

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF DARI KULIT AKAR MURBEI (*Morus sp.*) TERHADAP RESEPTOR TNF- α

Muhammad Aswad¹, Lisa Christine², Nursamsiar², Besse Hardianti²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Makassar, Indonesia

Kata Kunci :

Docking, *Morus*, TNF- α , reseptor, interaksi

ABSTRAK

Tumor necrosis factor alfa (TNF)- α memiliki peranan penting dalam patogenesis beberapa penyakit inflamasi. Murbei dilaporkan memiliki efek penghambatan pada proses inflamasi. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa-senyawa bioaktif yang terdapat pada murbei terhadap reseptor TNF- α dengan metode simulasi *docking* molekuler. *Docking* dilakukan dengan menggunakan program *AutoDock 4.2*, dengan menambatkan senyawa pada sisi aktif reseptor TNF- α (PDB ID : 3EWJ) secara *in silico*. Hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa bioaktif dari kulit akar murbei dapat berinteraksi dengan sisi aktif. Interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa 86 dengan energi bebas ikatan -13,03 12kkal/mol, yang berinteraksi dengan residu asam amino yang penting pada reseptor TNF- α dan memiliki ikatan hidrogen yang sama pada Leu348, Glu406 dan Gly349 dengan menggunakan pembandingan (1S, 3R, 6S)-4-oxo-6{4-[2-phenylquinolon-4-yl]methoxy}phenyl]-5-azaspiro [2.4]heptane-1-carboxylic acid sebagai ligan alami.

PENDAHULUAN

Tumor Necrosis Factor alfa (TNF)- α merupakan sitokin multifungsi penting yang mengatur peradangan, pertahanan inang, respon imun, dan apoptosis. Fungsi biologis utama TNF adalah untuk menginduksi peradangan melalui regulasi transkripsi gen, terutama melalui jalur sinyal NF- κ B dan AP-1, yang mengarah pada ekspresi sejumlah besar gen. TNF- α diakui sebagai mediator penting peradangan dan respon imun serta apoptosis. TNF- α juga memainkan peran penting dalam patogenesis beberapa penyakit inflamasi, termasuk rheumatoid arthritis dan penyakit radang usus. Fungsi penting TNF- α lainnya adalah induksi apoptosis, yang biasanya terjadi tanpa adanya sinyal bersamaan oleh NF- κ B (1).

Kulit akar murbei disebut *Sang-Bai-Pi* dalam bahasa Cina dan *Sōhakuhi* dalam bahasa Jepang pertama kali tercatat di Shennong Herbal. Kulit akar *Morus* digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok, telah digunakan dalam dosis 9-15 g dalam bentuk rebusan untuk pengobatan batuk, dahak kuning, bronkhitis, xerophthalmia, nefritis, penyakit paru, luka yang diiris, dan sebagainya. Kimura, *et.al* melaporkan efek penghambatan *Morus alba* pada metabolisme arakidonat pada platelet tikus (2). Ekstrak *Morus alba* menunjukkan efek penghambatan pada isoenzim siklooksigenase (COX). Total flavonoid *Morus alba* (400 mg/kg) jelas dapat menghambat pembengkakan telinga xilena dan permeabilitas kapiler akibat peradangan oleh asam asetat. Studi melaporkan bahwa ekstrak *Morus alba* menekan produksi oksida nitrat (NO), prostaglandin dalam E2 (PGE2), ekspresi mRNA COX-2 pada RAW 264.7 sel dan menghambat aktivasi *Nuclear Factor* kappa B (NF- κ B) (3).

Sejumlah besar senyawa anti-inflamasi ditemukan dari *Morus alba*. Morusin, oxydihydromorusin

(morusinol), kuwanon C, mulberrofuran A, kuwanon G (moracenin B atau albanin F), kuwanon H (moracenin A atau albanin G), sanggenon D, dan mulberrofuran G (albanol A), J, Q ditemukan mempengaruhi metabolisme arakidonat pada platelet tikus. Morusin, kuwanon C, sanggenon B, C, D, E, O menghambat aktivitas COX. Oxyresveratrol menghambat peningkatan stimulasi ekspresi nitrat oksida yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS). Mornigrol D dan norartocarpetin menunjukkan penghambatan pelepasan β -glukuronidase. Moracin C, D, O, P, R, artoindonesianin O, alabafuran A, mulberrofuran J, L, Y, kuwanon A, C, E, T, sanggenon F, sanggenol L dan morusin menunjukkan efek penghambatan pada produksi nitrat oksida. Kuwanon J 2,4,10'' - trimetil eter, kuwanon R menghambat aktivitas NF- κ B. Cudraflavone B menghambat ekspresi gen dan sekresi *Tumor Necrosis Factor* alfa (TNF)- α dengan menghalangi translokasi NF- κ B. Kuwanon E, kuwanon G dan norartocarpanon secara signifikan menghambat produksi IL-6 pada sel epitel paru (A549) dan produksi nitrat oksida pada makrofag paru-paru. Asam kafein dan asam coumaric menghambat produksi ekspresi PGE2 dan mRNA COX-2 pada RAW 264.7 sel. Moracin C, mulberrofuran Y, mulberrofuran H, kuwanon C, E, oxydihydromorusin, sorocel, dan sanggenon E, H menghambat sekresi translokasi nuklir TNF- α , IL-1 β dan NF- κ B pada makrofag yang dipicu oleh lipopolisakarida (LPS). Moracin M ditemukan sebagai inhibitor *phosphodiesterase-4* (PDE4) yang efektif (3).

Dalam upaya penelitian ini, 100 senyawa-senyawa bioaktif kulit akar Murbei sebagai penghambat aktivasi reseptor TNF- α dilakukan dengan menggunakan studi *docking* molekuler dimana interaksi antara reseptor protein dan ligan diprediksi dan dianalisis. Studi *docking* molekuler

Masuk 21-12-2019
Revisi 06-02-2020
Diterima 15-02-2020

Korespondensi

Muhammad Aswad
aswadfar@unhas.ac.id

Copyright

© 2020 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas
Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal
16-02-2020

DOI

10.20956/mff.v23i3.9399

Dapat Diakses Daring
Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



dilakukan untuk memprediksi afinitas pengikatan antara semua senyawa bioaktif kulit akar Murbei dengan TNF- α , yang menghasilkan konformer bioaktif dari keseluruhan dataset.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur molekul tiga dimensi (3D) TNF- α (PDB ID: 3EWJ) (Zhuyan, G., *et.al.* 2008) yang diperoleh dari database *online Protein Data Bank* (www.pdb.org), dan senyawa-senyawa bioaktif kulit akar Murbei (*Morus alba* Linn.) yang digunakan terdapat pada Tabel 1.

Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini berupa prosesor Intel Core™i5, hard disk 500 GB SATA, Monitor ASUS A43S 14.0 inch, Random Access Memory (RAM) DDR3 2 GB dengan IC Hynix, dan sistem operasi Windows 7 Home Basic

Perangkat lunak yang digunakan adalah Sistem operasi Windows® 7, Program yang digunakan adalah *Arguslab 4.1* (www.arguslab.com) digunakan untuk mengkonversikan format file **.hin** dari *HyperChem 8.7* ke format file **.pdb**, program paket *AutoDock 4.2* (<http://autodock.scripps.edu/>) digunakan untuk mempersiapkan struktur protein, struktur ligan, file parameter grid, file parameter *docking*, dan menstimulasi proses *docking* molekuler, program paket *AutoGrid 4.2* (The Scripps Research Institute) digunakan untuk mempersiapkan grid, program paket *ChemOffice 8.0* (<http://www.cambridgesoft.com/>) untuk menggambar struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) ligan (senyawa-senyawa bioaktif kulit akar Murbei (*Morus alba* (Linn.)), *Discover Studio Visualizer 4.5* digunakan untuk visualisasi, Program *HyperChem 8.7* (Hypercube Inc.) digunakan untuk optimasi geometri dan analisis sifat ligan (senyawa-senyawa bioaktif kulit akar Murbei).

Cara Kerja

Preparasi Reseptor TNF- α

Struktur tiga dimensi (3D) TNF- α (PDB ID: 3EWJ) sebagai reseptor ditampilkan pada paket program *Discover Studio Visualizer 4.5*, *Chain B* dipisahkan dari *Chain A* dengan cara dipilih *view, hierarchy*, lalu hilangkan *water, ligand groups* dan *Chain A* lalu disimpan dalam format file **.pdb**. Dengan menggunakan program *AutoDock Tools 4.2* struktur *Chain B* yang telah terpisah kemudian diberi atom hidrogen polar sedangkan muatan parsial tiap atom dihitung dengan menggunakan *compute gasteiger* yang terdapat pada menu edit di dalam paket program *Autodock Tools 4.2*, lalu disimpan dalam format file **.pdbq**. Kemudian pilih *grid, macromolecule, open*, dan *no lala* struktur *Chain B* disimpan dalam file berformat **.pdbqt**.

Preparasi Ligan

Persiapan ligan diawali dengan membuat struktur dua dimensi (2D) dengan menggunakan program *ChemDraw Ultra 8.0* dalam paket program *ChemOffice 8.0*, dilanjutkan dengan struktur tiga dimensi (3D) ligan yang dibuat menggunakan *Chem3D 8.0* pada paket program *ChemOffice 8.0* dan disimpan dalam format file **.mol**. Struktur tiga dimensi (3D) tersebut selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan program *HyperChem 8.7*. Pada optimasi geometri dilakukan perhitungan semi-empirikal dengan cara dipilih *setup, semi-empirical method, AM1, compute, geometry optimization, polak-ribiere, RMS gradient 0.001 kcal/(Å mol) or 30000 maximum cycles* di dalam paket program *HyperChem 8.7*.

Struktur ligan yang telah dioptimasi selanjutnya dianalisis sifat molekulnya lalu disimpan dalam format file **.hin**, kemudian dikonversi ke dalam format file **.pdb** dengan menggunakan paket program *ArgusLab 4.1* untuk selanjutnya digunakan pada paket program *Autodock Tools 4.2*. Dengan menggunakan paket program *Autodock Tools 4.2* senyawa ligan diberi *All hydrogen, Merge Non Polar* lalu dimasukkan *Kollman charges* yang terdapat pada menu *edit*, dan file tersebut disimpan dalam format **.pdbq**, dilanjutkan dengan *input torsion tree* lalu disimpan dalam format **.pdbqt**.

Validasi Metode Docking

Validasi dilakukan untuk membuktikan bahwa *Autodock 4.2* dapat digunakan untuk melakukan *docking* ligan terhadap reseptor TNF- α . Validasi dilakukan dengan melakukan *redocking* ligan asli ke dalam sisi aktif reseptornya. *Docking* dilakukan dengan kondisi *software default*, tidak ada perubahan *run* atau *grid*. Besar *grid box* adalah (40x40x40) Å dengan nilai koordinat kantung ikatan disesuaikan dengan data koordinatnya.

Simulasi Docking

Kantung ikatan pada TNF- α sebagai reseptor tempat ligan dapat terikat, ditentukan melalui *qsite finder*. *Grid* dibentuk dengan dimensi (40x40x40) Å agar dapat melingkupi seluruh residu asam amino yang berperan dalam ikatan ligan dengan reseptor TNF- α dan spasi 0,375 angstrom untuk menjaga akurasi perhitungan energi. *Grid* dibentuk di lokasi struktur senyawa yang terikat. Kemudian informasi mengenai reseptor, ligan dan dimensi *grid* disimpan dalam file berformat **.gpf**, peta potensial elektrostatik, peta *grid* *AutoGrid 4.2* hasil perhitungan disimpan dalam file berformat **.glg**. *Chain B* TNF- α sebagai reseptor ligan.

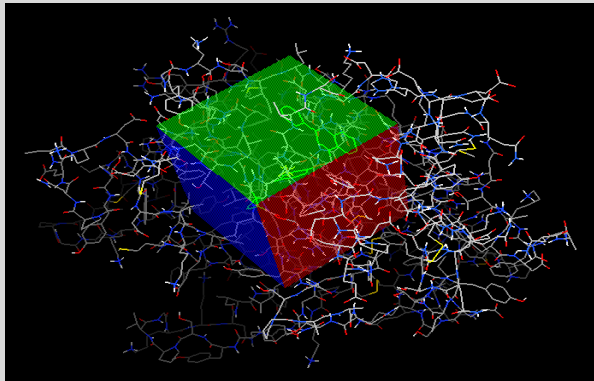
Dimensi *grid* sebesar (40x40x40) Å dibentuk menggunakan paket program *AutoGrid 4.2*. Dimensi (40x40x40) Å dipilih karena sudah mampu melingkupi residu-residu asam amino yang berperan dalam ikatan antara ligan dengan reseptor TNF- α . Proses *docking* terpisah untuk masing-masing dimensi *grid* dilakukan dengan *Lamarckian Algorithm* pada paket program *AutoDock 4.2*. Hasil proses *docking* kemudian disimpan dalam file berformat **.dlg**.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, digunakan struktur tiga dimensi (3D) reseptor TNF- α (PDB ID: 3EWJ) sebagai reseptor yang terdaftar di *Protein Data Bank* (PDB) memiliki data eksperimental sebagai berikut: metode difraksi X-Ray dengan resolusi 1.85 Å, dengan nama ligan asli (1S,3R,6S)-4-oxo-6-{4-[(2-phenylquinolin-4-yl)methoxy]phenyl} 5 azaspiro [2.4]heptane-1-carboxylic acid. Dengan menggunakan program *Autodock Tools 4.2* dilakukan penentuan *grid box* pada daerah yang diketahui sebagai sisi aktif dari protein. Penentuan *grid box* ini meliputi pengaturan letak parameter *box* dan penentuan besarnya *grid box* menggunakan *spacing* (angstrom). Pada (Gambar 1.) protein 3EWJ ini diperoleh hasil pengaturan *grid box* sebagai berikut: *center_x* = 48.607, *center_y* = 30.91 dan *center_z* = 43.381 dengan penentuan *spacing* (angstrom) sebesar 0.375 Å.

