

Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmanii*) sebagai Inhibitor Enzim *Aldose Reductase* secara *Molecular Docking*

*Potential Active Compounds of Padang Cinnamon (*Cinnamomum burmanii*) Extracts as an Aldose Reductase Inhibitor by Molecular Docking*

Nawfal Imanudin¹, Muhammad Fakhri Kurniawan^{2*}, Titi Rohmayanti³

^{1,2,3}Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Ilmu Pangan Halal

Universitas Djuanda Bogor

Jl. Tol Ciawi 1, Kecamatan Ciawi, Kabupaten Bogor, Jawa Barat 17620, Indonesia

*email: fakhri.kurniawan@unida.ac.id

ABSTRAK

DOI;
10.30595/jrst.v6i2.14262

Histori Artikel:

Diajukan:
14/07/2022

Diterima:
01/11/2022

Diterbitkan:
25/11/2022

Neuropati diabetes merupakan salah satu komplikasi yang diakui berhubungan dengan meningkatnya stres oksidatif. Penyebab stres oksidatif dapat dicegah dengan menghambat enzim *aldose reductase*. Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari potensi senyawa aktif ekstrak kayu manis padang sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase* secara *molecular docking* dengan menggunakan beberapa analisis diantaranya aturan Lipinski, nilai energi ikatan bebas Gibbs (ΔG), nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan interaksi residu asam amino. Hanya senyawa *levoglucosan* yang tidak dikonsumsi secara oral karena tidak memenuhi lebih dari satu aturan Lipinski. Adapun hasil senyawa aktif yang paling memiliki potensi penghambatan terhadap *aldose reductase* terbaik diantaranya adalah *phenol*; *1,2-benzenediol*; *4-methylcatechol*; *p-cresol*; (*E*)-*cinnamaldehyde*; dan *cinnamyl alcohol*. Interaksi hidrogen antara ligan dan reseptor enzim *aldose reductase* banyak terjadi pada residu asam amino CYS³⁰³ dan THR¹¹³, sedangkan interaksi hidrofobik banyak terjadi pada residu asam amino LEU³⁰⁰ dan TYR³⁰⁹. Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa senyawa ekstrak kayu manis padang berpotensi sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase*.

Kata Kunci: Diabetes, Kayu Manis Padang, *Aldose Reductase*, *Molecular Docking*

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is one of the recognized complications associated with increased oxidative stress. Causes of oxidative stress can be prevented by inhibiting the enzyme aldose reductase. This research was conducted to study the potential of the active compound of Padang cinnamon extract as an aldose reductase inhibitor by molecular. Several analyzes including lipinski's rule, prediction of aldose reductase inhibitor activity, Gibbs free bond energy (ΔG), value, RMSD (Root Mean Square Deviation) value, interaction of amino acid residues. Only levoglucosan compounds are not taken orally because they do not meet more than one Lipinski rule. The results showed that the active compounds with the best inhibition potential for aldose reductase were phenol, 1,2-benzenediol, 4-methylcatechol, p-cresol, (E)-cinnamaldehyde, and cinnamyl alcohol. The hydrogen interactions between the ligand and the aldose reductase enzyme receptor mostly occur in the amino acid residues CYS³⁰³ and THR¹¹³, while the hydrophobic interactions occur mostly in the amino acid residues LEU³⁰⁰ and TYR³⁰⁹. The results of molecular docking show that the compounds of Padang cinnamon extract have the potential as inhibitors of the aldose reductase enzyme.

Keywords: Diabetic, Padang Cinnamon, *Aldose Reductase*, *Molecular Docking*

1. PENDAHULUAN

Penderita DM yang tidak terkontrol, biasanya mengalami komplikasi, terutama mikrovaskuler, seperti yang ditandai dengan kerusakan saraf yang progresif, yang mengacu presentasi klinis yang berbeda, termasuk neuropati diabetik (Moreira *et al.* 2015). Neuropati diabetik merupakan gejala atau adanya tanda dari disfungsi saraf perifer penderita diabetes tidak ada penyebab lain selain diabetes melitus (setelah dilakukan eksklusi penyebab lainnya) (Sjahrir, 2006). Enzim *aldose reductase* adalah salah satu enzim yang memiliki peran penting pada jalur poliol yang menyebabkan komplikasi diabetes, adanya peningkatan aktivitas *aldose reductase* akan menyebabkan akumulasi sorbitol. Hal ini menyebabkan komplikasi diabetes seperti: neuropati, retinopati, nefropati dan diabetes katarak. Oleh karena itu diperlukan senyawa kimia yang dapat menghambat aktivitas enzim *aldose reductase* (Suhadi *et al.* 2019).

