

ANALISIS PREDIKSI EFEK ANTIINFLAMASI PADA *PIPER PORPHYROPHYLLUM* SECARA IN SILICO

Tria Prayoga^{1*}, Deni Rahmat², Yesi Desmiaty³, Ni Made Dwi Sandhiutami⁴

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan IKIFA

¹Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

^{2,3,4}Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

*Email¹: iyaaqil@gmail.com

Email²: deni.rahmat@univpancasila.ac.id

Email³: yesi.desmiaty@univpancasila.ac.id

Email⁴: dwisandhiutami@univpancasila.ac.id

Artikel diterima: 31 Desember 2024; Disetujui: 22 Maret 2025

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v9i2.2352>

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi efek antiinflamasi dari senyawa dalam *Piper porphyrophyllum* menggunakan metode in silico. Senyawa-senyawa tersebut dianalisis menggunakan perangkat lunak AutoDock untuk mengevaluasi potensi pengikatan dengan target protein, serta aturan Lipinski untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan sifat farmakokinetiknya. Hasil kualitatif menunjukkan bahwa senyawa seperti 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, dan 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone membentuk interaksi yang signifikan dengan residu kunci pada protein target. Secara kuantitatif, senyawa-senyawa ini menunjukkan energi bebas pengikatan yang lebih negatif dibandingkan ligan alami (-7.34 kcal/mol), dengan nilai masing-masing sebesar -8.35 kcal/mol, -8.13 kcal/mol, dan -8.20 kcal/mol, mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih kuat. Evaluasi menggunakan aturan Lipinski menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memenuhi kriteria sebagai kandidat obat yang potensial. Kesimpulannya, metode *in silico* ini dapat memprediksi potensi senyawa *Piper porphyrophyllum* sebagai agen antiinflamasi, mendukung penelitian lebih lanjut untuk validasi eksperimental.

Kata Kunci: *Piper porphyrophyllum*, Antiinflamasi, *In silico*

ABSTRACT

This study aims to predict the anti-inflammatory effects of compounds in Piper porphyrophyllum using in silico methods. The compounds were analyzed using AutoDock software to evaluate their binding potential with the target protein and Lipinski's rule of five to assess their drug-likeness based on pharmacokinetic properties. Qualitative results show that compounds such as 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, and 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone form significant interactions with key residues on the target protein. Quantitatively, these compounds exhibit more negative

binding free energy compared to the natural ligand (-7.34 kcal/mol), with values of -8.35 kcal/mol, -8.13 kcal/mol, and -8.20 kcal/mol, respectively, indicating stronger binding affinity. Evaluation using Lipinski's rule shows that these compounds meet the criteria as potential drug candidates. In conclusion, this in silico method can predict the potential of Piper porphyrophyllum compounds as anti-inflammatory agents, supporting further research for experimental validation.

Keywords: *Piper porphyrophyllum, Anti-inflammatory, In silico*

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respons biologis kompleks terhadap cedera jaringan atau infeksi yang dapat menyebabkan kondisi kronis jika tidak ditangani. Oleh karena itu, pengembangan agen antiinflamasi baru dari bahan alam, seperti genus Piper yang dikenal dengan senyawa bioaktifnya, menjadi penting. Salah satu spesiesnya, *Piper porphyrophyllum*, diketahui mengandung flavonoid penting..

Salah satu spesiesnya, *Piper porphyrophyllum*, diketahui mengandung flavonoid penting. Penelitian sebelumnya juga telah mengonfirmasi adanya senyawa flavonoid, alkaloid, dan tanin dalam simplisia daun sirih merah ini (Prayoga, dkk., 2024) Dari ekstrak etil asetat dan heksan *Piper porphyrophyllum*, telah diisolasi sejumlah flavonoid seperti 5-hydroxy-7-methoxyflavanone, 4',5-

dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, dan 3,4',5,7-tetramethoxyflavone (Ahmad, dkk., 2011). Senyawa-senyawa ini diidentifikasi sebagai komponen bioaktif yang berpotensi, tetapi studi lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi potensi farmakologisnya, khususnya dalam konteks antiinflamasi.

Sebelumnya, berbagai spesies *Piper* telah menunjukkan kemampuan untuk menghambat proses inflamasi melalui berbagai mekanisme. Misalnya, minyak esensial dari *Piper vicosanum* dilaporkan memiliki efek mengurangi peradangan (Brait, dkk., 2015), sementara ekstrak dari *Piper chaba* telah diamati mampu menstabilkan membran sel darah merah (Yesmin, dkk., 2020). Selain itu, senyawa dari *Piper nigrum* dan *Piperlongumine* menunjukkan potensi dalam memodulasi jalur inflamasi melalui mekanisme molekuler yang

berbeda (Zaidi, 2023; Sun, dkk., 2014).