Ligan yang digunakan adalah senyawa-senyawa bioaktif kulit akar Murbei (*Morus alba* Linn.). Struktur masing-masing ligan disketsa menggunakan software *ChemOffice 8.0* dan dioptimasi geometri menggunakan software *HyperChem 8.7* dengan metode. Optimasi geometri struktur senyawa uji merupakan langkah pertama yang harus dilakukan pada preparasi ligan atau senyawa uji. Masing-masing senyawa uji dilakukan optimasi geometri agar diperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial rendah (4).

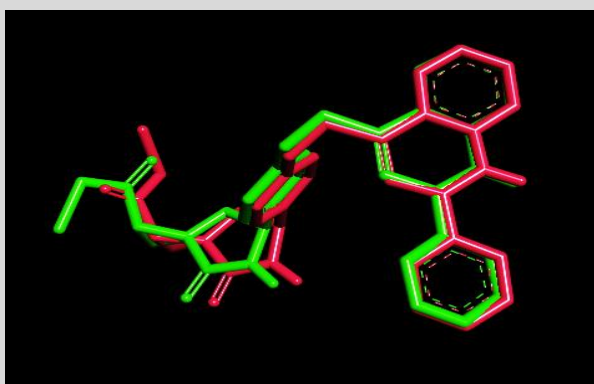
Validasi proses *docking* dilakukan menggunakan *Autodock* 4.2. Validasi dilakukan terhadap sisi aktif dari ligan asli, yaitu (1S,3R,6S)-4-oxo-6-{4-[(2-phenylquinolin-4-yl)methoxy]phenyl}5azaspiro[2.4]heptane-1-carboxylic acid pada hasil kristalografi. Validasi dilakukan pada kondisi tanpa molekul air, keberadaan air mencerminkan kondisi fisiologis tubuh. Secara teoritis, air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor (5).



Gambar 1. Preparasi protein menggunakan Autodock Tools 4.2

Pada proses validasi ini akan dibandingkan antara posisi ligan asli terhadap reseptor yang telah diuji secara eksperimental dengan posisi ligan yang sama (ligan *copy*) bila ligan *copy* tersebut di-*docking*-kan yakni pada koordinat $X=48,607 \text{ \AA}$, $Y=30,91 \text{ \AA}$, $Z=43,381 \text{ \AA}$. Dasar yang digunakan untuk memberikan penilaian adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh $< 2 \text{ \AA}$. Besarnya nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) menunjukkan keakuratan perhitungan dimana jika nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$ ini menunjukkan bahwa semakin kecil kesalahan dari hasil perhitungan sehingga dikatakan lebih akurat perhitungannya, sedangkan jika nilai RMSD $> 2 \text{ \AA}$ ini menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar (6).

Hasil *redocking* menunjukkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebesar $0,87 \text{ \AA}$, yang menunjukkan bahwa posisi atom-atom pada ligan dari hasil *redocking* (ligan *copy*) tidak berbeda terlalu jauh dengan posisi pada ligan hasil kristalografi (ligan asli) (Gambar 2). Hasil tersebut menunjukkan bahwa reseptor 3EWJ dapat digunakan untuk proses *docking* (7).



Gambar 2. Overlay posisi ligan asli dan ligan copy (Merah muda = ligan asli; Hijau tua = ligan copy)

Docking molekuler dilakukan terhadap seluruh ligan atau senyawa uji yang telah dioptimasi menggunakan *Autodock* 4.2 pada sisi aktif yang sama dengan yang digunakan pada proses *redocking* ligan asli. *Docking* molekuler pada ligan uji dilakukan dengan cara yang sama dengan proses validasi

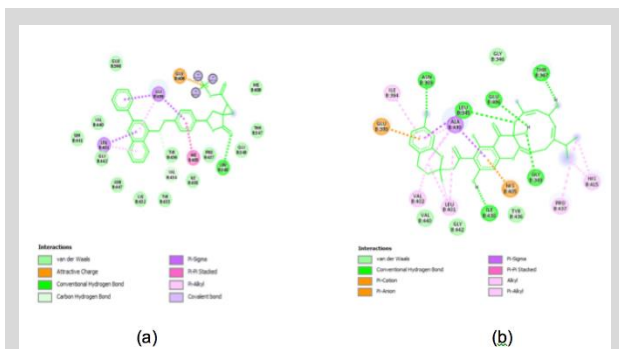
menggunakan ukuran dan posisi *grid box* yang sama. Semua *docking* dilakukan dengan menghilangkan molekul air karena keberadaan air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya (4).

Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas ligan terhadap reseptor adalah energi bebas ikatan (ΔG) dan residu asam amino. Afinitas ligan terhadap reseptor ditentukan oleh nilai ΔG . Semakin negatif nilai ΔG menunjukkan afinitas ligan yang semakin tinggi. Ligan uji dengan residu asam amino dan ikatan hidrogen yang mendekati ligan alami menunjukkan kemiripan jenis interaksi dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas (8).

Penelitian ini dilakukan pengulangan atau *running* sebanyak 10 kali dalam sekali *docking*, sehingga diperoleh 10 *pose* ligan dengan energi bebas ikatan yang berbeda-beda. Proses *running* yang berulang memberikan pengaruh pada nilai energi bebas ikatan. Dalam penelitian ini dipilih hasil *docking* pada peringkat 1 sampai 5 yang memiliki energi bebas ikatan yang paling rendah dan dibandingkan dengan asam amino yang ada pada senyawa uji dan ligan alami.