Menurut Hongxiang, *et al.* (2009). Indonesia beragam tanaman yang memiliki manfaat sebagai bahan obat, salah satunya obat diabetes melitus yang telah dipakai secara turun-temurun karena memiliki efek samping yang relatif kecil dan juga harga yang ekonomis. Karena telah banyak tanaman yang dipakai sebagai obat diabetes secara tradisional. Maka dari itu perlu adanya pengujian terhadap aktivitas antidiabetes dari tanaman tersebut. Salah satu tanaman tersebut adalah kayu manis. Ekstrak kulit batang kayu manis (*Cinamomun burmanii*) dapat menurunkan kadar gula darah tikus putih yang diinduksi sukrosa. Hal ini ditunjukkan bahwa penurunan kadar gula darah akibat pemberian kayu manis memiliki aktivitas hampir sama dengan obat glibenklamid (Alusingsing, *et al.* 2014). Kayu manis memiliki senyawa yang termasuk golongan flavonoid yaitu *methyhydroxy chalcone polymer* (MHPC). Flavonoid dapat menunjukkan efek antidiabetes karena menghambat aktivitas enzim seperti *aldose reductase* (Kato *et al.* 2009).

Penelitian ini dibuat untuk menganalisis potensi dari senyawa aktif ekstrak kayu manis padang terhadap penghambatan enzim aldose reductase melalui pendekatan *in silico*, sehingga diharapkan mampu mencegah neuropati diabetes. Uji *in silico*, merupakan uji dengan komputasi dalam mengetahui struktur 3D molekul dan mempelajari sisi aktif yang berperan didalam molekul. Salah satu metode yang digunakan adalah *moleculer docking*. Uji ini dilakukan untuk menentukan bagian yang berperan dalam aktivitas antidiabetes. Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu adanya penelitian tentang potensi senyawa aktif

ekstrak kayu manis padang sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase* secara *moleculer docking*.

2. METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu perangkat lunak struktur 2D ligan. Struktur ligan 2D ini didapatkan melalui internet pada website: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. File makromolekul reseptor yang dipilih yaitu enzim aldose reductase 2HV5 dapat didownload pada database Protein Data Bank.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras komputer dengan spesifikasi prosesor Intel(R) Core(TM) i5-2520M CPU 2.50GHz, RAM 4,00 GB dan sistem operasi Windows 7, 64-bit Operating System. Adapun perangkat lunak yang digunakan meliputi: Marvin Sketch, Autodock Vina, dan Biovia Discovery Studio. Kemudian website Pubchem, PDB, dan Pass Oline.

Uji Lipinski (Rule of Five)

Analisis *Rule of Five* dilakukan untuk memperkirakan senyawa aktif yang akan dijadikan sebagai obat bisa bekerja aktif secara oral masuk ke dalam sel. Analisis ini dapat dilakukan dengan mengganti format ligan dari SDF menjadi PDB dan kemudian disimpan. Berikutnya masuk pada website <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp#anchortag>. Senyawa yang sudah diganti formatnya diinput di website (input PDB file) dan selanjutnya klik submit (Lipinski, 2004).

Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan dalam penelitian adalah enzim aldose reductase dari penelitian Suhadi (2019) yang didapatkan melalui online pada website <https://www.rcsb.org> dengan format *.pdb. Molekul air dan ligan pada reseptor dihilangkan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio di save dengan format *.pdb. Selanjutnya, reseptor ditambahkan ion hidrogen (Polar Only) dan dilakukan perhitungan muatan Gasteiger di save dengan format *.pdbqt. Kemudian pemisahan ligan pada reseptor juga memiliki mekanisme yang sama dengan pemisahan reseptor terhadap molekul air dan ligan. Validasi ligan natif atau ligan asli yang menempel pada reseptor adalah untuk mencari konformasi 3D ligan natif terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran gridbox dari binding site pocket dalam satuan angstrom (vina) atau number of point (Autodock). Konformasi docking yang dihasilkan disejajarkan dengan konformasi ligan natif hasil

pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *root mean square deviation* (RMSD).

Preparasi Ligan

Senyawa ligan yang digunakan pada penelitian yaitu senyawa aktif dari ekstrak kayu manis padang yang diidentifikasi oleh Anggriawan (2015) sebanyak 13 senyawa meliputi : *phenol, 4-methylphenol, phenol, 2-methoxy-(CAS)/Guaiacol, 1-Benzenediol(CAS)/Pyrocatechol, 1,4benzenediol(CAS)/ hydroquinone, 4-methylcatechol, 2,6-Dimethoxyphenol, 1,6-Anhydro-Beta-D-Glucopyranose, 4-methylphenol, 2-Methoxy-4-methylphenol, 3-Methoxy-pyrocatechol, phenol, 4-ethyl-2-methoxy-(CAS)/p-Ethylguaiacol, 4-ethenyl-methoxyphenol hydroquinone, 2-methoxyphenol, hydroquinone, 2-methoxy*. Selain itu senyawa aktif juga didapatkan dari penelitian Rahayu *et al.* (2022) sebanyak 8 senyawa yaitu *3,4-dihydrocoumarin, (E)-cinnamaldehyde, cinnamyl alcohol, coumarin, kaempferol, linalool, procyanidin dimer, dan procyanidin trimer*. Struktur ligan tersebut didapatkan melalui online pada website Pubchem memiliki bentuk struktur 2D dengan format *.sdf. Selanjutnya struktur diubah dalam bentuk 3D dengan menggunakan Marvin Sketch dengan format *.pdb. Kemudian dioptimasi dengan menambahkan ion hidrogen dengan format *.pdbqt menggunakan AutoDock Tools 1.5.6.