Meskipun banyak penelitian yang telah dilakukan pada spesies *Piper* lainnya, eksplorasi khusus mengenai *Piper porphyrophyllum* dan potensinya dalam terapi antiinflamasi masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi antiinflamasi dari senyawa yang diisolasi dari *Piper porphyrophyllum* menggunakan pendekatan *in silico*. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa metode *in silico* efektif dalam memprediksi aktivitas biologis dan toksisitas senyawa, seperti dalam studi potensi sitotoksik dan toksisitas turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea sebagai calon obat antikanker (Kesuma, dkk., 2018). Metode ini akan digunakan untuk menganalisis interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dengan target protein inflamasi, serta mengevaluasi kelayakan farmakokinetik senyawa menggunakan aturan Lipinski. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan agen antiinflamasi dari bahan alam.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk memprediksi potensi antiinflamasi dari senyawa-senyawa bioaktif yang dilaporkan dalam literatur sebagai komponen dari *Piper porphyrophyllum*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan mencakup laptop Acer dengan spesifikasi prosesor Intel(R) Core(TM) Ultra 7 155H berkecepatan 1.40 GHz dan RAM sebesar 32 GB, serta sistem operasi Windows 11 *Home Single Language* versi 23H2. Beberapa perangkat lunak yang digunakan meliputi Discovery Studio versi 24.1.0, AutoDockTools versi 1.5.7, dan Chem3D versi 22.2.0

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari senyawa-senyawa bioaktif yang diidentifikasi dari literatur sebagai komponen *Piper porphyrophyllum*. Senyawa-senyawa ini termasuk 5-hydroxy-7-methoxyflavanone, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavanone, dan 3,4',5,7-tetramethoxyflavanone. Selain itu, struktur protein target yang digunakan dalam analisis ini adalah

Lipoxygenase-3 (Soybean) Complex with Epigallocatechin (EGC), yang diakses dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 1JNQ (Zhou & Jankun, 2003).

Teknik Sampling

Senyawa bioaktif dipilih berdasarkan hasil penelitian (Ahmad dkk., 2011), serta informasi struktur kimia yang diakses melalui PubChem. Senyawa-senyawa ini di optimasi secara geometri menggunakan Chem3D.

Cara Analisis Data

Aturan Lima Lipinski

Pertama-tama, senyawa-senyawa bioaktif dari *Piper porphyrophyllum* dievaluasi menggunakan aturan Lipinski untuk menilai kelayakan mereka sebagai kandidat obat. Analisis ini dilakukan melalui layanan daring di <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>, dengan tujuan mengevaluasi sifat farmakokinetik seperti massa molekul, logP, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta refraktivitas molar. Kriteria ini membantu menentukan potensi bioavailabilitas oral dari senyawa.

Optimasi Senyawa

Selanjutnya, struktur kimia senyawa uji di optimasi secara geometri menggunakan perangkat lunak Chem3D. Proses optimasi ini bertujuan untuk memastikan stabilitas struktur senyawa sebelum digunakan dalam simulasi lebih lanjut, sehingga data yang diperoleh lebih akurat.

Persiapan Ligan dan Protein

Struktur senyawa uji yang telah di optimasi kemudian dipersiapkan untuk simulasi *docking*. Struktur protein target, yaitu *Lipoxygenase-3* dengan kode PDB 1JNQ, diambil dari Protein Data Bank (PDB). Persiapan ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio* dan *AutoDockTools*, mencakup penambahan muatan, atom hidrogen, serta pengaturan *torsion tree* untuk ligan. Persiapan protein juga melibatkan penghapusan residu, molekul air, dan pemisahan reseptor dari ligan.

Simulasi Docking

Simulasi *docking* dilakukan menggunakan *AutoDockTools* untuk menentukan energi bebas pengikatan antara senyawa dan protein target. *Grid Box* diatur sesuai dengan

parameter yang ditentukan untuk mengarahkan lokasi penambatan ligan. Tujuan dari simulasi ini adalah untuk menilai afinitas pengikatan ligan pada situs aktif protein dan menentukan potensi inhibisi senyawa terhadap protein target.