Berdasarkan hasil *docking* menunjukkan bahwa hampir semua senyawa uji dapat berinteraksi dengan reseptor TNF- α . Interaksi tersebut dapat dilihat dari nilai energi ikatan bebas yang nilainya rendah. Beberapa di antaranya tidak dapat berinteraksi karena nilai energi bebas ikatan yang besar. Energi bebas ikatan juga sebagai parameter sebuah kestabilan proses *docking*. Semakin negatif nilai energi bebas ikatan menunjukkan tingkat kestabilan yang baik antara ligan dan protein target sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat.

Pada (Tabel 1) terlihat bahwa senyawa yang memiliki energi ikatan paling rendah, yakni senyawa 86 dengan energi ikatan paling rendah, yaitu $-13,03 \text{ kkal/mol}$. Senyawa ini juga memiliki asam amino yang mirip dengan *key residue* atau rantai samping ligan asli, yaitu Leu348, Glu406, dan Gly349 dengan ikatan hidrogen yang mirip ligan asli (Gambar 3). Hasil yang diperoleh juga menunjukkan adanya ikatan hidrogen yang mempengaruhi kestabilan interaksi. Perpaduan antara ikatan-ikatan yang berinteraksi lemah seperti Van der Waals, dipole-dipole dan elektrostatik pada gugus non polar ligan dan gugus non polar protein target membentuk interaksi hidrofobik yang mampu menstabilkan interaksi ligan dan protein target dengan menurunkan nilai energi bebas ikatan. Pada (Tabel 1 dan Tabel 2), tabel hasil *docking* dan residu asam amino, tidak terlihat ada senyawa 21, 22, 28, 37, 38, 39, 42, 53, 60, 84, 90 dan 94. Hal itu menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut bernilai positif, sehingga tidak dapat berinteraksi dengan sisi aktif protein target.



Gambar 3. Tampilan 2D interaksi ligan alami (a) dan senyawa 86 dengan target

Tabel 1. Hasil docking.

No.	Senyawa	Energi Bebas Ikatan (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
1.	Ligan Alami	-15.11	Leu348, Leu395, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Met435, Tyr433, Tyr436, Tyr433, Ser441, Asp443, Ser441, Asn447, His444, Lys432
2.	Senyawa 1	-7.87	Thr347, Asp344, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Met345
3.	Senyawa 2	-11.51	Leu348, Gly349, Leu395, Glu398, Val402, Glu398, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, Asp443, His444, Asn447, Lys432, Glu406, Gly349, Tyr433
4.	Senyawa 3	-10.02	Leu348, Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Ala439, Met345, Ile438, Glu406
5.	Senyawa 4	-9.05	His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Pro437
6.	Senyawa 5	-9.06	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Val440, Val434, Gly349
7.	Senyawa 6	-9.63	His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Ala439, Pro437, Glu406
8.	Senyawa 7	-10.54	Leu348, Leu401, Lys397, Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Glu398
9.	Senyawa 8	-10.57	Ser386, Leu348, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432
10.	Senyawa 9	-10.66	His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Tyr433, Glu406, Pro437
11.	Senyawa 10	-10.23	Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Val4401, Ser441, Asp443, His444, Lys432, Val440, Ser441, Tyr436
12.	Senyawa 11	-10.91	His405, Leu401, Val434, His409, His415, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Glu406, Pro437
13.	Senyawa 12	-7.68	Thr347, Asp344, His405, Leu401, His405, Val434, Ala439, Tyr436
14.	Senyawa 13	-5.93	Val402, Glu398, Leu401, His405, Tyr436, Tyr433, Glu406
15.	Senyawa 14	-6.50	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436
16.	Senyawa 15	-10.65	Leu348, Gly349, Val402, Glu398, His405, Val434, Tyr436, Tyr433
17.	Senyawa 16	-11.30	Leu348, Gly349, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Met345, Ala439
18.	Senyawa 17	-9.22	His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, His444, Asn447
19.	Senyawa 18	-8.89	Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Lys432, Asn447
20.	Senyawa 19	-8.46	Thr347, Asp344, Ala351
21.	Senyawa 20	-9.67	His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Gly349, Glu406, Tyr433, Pro437, Gly346
22.	Senyawa 23	-8.44	Leu348, His405, Val434, His415, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432, Pro437, Glu406, Gly346
23.	Senyawa 24	-9.53	His405, Leu401, His405, Val434, His415, Gly349, Leu401, Ile438, Pro437, Gly346
24.	Senyawa 25	-4.44	Leu348, Gly349, Leu395, Glu398, Leu401, Lys397, Val402, Glu398, Val402, Thr403, Ala399, Thr403, Ala399, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441
25.	Senyawa 26	-7.44	Tyr390, Pro437
26.	Senyawa 27	-5.30	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433
27.	Senyawa 29	-9.69	Thr347, Asp344, Thr347, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, Val434, Glu406, His415, Pro437
28.	Senyawa 30	-10.55	Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432
29.	Senyawa 31	-7.56	Leu348, Ala439
30.	Senyawa 32	-7.40	Leu3481, His405, Val434, Ala439, Gly349
31.	Senyawa 33	-5.67	Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433
32.	Senyawa 34	-9.01	Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433
33.	Senyawa 35	-8.56	Thr347, Asp344, Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Glu406, Leu401, Tyr436, Met345
34.	Senyawa 36	-9.98	Leu348, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432
35.	Senyawa 39	-7.18	Ser386, Leu348, Leu395, Glu398, Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Ala439
36.	Senyawa 40	-7.06	Ser386, Leu348, Asn389, Leu395, Glu398, Val402, Glu398, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Gly346, Met345

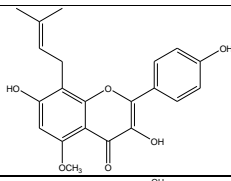
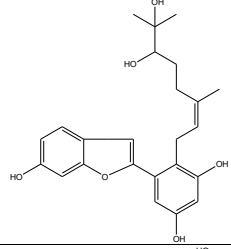
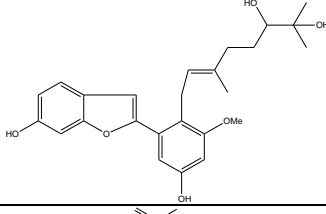
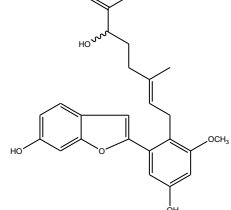
Tabel 1. Hasil docking (lanjutan)