Proses Penambatan Moleculer

Penambatan moleculer proses Grid dan validasi parameter penambatan dilakukan dengan ADT 1.5.6, penambatan moleculer dilakukan dengan AutoDock Vina (Scripps Research Institute, USA). Selanjutnya, diatur

center gridbox dengan ukurannya dalam Å, sehingga luas box melingkupi keseluruhan struktur ligan dan didapatkan sebuah parameter yang tervalidasi. Setelah itu, dibuat pengaturan parameter dalam Notepad dengan rincian *receptor, ligand, cpu, center xyz, size xyz* dan *exhaustiveness*. Kemudian diletakkan pada drive C:\Vina dan diisikan file conf.txt. Selanjutnya lakukan perintah penambatan menggunakan perintah melalui jendela CMD, panggil Vina.exe lalu ketik perintah "C:\vina --config conf.txt --log log.txt", kemudian tekan enter dan tunggu proses sampai selesai. Hasilnya akan menampilkan hasil energi bebas Gibbs (ΔG), *Root mean square deviation* (RMSD) dan output penambatan.

Visualisasi Interaksi Ligan dengan Reseptor

Visualisasi hasil docking interaksi antara ligan dengan reseptor dalam bentuk 2D dan 3D menggunakan Biovia Discovery. Visualisasi dengan melihat residu-residu asam amino yang dihasilkan.

Analisis

Hasil docking tersebut dianalisis untuk mengetahui nilai energi ikatan bebas Gibbs (ΔG), ikatan hidrogen. Nilai RMSD, residu yang berikatan dan konstanta inhibisinya (K_i) dan visualisasi interaksi ligan dan reseptor. Adapun analisis tambahan yaitu Pass Online dan aturan Lipinski (*Rule of Five*).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Analisis Aturan Lipinski

Lipinski Rule of Five digunakan untuk membantu melihat tingkat absorpsi atau permeabilitas terhadap lipid bilayer yang terdapat di dalam tubuh manusia.

Tabel 1. Hasil analisis aturan Lipinski senyawa ekstrak kayu manis padang

No	Ligan	A	B	C	D	E
1	Ligan Validasi	407	0,242690	0	6	86,377014
2	<i>Phenol</i>	94	1,392200	1	1	28,106796
3	<i>Phenol-2-Methoxy</i>	124	1,400800	1	2	34,658794
4	<i>P-Ethylguaichol</i>	152	1,963200	1	2	44,036793
5	<i>P-Cresol</i>	108	1,700620	1	1	32,843796
6	<i>Levogluconan</i>	162	-2,175800	3	5	32,633389
7	<i>4-Methyl-Catechol</i>	110	1,097800	2	2	29,771597
8	<i>4-Ethenyl-2-Methoxyphenol</i>	150	2,043800	1	2	44,749794
9	<i>3-Metoxi-Pyrocatechol</i>	140	1,106400	2	3	36,323597
10	<i>2-Methoxy-Hydroquinone</i>	140	1,106400	2	3	36,323593
11	<i>2,6-Dimethoxyphenol</i>	150	2,043800	1	2	44,749794
12	<i>2-Methoxy-Methylphenol</i>	138	1,709220	1	2	39,395794
13	<i>1,4-Benzenediol</i>	152	1,963200	1	2	44,036793
14	<i>1,2-Benzenediol</i>	110	1,097800	2	2	29,771597
15	<i>3,4-Dihydrocoumarin</i>	148	1,538200	0	2	40,397995
16	<i>(E)-Cinnamaldehyde</i>	131	1,898700	0	1	41,539997
17	<i>Cinnamyl alcohol</i>	134	1,692100	1	1	42,561794
18	<i>Coumarin</i>	146	1,618800	0	2	41,110996
19	<i>Kaempferol</i>	286	2,305299	4	6	72,385681
20	<i>Linalool</i>	154	2,669800	1	1	49,485786
21	<i>Procyanidin dimer</i>	578	2,995002	10	12	143,385010
22	<i>Procyanidin trimer</i>	866	4,991503	15	18	214,036301

Keterangan :

A = Massa atom relatif <500 Da;

B = Log P <5;

C = Donor Ikatan H <5;

D = Akseptor Ikatan <10;

E = Molar Refraktifitas 40-130;

Bold : memenuhi kelima aturan

Dapat dilihat pada Tabel 1 beberapa senyawa yang memenuhi kelima aturan Lipinski diantaranya *p-ethylguaiaichol*; *4-ethenyl-methoxyphenol*; *2,6-dimethoxyphenol*; *1,4-benzenediol*; *3,4-dihydrocoumarin*; *(E)-cinnamaldehyde*; *cinnamyl alcohol*; *coumarin*; *kaempferol*; dan *linalool*. Kemudian ada beberapa senyawa yang memenuhi empat aturan tersebut kecuali molar refraktifitas diantaranya *phenol*, *phenol-2-methoxy*, *p-cresol*, *4-methyl-catechol*, *3-metoxi-pyrocatechol*, *2-methoxy-hydroquinone*, *2-methoxy-methylphenol* dan *1,2-benzenediol*. Serta ada yang hanya memenuhi tiga aturan kecuali nilai log P dan molar refraktifitas yaitu *levogluconan*. Empat kriteria *rule of five* (RO5) yang dapat menentukan suatu molekul senyawa akan aktif secara oral yaitu berat molekul < 500Da, nilai log P, H-donor <5 dan H-akseptor <10. Ketika senyawa tidak memenuhi keempat kriteria tersebut maka kemungkinan senyawa tersebut tidak aktif secara oral (Lipinski, 2004). Maka dari itu, hanya senyawa *levogluconan* yang kemungkinan tidak aktif secara oral karena memiliki nilai log P terlalu kecil