Visualisasi dan Analisis Interaksi Molekuler

Setelah simulasi *docking*, hasilnya dianalisis melalui visualisasi menggunakan *Discovery Studio*. Visualisasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan memahami interaksi molekuler antara senyawa uji dan residu protein target, termasuk interaksi ikatan hidrogen, interaksi

hidrofobik, dan interaksi pi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aturan Lima Lipinski

Berdasarkan hasil analisis, semua senyawa uji yang diuji memenuhi kriteria Aturan Lima Lipinski. Aturan ini digunakan untuk memprediksi apakah suatu senyawa memiliki sifat yang memadai untuk menjadi obat yang efektif jika diambil secara oral. Parameter-parameter ini penting untuk menilai bioavailabilitas oral dari senyawa, yang merupakan prediktor penting dalam penemuan obat (Jayaram, dkk., 2012; Lipinski, 2004).

Tabel 1. Analisis Aturan Lima dari Lipinski

Molekul	MW (g/mol)	H-Donor	H-Acceptor	LogP	Molar Refractivity
4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone	329	1	6	2.26	84.95
4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone	315	2	6	1.96	80.09
5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone	329	1	6	2.26	84.95

Optimasi Senyawa

Tabel 2. Energi Total dari Senyawa Flavonoid yang Dioptimasi

Molekul	Total Energi (kcal/mol)
4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone	304,1936
4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone	292,6791
5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone	300,8192

Pada Tabel 2 menampilkan energi total dari ketiga senyawa flavonoid yang di optimasi. Energi total ini merupakan indikator kestabilan geometri molekul setelah optimasi. Stabilitas ini dapat mempengaruhi interaksi mereka dengan target protein dalam simulasi docking, di mana molekul dengan energi total lebih rendah cenderung memiliki stabilitas yang lebih tinggi dan mungkin lebih mudah berinteraksi dengan target protein. Namun, penting untuk dicatat bahwa nilai energi total ini bukan satu-satunya faktor yang menentukan efektivitas senyawa sebagai inhibitor potensial. Oleh karena itu, hasil ini perlu didukung dengan analisis lebih lanjut seperti simulasi *docking* dan analisis interaksi molekuler untuk

mendapatkan gambaran yang lebih lengkap mengenai potensi antiinflamasi dari senyawa-senyawa ini (Pamungkas & Manalu, 2023).

Persiapan Ligan dan Protein

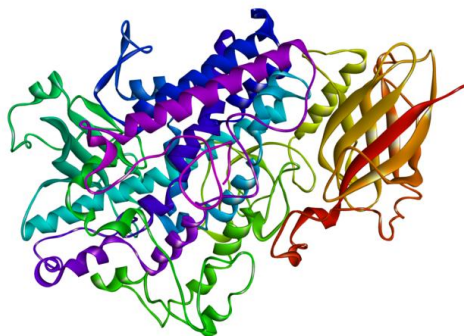
Gambar pertama menunjukkan struktur reseptor 1JNQ sebelum penghapusan ligan dan molekul air, yang ditandai dengan adanya molekul-molekul air berwarna merah yang tersebar di sekitar struktur protein. Molekul air ini dapat mempengaruhi hasil simulasi *docking* jika tidak dihapus, karena dapat berinteraksi dengan ligan selama proses *docking*. Selain itu, gambar ini juga menunjukkan bahwa ligan masih berada di dalam kantong pengikatan protein, yang dapat menyebabkan data tidak akurat dalam analisis lebih lanjut.



Gambar 1. Struktur Reseptor Lipoxxygenase-3 (1JNQ) Sebelum Penghapusan Ligan dan Molekul Air

Gambar kedua menunjukkan struktur reseptor 1JNQ setelah penghapusan ligan dan molekul air.

Dalam kondisi ini, semua molekul air dan ligan telah dihilangkan dari struktur protein.



Gambar 2. Struktur Reseptor Lipoxigenase-3 (1JNQ) Setelah Penghapusan Ligan dan Molekul Air

Simulasi Docking

Tabel 3 menunjukkan parameter *Grid Box* yang digunakan untuk simulasi docking dengan protein

Lipoxigenase-3 (1JNQ). *Grid Box* adalah area ruang yang mencakup potensi situs pengikatan ligan pada protein target selama proses docking.

