48, Arg47, Tyr46
9	Senyawa 8	Arg24, Gly259, Asp48, Val49, Ile219, Gln262, Gly220, Ala217, Ser216, Cys215, Tyr46, Arg221, Asp181, Lys120, Phe182
10	Senyawa 9	Arg24, Ile219, Phe182, Gln262, Cys215, Gly220, Arg221, Ala217, Ser216, Tyr46, Lys120, Asp181, Val49, Asp48
11	Senyawa 10	Arg24, Val49, Asp48, Arg47, Gln262, Ile219, Gly220, Cys215, Arg221, Ala217, Ser216, Asp181, Lys120, Tyr46, Phe181
12	Senyawa 11	Asp48, Arg47, Lys120, Asp180, Tyr46, Ser216, Phe182, Arg221, Ala217, Gly220, Ile219, Gln262, Val49
13	Senyawa 12	Arg47, Asp48, Val49, Ile219, Gln262, Gly220, Cys215, Gly218, Phe182, Arg221, Ala217, Ser216, Asp181, Lys120, Tyr46



**Tabel 3.** Residu asam amino yang berikatan pada PTP1B (cont.)

14	Senyawa 13	Gln266, Thr263, Lys120, Tyr46, Val49, Asp48, Ala217, Ile219, Gln262, Ser216, Cys215, Gly218, Arg221, Asp181, Gly220, Phe180
15	Senyawa 14	Arg47, Asp48, Val49, Lys120, Asp181, Tyr46, Ser216, Ala217, Cys215, Arg221, Gly220, Gln262, Ile219, Phe182
16	Senyawa 15	Arg47, Asp48, Val49, Tyr46, Lys120, Asp181, Ser216, Ala217, Arg221, Cys215, Ile219, Gly220, Gln262, Gly218, Phe182
17	Senyawa 16	Arg24, Gln262, Asp48, Val49, Lys120, Tyr46, Asp181, Ser216, Ala217, Arg221, Cys215, Phe182, Gly220, Ile219
18	Senyawa 17	Arg47, Asp48, Val49, Gln262, Ile219, Arg221, Ser222, Gly218, Ser216, Cys215, Ala217, Asp181, Gln266, Lys120, Phe182, Tyr46
19	Senyawa 18	Arg47, Asp48, Val49, Tyr46, Asp181, Arg221, Ser216, Gln266, Gly220, Ala217, Cys215, Ile219, Phe182, Gln262
20	Senyawa 19	Arg47, Asp48, Val49, Gly218, Ile219, Cys215, Gln262, Gly220, Arg221, Ala217, Ser216, Phe182, Tyr46, Lys120, Asp181
21	Senyawa 20	Arg24, Val49, Asp48, Gln262, Ile219, Gly220, Cys215, Ala217, Ser216, Arg221, Asp181, Lys120, Tyr46, Phe182
22	Senyawa 21	Val49, Ile219, Tyr46, Ser216, Ala217, Asp181, Lys120, Phe182, Arg24, Gln262
23	Senyawa 22	Arg24, Val49, Ile219, Gln262, Gly220, Ala217, Arg221, Ser216, Asp181, Tyr46, Lys120, Asp48, Phe181
24	Senyawa 23	Asp48, Val49, Gly220, Ile219, Cys215, Arg221, Ala217, Ser216, Tyr46, Lys120, Asp181, Phe182, Arg24, Gln262
25	Senyawa 24	Arg47, Asp48, Val49, Gln262, Phe182, Ala217, Gly220, Ile219, Gly218, Cys215, Ser216, Arg221, Asp181, Lys120, Tyr46
26	Senyawa 25	Arg24, Phe182, Asp181, Ser216, Ser222, Arg221, Gln266, Cys215, Gly220, Ala217, Gln262, Ile219, Tyr46, Val49, Asp48
27	Senyawa 26	Arg24, Val49, Asp48, Lys120, Asp181, Tyr46, Phe182, Ala217, Gln262, Ile219, Gly220, Gly218, Ser216, Cys215, Asn111, Arg221
28	Senyawa 27	Lys116, Val49, Ile219, Ala217, Gln262, Gly220, Arg221, Ser216, Cys215, Asp181, Phe182, Tyr46, Lys120
29	Senyawa 28	Arg47, Ile219, Tyr46, Asp49, Val49, Gln262, Gly220, Gln266, Arg221, Cys215, Asn111, Ser216, Asp181, Ala217, Phe182, Lys120
30	Senyawa 29	Arg47, Val49, Asp48, Tyr46, Ile219, Gln262, Gly220, Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Ala217, Phe182, Lys120
31	Senyawa 30	Arg47, Ile219, Asp48, Tyr46, Gln262, Gly220, Arg221, Cys215, Ser216, Asp181, Lys120, Ala217, Phe182, Val 49
32	Senyawa 31	Arg47, Asp48, Val49, Gln262, Ile219, Gly220, Ser222, Cys215, Arg221, Asn111, Gly218, Asp181, Ser216, Ala217, Phe182, Lys120, Tyr46
33	Senyawa 32	Cys215, Arg221, Gln266, Lys120, Ser216, Gly220, Gln262, Ile219, Val49, Asp181, Tyr46, Phe182, Ala217
34	Senyawa 33	Arg47, Asp48, Tyr46, Val49, Arg221, Ile219, Ala217, Gly218, Ser216, Cys215, Gln266, Gly220, Asp181, Phe182, Gln262, Gly183, Thr263
35	Senyawa 34	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Lys120, Tyr46, Asp48, Ile219, Gly220, Gln262, Ala217, Phe182, Val49, Arg47