(negatif). Ketika nilai log P terlalu kecil (negatif) tidak disarankan karena jika terlalu hidrofilik obat tidak akan dapat menembus *lipid bilayer* (Lipinski *et al.* 2001).

Pada penelitian Bahi *et al.* (2020) semua senyawa uji memiliki peluang menjadi obat oral, meskipun ada senyawa yang tidak memenuhi satu persyaratan. Namun, hal ini dapat ditoleransi karena senyawa tersebut hanya tidak memenuhi satu aturan, tetapi perlu adanya modifikasi struktur untuk memperbaiki sifat fisikokimia tersebut. Menurut aturan Lipinski, secara umum suatu obat dapat diberikan secara oral jika tidak memenuhi lebih dari satu kriteria (Lipinski *et al.* 1997).

Hasil Identifikasi Struktur Reseptor

Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini merupakan enzim aldose reductase yang berbentuk struktur 3D memiliki kode 2HV5 yang diunduh pada website <http://www.rcsb.org> dengan format *.pdb (Gambar 1). Enzim ini adalah hasil kristalisasi oleh (Steuber *et al.* 2006). Terdiri dari rantai

polipeptida tunggal dengan 316 asam amino (Howard *et al.* 2004). Struktur terlipat menjadi (β/α) 8 TIM-barrel dengan situs aktif terletak di terminal-C wilayah enzim (Steuber *et al.* 2007).

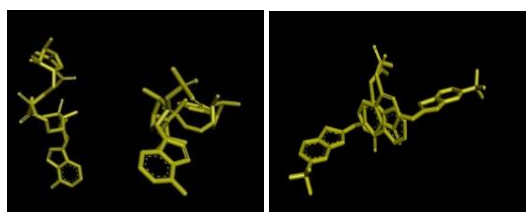


Gambar 1. Struktur enzim *aldose reductase*

Struktur kristal *aldose reductase* kofaktor NADP⁺ (abu) dan ligan terikat IDD 594 (abu) dari Protein Data Bank dengan ID PDB 1US0 (Howard *et al.* 2004). Bagian α -heliks ditunjukkan dalam warna orange, merah, biru tua, biru muda, hijau tua dan hijau muda. β -sheets ditunjukkan dalam warna kuning.

Hasil Identifikasi Struktur Ligan

Ligan 1 dan 2 didapatkan menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio* dengan proses pemisahan dari reseptornya. Validasi ligan yang didapatkan digunakan untuk menentukan ligan yang lebih baik dalam penelitian ini, proses validasi ini menggunakan aplikasi *AutoDock Vina*. Proses ini menggunakan parameter grid box, validasi dikatakan berhasil jika parameter grid box yang di desain dapat menambatkan ligan validasi ke posisi semula (Fitrilia *et al.*, 2020). Output atau hasil dari proses validasi adalah nilai RMSD (*Root Mean Squared Deviation*), ligan 1 memiliki nilai RMSD sebesar 3,030 Å, sedangkan ligan 2 memiliki nilai RMSD sebesar 0,862 Å.



Gambar 2. Hasil validasi ligan 1 (kiri) dan validasi ligan 2 (kanan)

Dapat dilihat pada Gambar 2 bahwa ligan 1 memiliki nilai RMSD 3,030 Å dan posisi ligan asli jaraknya berjauhan serta tidak tumpang tindih, sedangkan ligan 2 pada gambar 2b memiliki nilai RMSD 0,862Å dan posisi ligan asli

saling tumpang tindih. Menurut Baber *et al.* (2009) yaitu masih dapat diterima dengan nilai kurang dari 2,0 Å yang umumnya akan dianggap sebagai keberhasilan dalam penambatan. Ligan validasi yang digunakan dalam proses penambatan molekuler ini yaitu ligan 2 karena memiliki nilai RMSD yang lebih kecil dan posisi ligan asli yang saling tumpang tindih.

Analisis dan Visualisasi Hasil Penambatan Molekul

Proses penambatan molekuler antara 13 ligan uji dari senyawa aktif kayu manis padang dengan reseptor yaitu enzim *aldose reductase* menggunakan aplikasi *AutoDock*. Proses penambatan molekuler ini membutuhkan waktu sekitar 2-60 menit sesuai spesifikasi komputer yang digunakan dan sesuai ligan yang ditambatkan. Semakin kompleks ligan yang ditambatkan maka semakin membutuhkan waktu yang lebih lama. Output atau hasil dari penambatan molekuler ini adalah afinitas ikatan (ΔG), nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan interaksi ligan dengan reseptor.