Tabel 3. Koordinat Pusat dan Dimensi *Grid Box* untuk Lipoxigenase-3 (1JNQ)

Koordinat Pusat	Dimensi box (Å)
<i>Center</i>	
x	20.493
y	2.219
z	19.518
<i>Box dimension</i>	
x	40
y	40
z	40

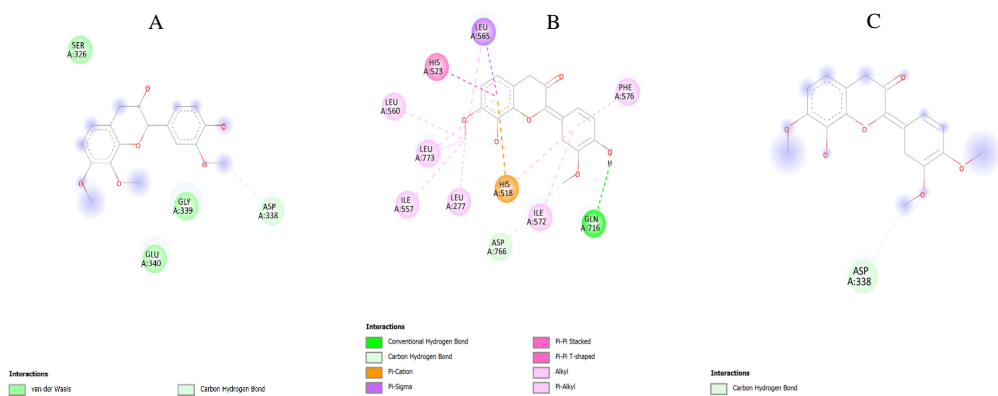
Genetik algoritma dipasang dengan penambatan sebanyak 100 kali. Nilai RMSD yang diperoleh sebesar 1.875 Å, yang berada di bawah 2 Å, sehingga validasi metode

dinyatakan valid. Untuk nilai energi bebas sebesar -7.34 kcal/mol. Daerah penambatan senyawa uji diatur sesuai dengan tabel 3. Nilai energi bebas dari ketiga senyawa bisa dilihat pada

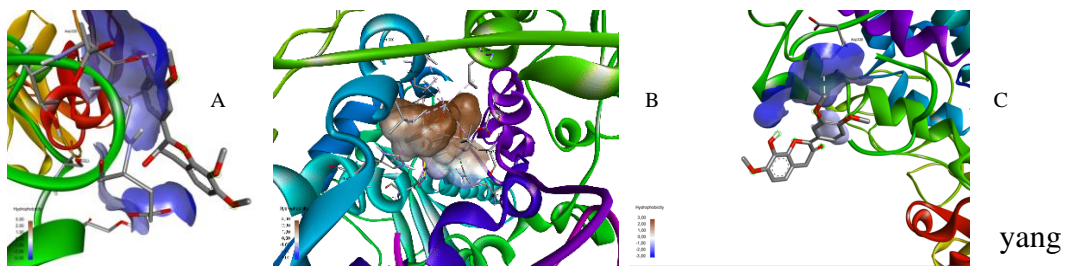
Tabel 4.

Tabel 4. Energi Bebas Pengikatan Senyawa Uji dengan Target Protein

Senyawa Uji	Energi bebas (kcal/mol.)
4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone	-8.35
4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone	-8.13
5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone	-8.20



Gambar 3. Visualisasi 2D Interaksi Molekuler antara Senyawa Uji A) 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone; B) 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone; dan C) 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone dengan Protein Lipoxigenase-3 (1JNQ)



Gambar 4. Visualisasi 3D Interaksi Molekuler antara Senyawa Uji A) 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone; B) 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone; dan C) 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone dengan Protein Lipoxigenase-3 (1JNQ)

Semua senyawa uji menunjukkan nilai energi bebas yang lebih negatif dibandingkan dengan ligan alami, mengindikasikan ikatan

lebih kuat dan stabil dengan protein target dan memiliki interaksi yang lebih stabil dengan target protein (Hamzah, dkk., 2022; Najih, dkk., 2023).

Secara keseluruhan, hasil ini menyoroti potensi ketiga senyawa tersebut sebagai agen antiinflamasi, dengan kemampuan pengikatan yang lebih unggul dibandingkan dengan ligan alami.

Visualisasi dan Analisis Interaksi Molekuler

Berdasarkan hasil visualisasi 3D, senyawa 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone menunjukkan interaksi hidrogen yang signifikan dengan residu Asp338. Visualisasi 2D mendukung temuan ini dengan menunjukkan ikatan hidrogen antara senyawa uji dan residu Asp338. Interaksi ini penting dalam stabilisasi kompleks *ligand*-protein.