No.	Senyawa	Energi Bebas Ikatan (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
37.	Senyawa 41	-7.37	Leu395, Glu398, Ala4391, Met345, Ala439, Pro437, Gly349
38.	Senyawa 43	-9.85	Leu348, Gly349, Val402, Glu398, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, His444, Asn447, Lys432, Gly346
39.	Senyawa 44	-11.09	Thr347, Asp344, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Gly442, Pro437, Met345
40.	Senyawa 45	-10.36	His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Leu401, Thr347, Met345
41.	Senyawa 46	-9.42	Thr347, Asp344, Leu348, Gly349, Val402, Glu398
42.	Senyawa 47	-8.34	Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Pro437
43.	Senyawa 48	-11.12	Gly349, Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Tyr436, Tyr433, Tyr4361, Asn447, Lys432
44.	Senyawa 49	-8.16	His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433
45.	Senyawa 50	-9.92	Thr347, Asp344, His405, Leu401, His405, Val434, Leu401, Tyr436, Met345
46.	Senyawa 51	-8.88	Leu348, Gly349, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Ile438
47.	Senyawa 52	-7.61	Gly349, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432,
48.	Senyawa 54	-9.91	Leu348, Gly349, Glu406, Val402, Ala439
49.	Senyawa 55	-10.46	His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432, Val440
50.	Senyawa 56	-9.92	His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Glu406
51.	Senyawa 57	-9.01	His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Gly346
52.	Senyawa 58	-10.92	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Pro437
53.	Senyawa 59	-10.61	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, His415, Tyr436, Tyr433, Val440, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432, Ile438
54.	Senyawa 61	-10.61	Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, Asn447, Lys432, Val440, Glu406
55.	Senyawa 62	-11.20	Leu348, Gly349, His405, Val434, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Val440, Asp443, Ser441, Asn447, Lys432, Gly349, Glu406, Val440
56.	Senyawa 63	-9.16	Gly349, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Val440, Asn447, Lys432, Glu406
57.	Senyawa 64	-10.00	Leu348, Gly349, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Ala439, Gly346, Val434
58.	Senyawa 65	-9.36	His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, Asp443, His444, Asn447, Lys432,
59.	Senyawa 66	-8.76	His405, Leu401, Val434, Tyr436, Thr347
60.	Senyawa 67	-12.56	His405, Val434, His409, His415, His444, Asn447, Lys432, Glu406, Pro437, Gly354
61.	Senyawa 68	-11.77	Leu348, Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Ala4391, Met34, Asn447
62.	Senyawa 69	-10.76	Thr347, Asp344, Leu348, Gly349, His405, Leu401, Val434, Met449, Tyr436, Tyr433, Ala439, Asn447, Lys432, Met345
63.	Senyawa 70	-7.87	His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Glu406, Pro437
64.	Senyawa 72	-9.29	Leu348, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, Val434, Glu406, Ala439, Tyr436
65.	Senyawa 73	-10.43	Leu348, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Val440, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432, Ile438, Pro437, Gly346
66.	Senyawa 74	-7.28	Thr347, Asp344, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Pro437, Glu406
67.	Senyawa 75	-8.94	Leu350, Gly349, Leu348, Glu406, Val402, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Ala439, Ile438, Pro437, His415, His409
68.	Senyawa 76	-8.36	His405, Leu401, Met449, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Glu406, Pro437
69.	Senyawa 77	-9.38	His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432, Val434, Glu406, Pro437
70.	Senyawa 78	-8.53	Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, His409, His415, Thr347
71.	Senyawa 79	-10.97	Leu348, Gly349, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Ile438, Asn447
72.	Senyawa 80	-9.31	Leu348, Thr347, Gly349, His409, Leu350, His415, Glu406, Tyr436, His405, Ile438, Asn447, Leu401, Val434, Val402, Ala439
73.	Senyawa 81	-5.29	Gly349, Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, His444, Asn447, Lys432
			Leu348, Gly349, His405, Leu401, Val434, Glu406

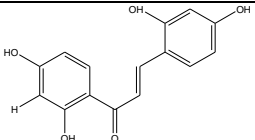
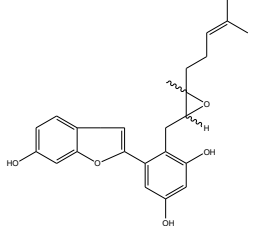
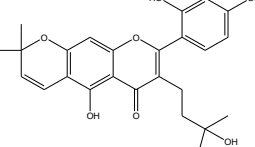
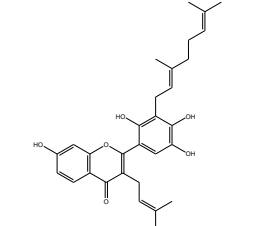
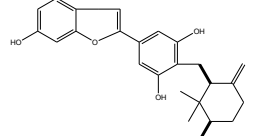
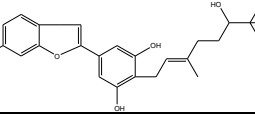
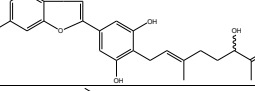
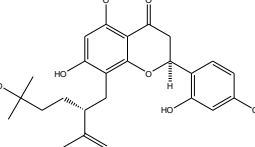
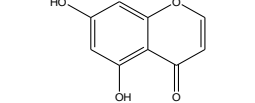
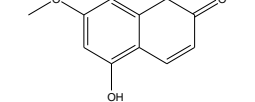
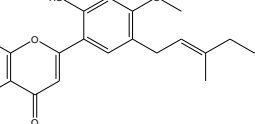
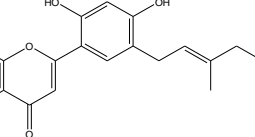
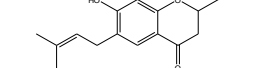
Tabel 1. Hasil docking (lanjutan)