Nilai energi ikatan bebas Gibbs pada *molecular docking* ligan uji dari senyawa ekstrak kayu manis padang memiliki rentang nilai dari -5,7 kkal/mol sampai -10,9 kkal/mol (Tabel 2) sedangkan nilai energi ikatan bebas Gibbs pada ligan validasi sebesar -11,4 kkal/mol. Dapat dilihat bahwa 21 ligan uji dari kayu manis padang memiliki nilai energi bebas negatif, sehingga 21 ligan uji tersebut memiliki potensi berinteraksi pada sisi aktif reseptor secara spontan. Jika energi bebas Gibbs berkurang selama reaksi berlangsung, maka reaksi cenderung mengubah reaktan ke produk. Jika energi bebas Gibbs bertambah, maka reaksi sebaliknya yang bersifat spontan (Atkins & Paula, 2006).

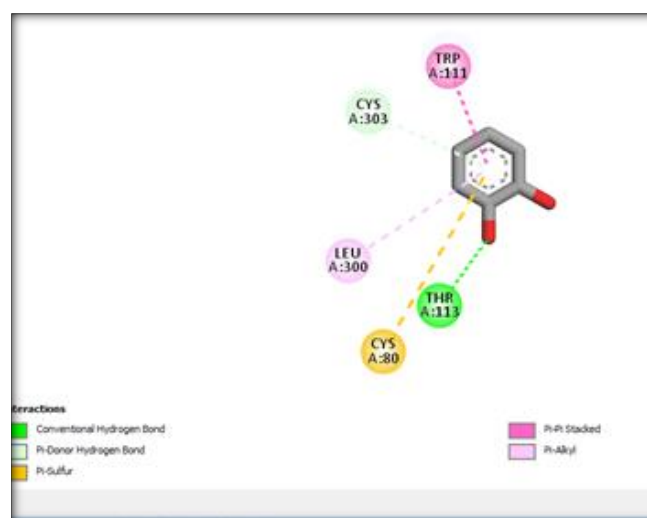
Tabel 2. Hasil Penambatan ligan senyawa kayu manis padang

No	Ligan	ΔG (Kkal/mol)	RMSD (\AA)
1	Ligan Validasi	-11,4	0,862
2	Phenol	-5,9	0,020
3	<i>2-Metohoxyphenol</i>	-6,2	1,272
4	1,2-Benzenediol	-6,2	0,092
5	<i>4-Ethenyl-2-Methoxy</i>	-6,9	11,258
6	<i>2-Metoxy-4-Methylphenol</i>	-6,4	11,670
7	<i>3-Methoxy-Pyrocatechol</i>	-6,2	1,685
8	<i>1,4-Benzenediol</i>	-6,8	10,591
9	4-Methyl-Catechol	-5,8	0,042
10	<i>2,6-Dimethoxyphenol</i>	-6,9	10,664
11	<i>2-Methoxyhydroquinone</i>	-6,2	11,033
12	<i>Levogluconan</i>	-5,7	1,984
13	<i>P-Ethylguaiachol</i>	-6,9	10,684
14	P-Cresol	-6,7	0,032
15	<i>3,4-Dihydrocoumarin</i>	-8,2	2,233
16	(E)-Cinnamaldehyde	-7,1	0,087
17	Cinnamyl alcohol	-7,2	0,088
18	<i>Coumarin</i>	-8,2	2,212
19	<i>Kaempferol</i>	-9,0	2,556
20	<i>Linalool</i>	-6,8	6,023
21	<i>Procyanidin dimer</i>	-9,9	3,225
22	<i>Procyanidin trimer</i>	-10,9	3,867

Selain energi bebas Gibbs ada nilai RMSD yang menjadi parameter dari hasil penambatan moleculer. Ligan validasi yang digunakan sebagai pembandingan terhadap ligan uji dari senyawa ekstrak kayu manis padang adalah ligan 2. Ligan tersebut digunakan karena memiliki nilai RMSD yang lebih rendah dibandingkan ligan 1. Nilai RMSD ligan 2 sebesar 0,862 \AA sedangkan ligan 1 sebesar 3,030 \AA . Ada beberapa senyawa aktif yang memiliki nilai RMSD lebih kecil dari ligan validasi diantaranya *phenol*, *1,2-benzenediol*, *4-methyl-catechol*, *p-cresol*, *(E)-cinnamaldehyde*, dan *cinnamyl alcohol*. Ligan uji yang memiliki nilai RMSD yang mendekati 0 maka ligan tersebut akan saling

tumpang tindih dengan reseptor. Ligan dan reseptor yang berinteraksi memiliki energi yang paling rendah sehingga menyebabkan molekul berada pada keadaan stabil (Arwansyah dan Hasrianti. 2014)

Interaksi residu asam amino adalah salah satu parameter selain energy bebas Gibbs dan nilai RMSD yang dapat dilihat pada Tabel 3 dan contoh interaksi ligan dan reseptor dapat dilihat pada Gambar 3. Pada Gambar 3 terlihat adanya interaksi Interaksi 1,2-benzenediol dan reseptor melalui ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik dari beberapa residu asam amino penyusun struktur ligan.