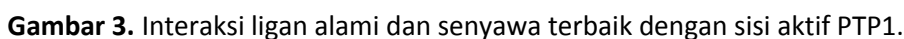
**Tabel 3.** Residu asam amino yang berikatan pada PTP1B (cont.)

36	Senyawa 35	Cys215, Arg221, Lys120, Ser216, Asp181, Gly220, Ile219, Val49, Asp48, Gln262, Arg47, Tyr46, Phe182, Ala217
37	Senyawa 36	Cys215, Arg221, Gln266, Ser216, Gln262, Gly220, Phe182, Ile219, Asp48, Arg47, Tyr46, Val49, Ala217, Asp181,
38	Senyawa 37	Cys215, Arg221, Gln266, Gly220, Phe182, Gln262, Ile219, Val49, Asp48, Ser216, Ala217, Tyr46, Asp181
39	Senyawa 38	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Lys120, Ala217, Phe182, Val49, Tyr46, Gly220, Asp48, Arg47, Ile219, Gln262
40	Senyawa 39	Cys215, Arg221, Ala217, Ser216, Asp48, Ile219, Arg47, Tyr46, Phe182, Asp181, Gly220, Gln262, Val49
41	Senyawa 40	Cys215, Arg221, Asp48, Arg47, Asp181, Ser216, Lys120, Ile219, Gln262, Gly220, Val49, Tyr46, Phe182, Ala217
42	Senyawa 41	Cys215, Arg221, Gln266, Ser216, Lys120, Gly220, Gln262, Ile219, Val49, Phe182, Tyr46, Ala217, Asp181
43	Senyawa 42	Cys215, Arg221, Asp181, Ser216, Lys120, Gly218, Gly220, Gln262, Ile219, Asp48, Val49, Arg47, Ala217, Phe182, Tyr46
44	Senyawa 43	Cys215, Arg221, Asp181, Lys120, Ser216, Arg47, Asp48, Ile219, Gly220, Gln262, Tyr46, Val49, Ala217, Phe182
45	Senyawa 44	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Gly220, Phe182, Val49, Asp48, Tyr46, Arg47, Gln262, Ala217, Ile219
46	Senyawa 45	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Arg47, Gly220, Gln262, Val49, Asp48, Tyr46, Phe182, Ile219, Ala217
47	Senyawa 46	Cys215, Arg221, Asp48, Val49, Arg47, Phe182, Asp181, Ser216, Gly220, Gln262, Ala217, Tyr46, Ile219
48	Senyawa 47	Cys215, Arg221, Asp181, Ser216, Phe182, Tyr46, Asp48, Val49, Gln262, Gly220, Ala217, Arg47, Ile219
49	Senyawa 48	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Gly220, Phe182, Val49, Asp48, Tyr46, Gln262, Ala217, Ile219, Arg47
50	Senyawa 49	Arg221, Ser216, Asp181, Tyr46, Gly220, Phe182, Ala217, Val49, Gln262
51	Senyawa 50	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Gly220, Gln262, Val49, Tyr46, Asp48, Arg47, Ala217, Phe182, Ile219
52	Senyawa 51	Cys215, Arg221, Ser216, Asp181, Tyr46, Arg47, Asp48, Val49, Gly220, Gln262, Phe182, Ala217, Ile219
53	Senyawa 52	Cys215, Arg221, Ala217, Ser216, Arg47, Gly220, Gln262, Val49, Tyr46, Phe182, Asp181, Ile219, Asp48
54	Senyawa 53	Cys215, Arg221, Arg47, Asp181, Ser216, Phe182, Gly220, Val49, Asp48, Gln262, Ala217, Tyr46, Ile219
55	Senyawa 54	Cys215, Arg221, Ile219, Ala217, Asp48, Ser216, Gly220, Arg47, Asp181, Gln262, Val49, Phe182, Tyr46
56	Senyawa 55	Cys215, Arg221, Asp181, Ser216, Gly220, Phe182, Val49, Asp48, Tyr46, Gln262, Ala217, Arg47, Ile219
57	Senyawa 56	Cys215, Arg221, Asp181, Ser216, Tyr46, Gly220, Asp48, Val49, Gln262, Phe182, Ala217, Ile219, Arg47
58	Senyawa 57	Arg47, Tyr46, Phe182, Ile219, Ala217, Cys215, Ser216, Arg221, Asp181, Gly220, Gln262, Val49, Asp48