No.	Senyawa	Energi Bebas Ikatan (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
74.	Senyawa 82	-11.40	His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, His444, Asn447, Lys432, Met345, Ala439
75.	Senyawa 83	-10.56	Gly349, His405, Leu401, Val434, Tyr436, Tyr433, Ala439, Asn447, Lys432, Glu406
76.	Senyawa 85	-7.56	Ala351, Glu406, Gly346
77.	Senyawa 86	-13.03	Leu348, Gly349, Asn389, Leu395, Glu398, Val402, His405, Leu401, His405, Val434, Ile438, Glu406, Thr347
78.	Senyawa 87	-5.35	Leu395, Glu398, Leu401, Lys397, Val402, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Lys432, Glu406
79.	Senyawa 88	-6.10	Leu395, Glu398, Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Val440, Asp443, Ser441, His444, Asn447, Tyr436, Glu398, Ser441
80.	Senyawa 89	-9.72	Leu348, Gly349, His405, Val434, Tyr436, Tyr433, His444, Asn447, Lys432
81.	Senyawa 91	-8.63	Gly349, Val402, Glu398, His405, Leu401, His405, Val434, Glu406, Tyr436, Tyr433, Asn447, Lys432
82.	Senyawa 92	-9.35	Val402, Glu398, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Thr347
83.	Senyawa 93	-11,64	Leu348, Gly349, His405, Leu401, Val434, Glu406, Val402, His444, Asn447, Lys432
84.	Senyawa 95	-8.50	Leu348, Gly349, Glu406, Ala439, Met345, Pro437
85.	Senyawa 96	-8.68	Gly349, His405, Leu401, His405, Val434, Gly346, Glu406
86.	Senyawa 97	-8.58	His409, His415, Leu350, Ala351, Met345, Thr347, Pro437, Ile438, Tyr433, Tyr436, Met435, Val436, Leu401, His405, Val402, Ala439, Glu406
87.	Senyawa 98	-7.68	Asn389
88.	Senyawa 99	-8.31	Gly349, His405, Val434, Glu406, Val402, Tyr436, Tyr433, Ile438
89.	Senyawa 100	-8.11	Ala351, Glu406

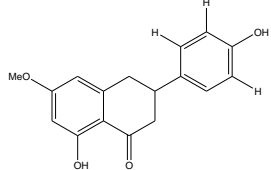
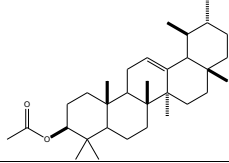
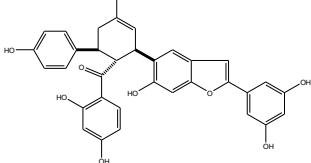
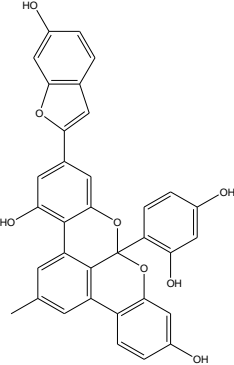
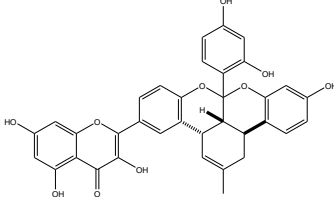
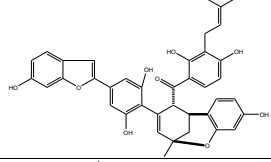
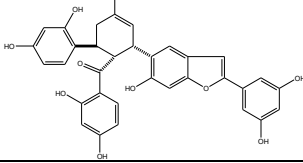
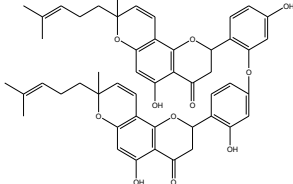
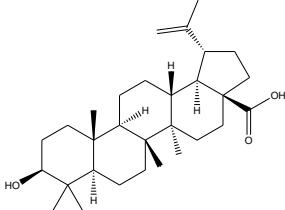
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
1.	Sophoflavenol	
2.	2'-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octen-1-yl)-3',5',6-trihydroxy-2-arylbenzofuran	
3.	2'-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octen-1-yl)-3'-methoxy-5',6-dihydroxy-2-arylbenzofuran	
4.	2'-(6-hydroxy-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-yl)-3'-methoxy-5',6-dihydroxy-2-arylbenzofuran	

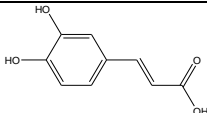
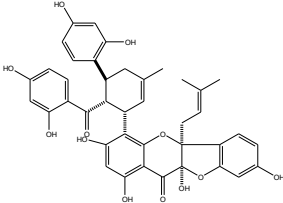
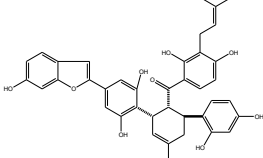
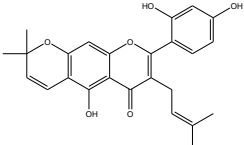
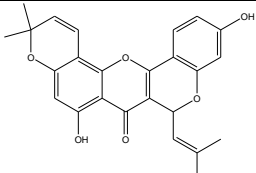
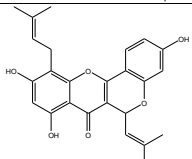
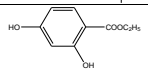
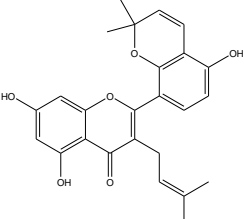
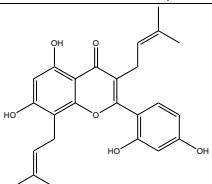
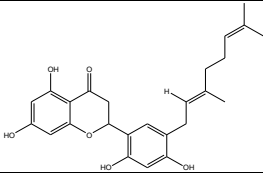
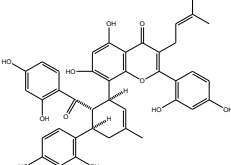
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
5.	2,4,2',4'-tetrahydroxychalcone	
6.	2'-[[3-methyl-3-(4-methyl-3-penten-1-yl)-2-oxiranyl]methyl]-3',5',6-trihydroxy-2-arylbenzofuran	
7.	2',4',5-trihydroxy-3-(γ,γ,γ-hydroxydimethyl)propyl-2'',2''-dimethylpyrano (5'',6'':6,7)-flavone	
8.	3'-geranyl-3-prenyl-2',4',5',7-tetrahydroxyflavone	
9.	4'-(6,6-dimethyl-5-hydroxyl-2-methylenecyclohexylmethyl)-3',5',6-trihydroxy-2-arylbenzofuran	
10.	4'-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octen-1-yl)-3',5',6'-trihydroxy-2-arylbenzofuran	
11.	4'-(6-hydroxy-3,7-di-methyl-2,7-octadien-1-yl)-3',5',6-trihydroxy-2-arylbenzofuran	
12.	Kurarinol	
13.	5,7-dihydroxychromone	
14.	5,7-dihydroxycoumarin-7-me ether	
15.	5'-geranyl-4'-methoxy-5,7,2'-trihydroxyflavone	
16.	5'-geranyl-5,7,2',4'-tetrahydroxyflavone	
17.	7,2',4',6'-tetrahydroxy-6-geranylflavonone	