Gambar 3. Interaksi 1,2-benzenediol dan reseptor

Berdasarkan Tabel 3 interaksi residu asam amino ligan dengan senyawa ekstrak kayu manis padang memiliki dua ikatan yaitu ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Ikatan hidrogen merupakan ikatan antar molekul yang paling kuat namun lebih lemah dibandingkan ikatan ion dan ikatan kovalen, ikatan hidrogen juga adalah ikatan yang terbentuk karena adanya gaya tarik

menarik antara atom H dengan atom lain yang memiliki keelektronegatifan yang besar pada suatu molekul (Patrick, 2001). Maka dari itu ikatan hidrogen lebih kuat dibandingkan dengan ikatan hidrofobik. Interaksi antara ligan validasi dengan reseptor melalui ikatan hidrogen yang berada pada daerah residu asam amino yaitu THR¹¹³, TRP¹¹¹, HIS¹¹⁰, CYS³⁰³ dan PRO³¹.

Tabel 3. Interaksi ligan dengan reseptor

No	Ligan	Interaksi Residu Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
1	Ligan Validasi	THR¹¹³, TRP¹¹¹, HIS¹¹⁰, CYS³⁰³, PRO³¹⁰	TYR³⁰⁹, LEU³⁰⁰, VAL⁴⁷, TRP²⁰
2	Phenol	THR¹¹³, CYS³⁰³	TRP ¹¹¹
3	<i>2-Metohoxyphenol</i>	CYS³⁰³	ALA ²⁹⁹ , TYR³⁰⁹ , PHE ³¹¹ , LEU³⁰⁰ , PRO ³¹⁰ , TRP ¹¹¹
4	1,2-Benzenediol	CYS³⁰³, THR¹¹³	LEU³⁰⁰ , TRP ¹¹¹
5	<i>4-Ethenyl-2-Methoxy</i>	CYS³⁰³	PHE ¹²² , PHE ³¹¹ , TRP ¹¹¹ , TRP ⁷⁹ , LEU³⁰⁰ , ALA ²⁹⁹ , PRO ³¹⁰ , TYR³⁰⁹
6	<i>2-Metoxy-4-Methylphenol</i>	CYS³⁰³	PHE ¹²² , PHE ³¹¹ , TRP ¹¹¹ , LEU³⁰⁰ , ALA ²⁹⁹ , PRO ³¹⁰ , TYR³⁰⁹
7	<i>3-Methoxy-Pyrocatechol</i>	LYS ²¹ , TRP ²⁰ , THR ¹⁹ , SER ²¹⁰ , SER ²¹⁴	
8	<i>1,4-Benzenediol</i>	CYS³⁰³	PHE ¹²² , PHE ³¹¹ , TRP ¹¹¹ , TRP ⁷⁹ , LEU³⁰⁰ , ALA ²⁹⁹ , PRO ³¹⁰ , TYR³⁰⁹
9	4-Methyl-Catechol	CYS³⁰³, THR¹¹³	TRP ¹¹¹
10	<i>2,6-Dimethoxyphenol</i>	CYS³⁰³, THR¹¹³	PHE ¹²² , PHE ³¹¹ , TRP ¹¹¹ , TRP ⁷⁹ , LEU³⁰⁰ , ALA ²⁹⁹ , PRO ³¹⁰ , TYR³⁰⁹
11	<i>2-Methoxyhydroquinone</i>	GLN ¹⁸³ , LYS ¹⁷⁷ , TYR ⁴⁸ , SER ²¹⁰	TYR³⁰⁹, TRP²⁰, CYS²⁹⁸
12	<i>Levoglucofan</i>	ILE ²⁶⁰ , LYS ²¹ , TRP ²⁰ , SER ²¹⁰	
13	<i>P-Ethylguaiaichol</i>	CYS³⁰³	PHE ¹²² , PHE ³¹¹ , TRP ¹¹¹ , TRP ⁷⁹ , ALA ²⁹⁹ , PRO ³¹⁰ , TYR³⁰⁹
14	P-Cresol	CYS³⁰³	PHE ¹²² , TRP ¹¹¹
15	3,4-Dihydrocoumarin	CYS³⁰³	TRP ¹¹¹
16	(E)-Cinnamaldehyde	CYS³⁰³, TRP¹¹¹	
17	<i>Cinnamyl alcohol</i>	CYS³⁰³, TRP¹¹¹	
18	<i>Coumarin</i>	CYS³⁰³, LEU³⁰⁰	TRP ¹¹¹ , ALA ²⁹⁹ , CYS ⁸⁰
19	<i>Kaempferol</i>	THR¹¹³, CYS⁸⁰, VAL⁴⁷	TRP ¹¹¹ , CYS ³⁰³ , LEU³⁰⁰ , TRP ⁷⁹
20	<i>Linalool</i>	TRP¹¹¹, HIS¹¹⁰	PHE ¹²² , PHE ¹¹⁵ , LEU³⁰⁰ , CYS ³⁰³ , CYS ⁸⁰ , TRP ⁷⁹ , TRP ²⁰ , TYR ⁴⁸
21	<i>Procyanidin dimer</i>	TRP ²⁰	PHE ¹²² , LEU ¹²⁴
22	<i>Procyanidin trimer</i>	TRP ²⁰ , PHE ¹²¹ , PHE ¹²² , GLU ¹²⁰ , GLN ⁴⁹ , LYS ²¹	VAL⁴⁷