Berdasarkan Gambar 3, ketiga senyawa terbaik membentuk interaksi

hidrogen dengan asam amino kunci pada sisi aktif reseptor PTP1B yaitu residu

dengan residu Arg221, Ser216, Lys120 dan Gly220 pada sisi aktif PTP1B. modifikasi dengan penambahan gugus nitro (NO<sub>2</sub>) pada senyawa turunan aglikon kurkuligosida A sangat menguntungkan dalam interaksi antara senyawa uji dengan residu asam amino kunci pada sisi aktif reseptor PTP1B.



interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa **31** (3,5-dihidroksibenzil-3,5-dinitrobenzoat), senyawa **39** (3,5-dihidroksibenzil-4-nitrobenzoat), dan senyawa **52** (4-hidroksibenzil-4-nitro

benzoat), yang merupakan senyawa terbaik dengan nilai energi bebas ikatan berturut-turut -9,40; -9,19; dan 9,03 kkal/mol. Semua senyawa turunan aglikon kurkuligosida A yang diujikan memiliki pola pengikatan yang sama dengan ligan alami pada sisi aktif PTP1B.

#### Daftar Pustaka

- Barford, D., Flint, A.J., Tonks, N.K. 1994. Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase 1B. *Science*, 263:1397-1404.
- Jiang, Ch., Lin-fu, L., Yue-wei, G. 2012. Natural products possessing protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity found in the last decades. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33:1217-1245.
- Johnson, M.A., Maggiora, G.M. (eds). 1990. *Concepts and Applications of Molecular Similarity*. New York: John Wiley & Sons.
- Kontoyianni, M., McClellan, L.M., Sokol, G.S. 2004. Evaluation of docking performance: comparative data on docking algorithm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47:558-565.
- Merentek, E. 2006. Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran*, 150:38-41.
- Nursamsiar, Ibrahim, S., Tjahjono, D.H. 2014a. Hubungan kuantitatif struktur dan aktifitas senyawa turunan aglikon curculigosida A sebagai antikanker. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(2):128-135.
- Nursamsiar, Ibrahim, S., Tjahjono, D.H. 2014b. Absorption, distribution and toxicity prediction of curculigoside A and its derivatives. *Proceeding 3<sup>rd</sup> International Conference on Computation for Science and Technology*, 32-35. 23-25 Desember 2014, Bali.
- Olokoba, A.B., Olusegun, A.O., Lateefat B.O. 2012. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4):269-273.
- Patel, A.M., Anand, I.S., Suva, M.A. 2014. Role of protein tyrosine phosphatase-1B inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Journal of PharmaSciTech*, 4(1):1-6.
- Soelistijo, S.A., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto, D., Shahab, A., Pramono, B., Langi, Y.A., Purnamasari, D., Soetedjo, N.N., Saraswati, M.R., Dwipayana, M.P., Yuwono, A., Sasiarini, L., Sugiarto, Sucipto, K.W., Zufry, H. 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB Perkeni.
- Sun, Jia., Chao, Q., Wang, Y., Huang, H., Zhang, M., Li, H., Zhang, Y., Wang, Y., Zou, W. 2016. PTP1B, a potential of type 2 diabetes mellitus. *Molecular Biology*, 5(4):1-6.
- Valls, J., Richard, T, Larronde F., Leblais, V., Muller B., Delaunay J.C., Monti, J.P., Ramawat, K.G., Merillon, J.M. 2006. Two new benzylbenzoate glucosides from

Curculigo orchoides. *Fitoterapia*,  
77:416-419.

Wang, X.Y., Katrin, B., Anna, H.,  
Charlotta, L., John, E.B. 2001.

Analysis of in vitro interactions  
of protein tyrosine phosphatase  
1B with insulin receptors.  
*Molecular and Cellular  
Endocrinology*, 173(1-2):109-120.