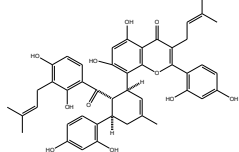
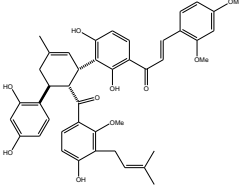
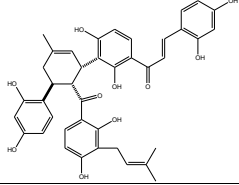
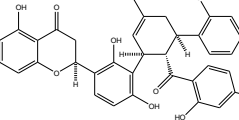
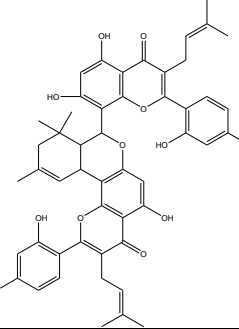
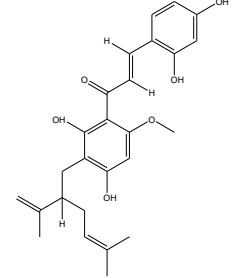
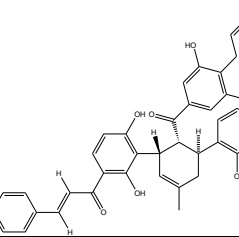
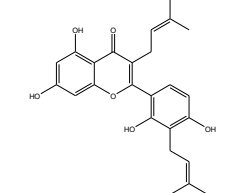
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
18.	7-methoxy-5,4'-dihydroxyflavanonol	
19.	α -Amyrin Acetate	
20.	Albafuran C	
21.	Albanol B	
22.	Australisine A	
23.	Australisine B	
24.	Australisine C	
25.	Australone B	
26.	Betulinic Acid	

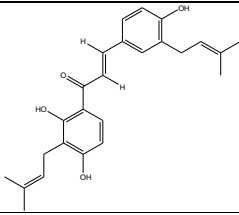
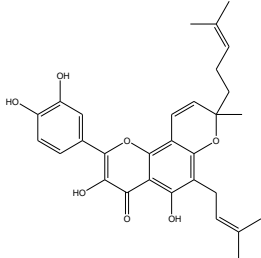
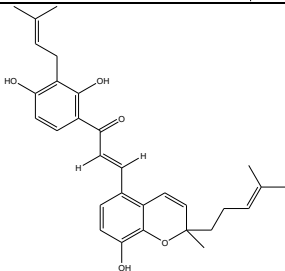
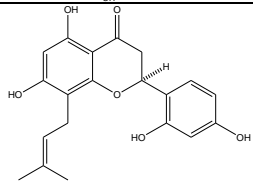
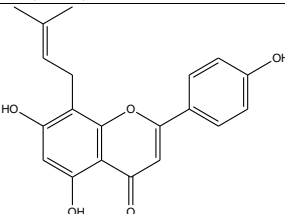
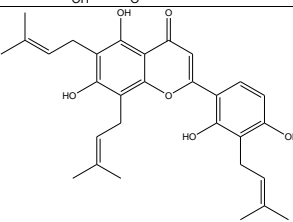
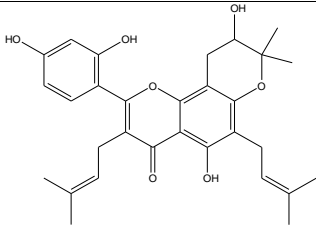
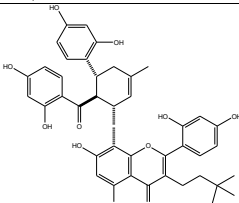
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
27.	Caffeic Acid	
28.	Cathayanon A	
29.	Chalcomoracin	
30.	Cudraflavone B	
31.	Cyclomorusin	
32.	Cyclomulberrin	
33.	Ethyl B-Resorcylate	
34.	Kuwanon A	
35.	Kuwanon C	
36.	Kuwanon E	
37.	Kuwanon G	

Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
38.	Kuwanon H	
39.	Kuwanon J 2,4,10-Trimethyl Ether	
40.	Kuwanon J	
41.	Kuwanon L	
42.	Kuwanon M	
43.	Kuraridin	
44.	Kuwanon R	
45.	Kuwanon T	

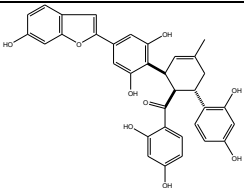
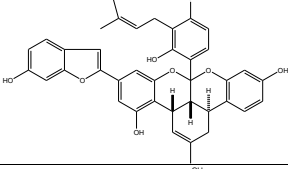
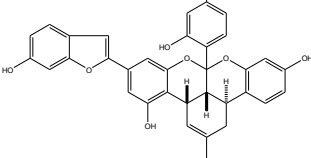
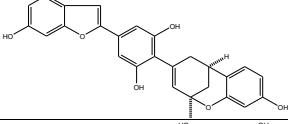
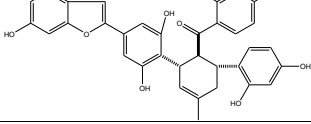
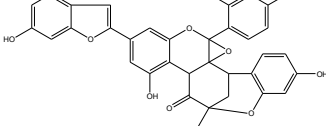
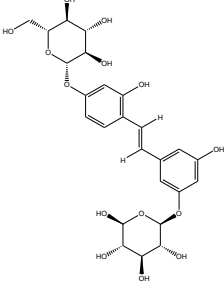
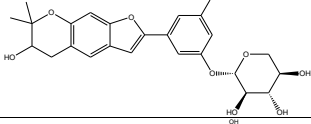
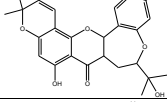
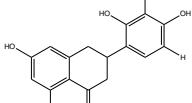
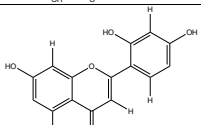
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
46.	Kanzonol C	
47.	Poinsettifolin A	
48.	Poinsettifolin B	
49.	Leachianone G	
50.	Licoflavone C	
51.	Dorsilurin A	
52.	Dorsilurin B	
53.	Moracenin D	