Keterangan : Residu asam amino yang dicetak tebal adalah asam amino yang memiliki kesamaan dengan ligan validasi

Selain ikatan hidrogen ada juga ikatan hidrofobik pada interaksi ligan dengan reseptor. Interaksi hidrofobik adalah interaksi memiliki sifat menghindari lingkungan cair dan lebih berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi

dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya (Lins & Brasseur 1995). Ligan validasi juga berinteraksi dengan reseptor melalui interaksi hidrofobik pada residu asam amino yaitu TYR³⁰⁹, LEU³⁰⁰, VAL⁴⁷, TRP²⁰.

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa hampir semua ligan uji dari senyawa aktif ekstrak kayu manis padang memiliki interaksi dengan residu asam amino yang sama dengan ligan validasi kecuali *3-methoxy-pyrocatechol*, *levoglucosan*, dan *Procyanidin dimer*.

Berdasarkan hasil semua analisis senyawa aktif ekstrak kayu manis padang memiliki potensi sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase*. Semua ligan uji memiliki energi bebas Gibbs negatif yang artinya dapat berpotensi berinteraksi pada sisi aktif reseptor secara spontan. Ligan uji yang memiliki nilai RMSD yang lebih rendah dibandingkan ligan validasi hanya empat ligan uji yang ada pada Tabel 2. Hampir semua ligan uji memiliki kesamaan interaksi residu asam amino dengan ligan validasi kecuali *3-methoxy-pyrocatechol* dan *levoglucosan*.

Berdasarkan hasil *docking diatas*, dapat dipilih enam ligan uji yang berpotensi sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase* diantaranya *phenol*; *1,2-benzenediol*; *4-methyl-catechol*; *p-cresol*; *(E)-Cinnamaldehyde*; dan *Cinnamyl alcohol*. penelitian Anggriawan *et al.* (2015) meneliti bahwa *1,2-benzenediol*; *4-methyl-catechol* memiliki konsentrasi tinggi pada ekstrak kaytu manis padang dan mampu menghambat kerja enzim α -glukosidase. Senyawaan fenolik lainnya seperti *2-Methoxyphenol* dan *1,4-Benzenediol* juga memiliki kemampuan serupa dalam potensinya sebagai antidiabetes. Senyawaan phenol juga telah diteliti oleh Demir *et al.* (2019) dan mampu menghambat kerja enzim α -amilase, *aldose reductase*, dan α -glukosidase. Senyawa *Cinnamaldehyde* dan *Cinnamyl alcohol* yang khas ekstrak kayu manis juga memiliki kemampuan inhibisi enzim *aldose reductase*. Hal ini diperkuat dari penelitian Zhu *et al.* (2017) yang menemukan bahwa pemberian pakan yang dicampur *Cinnamaldehyde* terbukti mampu meningkatkan homeostasis glukosa dan lipid pada hewan diabetes.

Berdasarkan penelitian secara *moleculer docking* senyawa aktif ekstrak kayu manis padang berpotensi sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase*, dan dapat dilakukan penelitian dengan metode lain seperti *In Vitro* dan *In Vivo* menggunakan senyawa aktif ekstrak kayu manis padang sebagai *inhibitor* enzim *aldose reductase*.

4. KESIMPULAN

Analisis Lipinski didapatkan dari 21 senyawa ekstrak kayu manis padang, sebanyak 10 senyawa memenuhi kelima aturan Lipinski. Hasil *moleculer docking* menunjukkan seluruh senyawa ekstrak kayu manis padang memiliki energi ikatan negatif sehingga memiliki potensi berinteraksi pada sisi aktif reseptor secara

spontan. Berdasarkan energi Gibbs ligan, terdapat enam ligan yang memiliki RMSD lebih rendah dari validasi sehingga interaksinya lebih kuat. Hampir semua ligan uji dari senyawa aktif ekstrak kayu manis padang memiliki interaksi dengan residu asam amino yang sama dengan ligan validasi kecuali *3-methoxy-pyrocatechol*, *levoglucosan*, dan *Procyanidin dimer*. Keenam senyawa yang paling berpotensi mampu menghambat enzim *aldose reductase* adalah *phenol*; *1,2-benzenediol*; *4-methyl-catechol*; *p-cresol*; *(E)-cinnamaldehyde*; dan *cinnamyl alcohol*. Interaksi hidrogen antara ligan dan reseptor enzim *aldose reductase* banyak terjadi pada residu asam amino CYS³⁰³ dan THR¹¹³, sedangkan interaksi hidrofobik banyak terjadi pada residu asam amino LEU³⁰⁰ dan TYR³⁰⁹.