Untuk senyawa 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, visualisasi 3D mengungkapkan adanya interaksi hidrogen dengan residu Asp766 dan beberapa interaksi pi-alkyl dengan residu seperti His518 dan Leu565. Visualisasi 2D menunjukkan lokasi spesifik dari interaksi ini, termasuk interaksi Van der Waals dengan residu Ile572 dan Gln716. Interaksi kompleks ini menunjukkan potensi pengikatan yang kuat dari senyawa ini. Senyawa 5-hydroxy-3',4',7-

trimethoxyflavone menunjukkan interaksi hidrogen yang kuat dengan residu Asp338, baik pada visualisasi 2D maupun 3D. Selain itu, visualisasi 3D juga mengungkapkan interaksi hidrofobik yang signifikan di sekitar kantong pengikatan protein, yang mendukung stabilisasi pengikatan senyawa ini.

KESIMPULAN

Hasil memprediksi potensi antiinflamasi dari senyawa *Piper porphyrophyllum* secara *in silico*. Senyawa 4'-hydroxy-3',5,7-trimethoxyflavone, 4',5-dihydroxy-3',7-dimethoxyflavone, dan 5-hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat dengan Lipoxygenase-3 (1JNQ) dan energi pengikatan yang lebih negatif dibandingkan ligan alami, menunjukkan potensi sebagai inhibitor efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Siswandono, Apt., M.S. dan Dr. apt. Esti Mumpuni, M.Si., dosen Program Doktor Farmasi Universitas

Pancasila, yang telah memberikan bimbingan dan ilmu berharga dalam bidang *docking*. Penulis juga

berterima kasih atas semua dorongan, arahan, dan dukungan yang diberikan selama proses ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, F., Jusoh, K., Zainol, M., & Zakaria, Z., 2011, Phytochemical constituents and antioxidant activity of the whole plant extracts of *Piper porphyrophyllum*, *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(24), 5611-5616.
- Brait, D., Vaz, M., Arrigo, J., Carvalho, L., Araújo, F., Vani, J., & Arena, A., 2015, Toxicological analysis and anti-inflammatory effects of essential oil from *piper vicosanum* leaves, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73(3), 699-705.
- Hamzah, H. A., Ernanto, J. H., Afladhanti, P. M., & Theodorus. 2022, Potensi daun teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai inhibitor main protease (Mpro) COVID-19: Sebuah studi molecular docking. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), 212-222.
- Jayaram, B., Singh, T., Mukherjee, G., Mathur, A., Shekhar, S., & Shekhar, V. (2012). Sanjeevini: a freely accessible web-server for target directed lead molecule discovery. *BMC Bioinformatics*, 13 Suppl 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-S17-S7>.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/J.DDTEC.2004.11.007>
- Kesuma, D., Siswandono, Tri Purwanto, B., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01, 01-11.
- Najih, Y. A., Izazi, F., Siswandono, & Putri, B. A., 2023, Studi in silico pembentukan kokristal meloxicam dengan berbagai koformer perbandingan (1:1). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 8(1), 31-38.
- Prayoga, T., Lisnawati, N., Sari, P. E., Rohman, D. S., Shafa, H. F., Fadli, T., & Fahmi, A. (2024). Analisis Kandungan Bioaktif dan Bahan Organik Asing pada Simplisia Daun Sirih Merah (*Piper porphyrophyllum*). *Jurnal Farmasi IKIFA*, 3(3), 115-120.

- <https://epik.ikifa.ac.id/index.php/jfi/article/download/221/125>
- Pamungkas, T. S., & Manalu, R. T., 2023, Studi in silico senyawa aktif asam jawa (*Tamarindus indica* L.) sebagai antidiabetes melalui inhibisi protein tyrosine phosphatase. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 8(1), 134-144.
- Sun, J., Xu, P., Du, X., Zhang, Q., & Zhu, Y., 2014, Piperlongumine attenuates collagen-induced arthritis via expansion of myeloid-derived suppressor cells and inhibition of the activation of fibroblast-like synoviocytes, *Molecular Medicine Reports*, 11(4), 2689-2694.
- Yesmin, S., Paul, A., Naz, T., Rahman, A., Akhter, S., Wahed, M., & Siddiqui, S., 2020, Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of ethanolic root extract of choi (*piper chaba*), *Clinical Phytoscience*, 6(1).
- Zaidi, Z., 2023, Pharmacological study of a unani compound formulation in iltehab tajaweefe anaf muzmin (crs) patients, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(1), 663-667.
- Zhou, K., & Jankun, J., 2003, Inhibition of lipoxygenase by (-)-epigallocatechin gallate: o X-ray analysis at 2.1 Å reveals degradation of EGCG and shows soybean LOX-3 complex with EGC instead. In *International Journal Of Molecular Medicine* (Vol. 12).