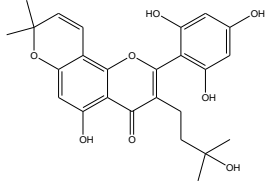
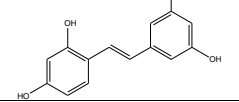
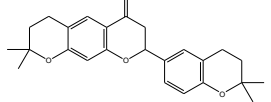
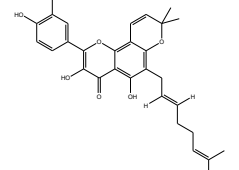
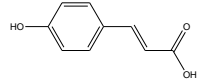
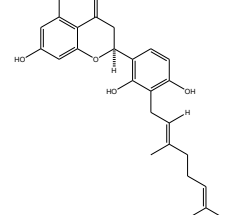
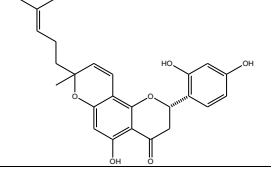
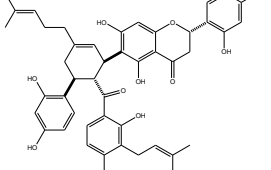
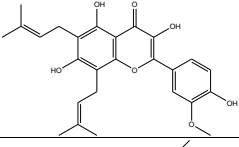
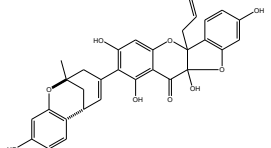
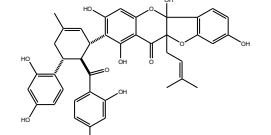
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
54.	Morachalcone A	
55.	Moracin D	
56.	Moracin E	
57.	Moracin M	
58.	Moracin O	
59.	Moracin P	
60.	Moracin Q	
61.	Moracin R	
62.	Mornigrol D	
63.	Morusalbanol A	
64.	Dorsmanin A	
65.	Morusin	

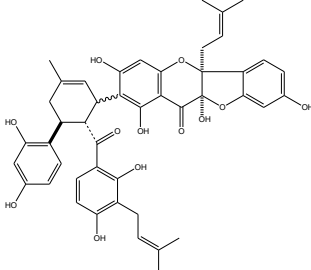
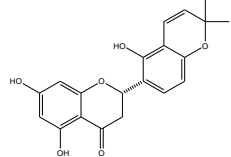
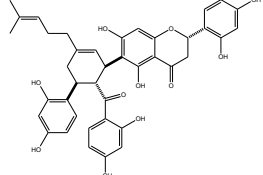
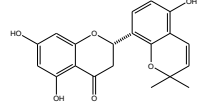
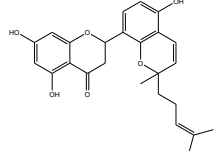
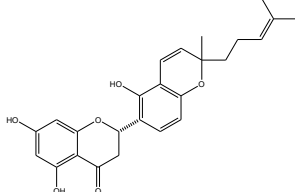
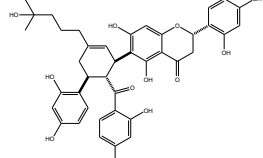
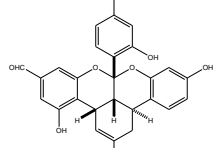
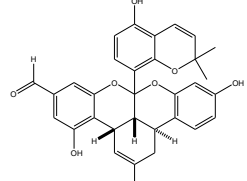
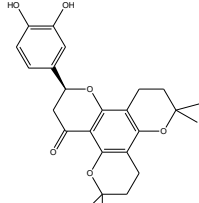
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
66.	Mulberrofuran C	
67.	Mulberrofuran F	
68.	Mulberrofuran G	
69.	Mulberrofuran H	
70.	Mulberrofuran J	
71.	Mulberrofuran Q	
72.	Mulberroside A	
73.	Mulberroside C	
74.	Neocyclomorusin	
75.	Norartocarpanone	
76.	Norartocarpetin	

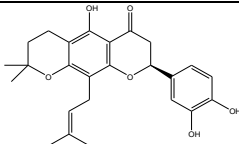
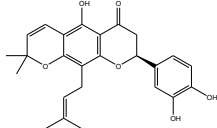
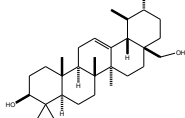
Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
77.	Oxydihydromorusin	
78.	Oxyresveratrol	
79.	Dorsmanin B	
80.	Dorsmanin C	
81.	P-Coumaric Acid	
82.	Sanggenol A	
83.	Sanggenol L	
84.	Sanggenol M	
85.	Dorsmanin D	
86.	Sanggenon B	
87.	Sanggenon D	

Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
88.	Sanggenon E	
89.	Sanggenon F	
90.	Sanggenon G	
91.	Sanggenon H	
92.	Sanggenon I	
93.	Sanggenon N	
94.	Sanggenon T	
95.	Soroceal B	
96.	Soroceal	
97.	Dorsmanin E	

Tabel 2. Senyawa-senyawa bioaktif dalam kulit akar murbei (lanjutan)

No.	Nama Senyawa	Struktur Senyawa
98.	Dorsmanin J	
99.	Dorsmanin I	
100.	Uvaol	

KESIMPULAN

Dari 100 senyawa bioaktif kulit akar Murbei (*Morus alba* Linn.) ditemukan adanya 88 senyawa yang dapat berinteraksi dengan reseptor *Tumor Necrosis Factor* alfa (TNF)- α , dan senyawa 86 (Sangganon B) menunjukkan interaksi terbaik (residu asam amino atau rantai samping mirip ligan asli) dengan energi bebas ikatan -13,03 kkal/mol.

DAFTAR PUSTAKA

- Levine, S.J., *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)*, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Published by Elsevier Ltd, 2017.
- Kimura, Y., Okuda, H., Nomura, T., Fukai, T., & Arichi, S. Effects of phenolic constituents from the Mulberry tree on Arachidonate metabolism in Rat platelets. *Journal of Natural Products*, 1986; 49: 639–644.
- Wei, H., Zhu, J.J., Liu, X.Q., Feng, W.H., Wang, Z.M. and Yan, L.H, Review Of Bioactive Compounds From Root Barks Of Morus Plants (Sang-Bai-Pi) And Their Pharmacological Effects, *Cogent Chemistry* 2016; 2: 1212320
- Lestari, Tresna, Studi Interaksi Senyawa Turunan 1,3-Dibenzoilthiourea Sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2015; 7(3):163-169
- Pebriana, B. R., Romadhon, F. A., Yunianto, A., Rokhman, R. M., Fitriyah, Q. N., Jenie, I. R., et.al. Docking Kurkumin Dan Senyawa Analognya Pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya Sebagai *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRms), *Pharmacon*, 2008; 9 (1):14-20
- Ferwadi, S., Gunawan, R., dan Astuti, W., Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein Ij4x Pada Sel Kanker Serviks, *Jurnal Kimia Mulawarman*, 2017; 14 (2):84-90
- Bissantz, C. G., and Folkers, D. Rognan, Protein-based Virtual Screening of Chemical Databases : Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000; 43:4759-4767.
- Pratama, F., R., Moh. 2016, Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen- α , *Jurnal Surya Medika*, 2 (1):1-7.
- Pranowo, H. D., *Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia Austria, Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta; 2006
- Paul, J. Gane., and Philip, M. Dean., Recent Advances In Structure-Based Rational Drug Design, *Current Opinion in Structural Biology*, 2000; 10:401-404