DAFTAR PUSTAKA

- Alusinsing, G., Bodhi, W., dan Sudewi, S. (2014). Uji Efektivitas Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus) yang Diinduksi Sukrosa. *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(3), 2302–2493.
- Anggriawan, B. Made., Roswiem, P. Anna., dan Nurcholis, Waras. (2015). Potensi Ekstrak Air dan Etanol Kulit Batang Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Aktivitas Enzim A-Glukosidase. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 23 (2) : 091-10
- Arwansyah, dan Hasrianti. 2014. Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analoginya sebagai Selective Androgen Reseptor Modulator (SARMS) pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2):60-75.
- Atkins, P. And Paula J.D. (2006). *Atkins' Physical Chemistry 8th Edition*. Oxford: Oxford University Press.
- Baber, J.C., David C.T., Jason B. C., and Chirstine H. (2009). Gard: A Generally Applicable Replacement For Rmsd. *Journal Chem Info* 49, 1889 -1900.
- Bahi, R.R.R., Herowati, R., dan Harmastuti, N. (2020). Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Blum.F.) Nees) Sebagai Antihiperqlikemia Serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia* 17, 466 – 47.
- Demir, Y., Durmaz, L., Taslimi, P., and Gilcin I. (2019). Antidiabetic Properties of Dietary

- Phenolic Compounds: Inhibition effects on α -amilase, aldose reductase, and α -glukosidase. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 66(5):781-786.
- Fitrilia, T., Kurniawan, M., F., Kurniawati, F., R., and Setiawan, T. 2020. The Potential of Butterfly Pea Flower Methanol Extract as an Antioxidant by In Silico. *Indonesian Journal of Applied Research*, 1(3), 163-169.
- Hongxiang, H., Tang, G., And Liang, W.G.V. (2009). Chinese Medicine: Hypoglycemic Herbs and Their Action Mechanisms. *Biomed Central* 4 (11): 1-11.
- Howard, E. R., Sanishvili, R., Cachau, R. E., Mitschler, A., Chevrier, B., Barth, P., Lamour, V., Van Zandt, M., Sibley, E., Bon, C., Moras, D., Schneider, T.R., Joachimiak, A. And Podjarny, A. (2004). Ultrahigh Resolution Drug Design I: Details Of Interactions In Human Aldose Reductase-Inhibitor Complex At 0.66 Å. *Proteins: Struct. Funct. Genet* 55, 792-804.
- Kato, A., H. Yasuko., H. Goto., J. Hollinshead., R. J. Nash., And I. Adachi. (2009). Inhibitory Effect Of Rhetsinine isolated From *Evodia Rutaecarpa* On Aldose Reductase Activity. *Phytomedicine* 16:258-261.
- Lins L and Brasseur R. (1995). The Hydrofobic Effect In Protein Folding. *Faseb J* 9: 535-340.
- Lipinski, C.A. (2004). Lead-And Drug-Like Compound: The Rule Of Five Revolution. *Article In Drug Discovery Today Technologies* 1(4): 337-41.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, F.J. (1997). Experimental and Computational Approaches To Estimate Solubility and Permeability In Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 23, 3-25.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. (2001). Experimental and Computational Approaches To Estimate Solubility and Permeability In Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev* 46, 3-26.
- Moreira, R., Soldera, A., Cury, B., Meireles, C., and Kupfer, R. (2015). Is Cognitive Impairment Associated With The Presence and Severity Of Peripheral Neuropathy In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed Central*. DOI 10.1186/S13098-015-0045
- Patrick, G. (2001). *Instant Notes In Medicinal Chemistry*. BIOS Scientific Publisher, Oxford.
- Rahayu, D., U., C., Hakim, R., A., Mawarni, S., A., Satriani, A. R. (2022) Indonesian Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*): Extraction, Flavonoid Content, Antioxidant Activity, and Stability in the Presence of Ascorbic Acid. *Cosmetics* 9(57), 1-15.
- Setiawan, T. (2015). Studi Molecular Docking Ekstrak Kurkuminoid Asal Wonogiri Sebagai Inhibitor enzim dna Topoisomerase Ii [Tesis]. Departemen Biokimia, Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Sjahrir, S. (2006). *Diabetic Neuropathy: The Pathoneurobiology And Treatment Update*. Medan: USU Press. Hal 1-47
- Steuber, H., Zentgraf, M., Gerlach, C., Sotriffer, C.A., Heine, A., And Klebe G. (2006). Expect The Unexpected Or Caveat For Drug Designers: Multiple Structure Determinations Using Aldose Reductase Crystals Treated Under Varying Soaking and Co-Crystallisation Conditions. *J. Mol. Biol.* 363, 174-187
- Steuber, H., Heine, A., and Klebe G. (2007). Structural And Thermodynamic Study On Aldose Reductase: Nitro-Substituted Inhibitor With Strong Enthalpic Binding Contribution. *J. Mol. Biol.* 368, 618-638.
- Suhadi, A., Rizalullah., dan Feriyani. (2019). Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan* 6(2), 45-65.
- Zhu, R., Liu, H., Liu, C., Wang, L., Ma, R., Chen, B., Li, L., Niu, M.M.F., Zhang, D., and Gao, S. (2017). Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological Reserch* 122, 78-89.