

SKRINING SENYAWA INHIBITOR H2 DARI KAYU MANIS (*Cinnamomum verum* J.Presl)

Samsul Hadi^{1*}, Diah Aulia Rosanti¹, Desiya Ramayanti Azhara¹,
Kunti Nastiti²

¹Prodi Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat

²Prodi Farmasi, Universitas Sarimulia

*Email: samsul.hadi@ulm.ac.id

Artikel diterima: 06 Maret 2021; Disetujui: 01 Oktober 2021

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i2.663>

ABSTRAK

Gangguan saluran pencernaan khususnya gangguan lambung sering dialami masyarakat. Salah obat untuk mengatasi gangguan ini mempunyai mekanisme menghambat reseptor H2. Penelitian ini dilakukan untuk mencari senyawa dari *C.verum* yang mempunyai kestabilan berikatan dengan reseptor H2. Metode yang digunakan adalah pemodelan protein dengan *swiss-model*, *docking* dengan PLANTS (CHEMPLP) dan prediksi aktivitas. Hasil uji yang diperoleh pada skor *docking* adalah α -amorphene (-65,79), α -bergamotene (-65,48), α -copaene (-66,62), α -cubebene (-66,46), Cadinene (-64,79), Camphor (-52,15), Caryophyllene (-62,61), Cinnamaldehyde (-68,17), Epicatechin (-80,43), Ergosterol (-85,24), Eugenol (-67,35), Hydrocinnamaldehyde (-65,53), Kuersetin (-74,38), Protocatechuic acid (-71,49), Stigmasterol (-88,88), 4-[2,3-dihydro-3-(hydroxymethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-(methoxy)benzofuranyl]-2-methoxyphenyl (-85,29). Dikombinasikan dengan *probability activity* senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut adalah *Epicatechin* dan *urolignoside*.

Kata kunci: Reseptor H2, *C.verum*, Skor Docking

ABSTRACT

Digestive tract disorders, especially gastric disorders, are often experienced by people. One drug to treat this disorder has a mechanism of blocking the H2 receptor. This research was conducted to find compounds from C.verum which have the stability of bind to H2 receptors. The method used is protein modeling with swiss-model, docking with PLANTS (CHEMPLP) and activity prediction. The test results obtained that the docking score was α - amorphene (-65,79), α -bergamotene (-65,48), α -copaene (-66,62), α -cubebene (-66,46), Cadinene (-64 , 79), Camphor (-52.15), Caryophyllene (-62.61), Cinnamaldehyde (-68.17), Epicatechin (-80.43), Ergosterol (-85.24), Eugenol (-67.35), Hydrocinnamaldehyde (-65,53), Quercetin (-74,38), Protocatechuic acid (-71,49), Stigmasterol (-88,88), 4- (2,3-dihydro-3-(hydroxymethyl) - 5- (3-hydroxypropyl) -7- (methoxy) benzofuranyl] -2-methoxyphenyl (-85,29). Combined with the probability activity of compounds that have the potential to be further developed are Epicatechin and urolignoside.

Keywords: *H2 receptor, C.verum, docking score*

PENDAHULUAN

Gangguan kesehatan yang sering dialami oleh masyarakat salah satunya adalah gangguan saluran pencernaan khususnya gangguan lambung. Naiknya asam lambung melewati batas normal merupakan faktor penyebab gastritis yang berhubungan dengan reseptor H₂. Oleh karena itu, diperlukan senyawa yang mampu menghambat sekresi asam lambung. Senyawa yang mampu menghambat produksi asam lambung merupakan senyawa antagonis yang berikatan dengan reseptor H₂ (Schubert & Peura, 2008). Prinsip penelitian ini adalah mencari stabilitas pengikatan senyawa terhadap reseptor H₂. Sehingga berpotensi menurunkan cAMP dalam sirkulasi darah dan mengurangi produksi asam lambung (Azis, 2002).

Obat yang lazim diresepkan oleh dokter yang memiliki aktivitas menurunkan produksi asam lambung adalah menghambat pengikatan histamin (reseptor H₂) contohnya ranitidin (Azis, 2002). Mekanisme ranitidin yang sudah diketahui,

memungkinkan skrining senyawa secara komputasi untuk menguatkan penggunaan herbal dalam masyarakat. Salah satu tanaman yang digunakan dalam membantu mengatasi gangguan lambung adalah kayu manis (*C. verum*).

Kandungan kimia *C. verum* sudah banyak ditemukan diantaranya *α-amorphene*, *α-bergamotene*, *α-copaene*, *α-cubebene*, *cadinene*, *camphor*, *caryophyllene*, *cinamadehyde*, *ergosterol*, *eugenol*, *hydrocinnamaldehyde*, *stigmasterol* (Rao & Gan, 2014), *kuersetin*, *epicatechin*, *protocatechuic acid*, *uroignoside* (Jayaprakasha *et al.*, 2006). Selain digunakan oleh masyarakat dalam mengatasi gangguan lambung, *C. verum* juga memiliki manfaat mencegah terjadinya kanker kolon (Wondrak *et al.*, 2010), *C. verum* memiliki kemampuan antioksidan (Hosseini *et al.*, 2013), meningkatkan sirkulasi darah (Minich & Msom, 2008), antimikroba (Chang *et al.*, 2001) anti fungal (Wang *et al.*, 2005), anti inflamasi (Chao *et al.*, 2005), dan anthelmintes (Park *et al.*, 2005).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Laptop yang dipakai dengan spesifikasi prosesor Intel® Quad core Processor N3700, RAM 2GB, Windows 10 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan adalah PLANTS (CHEMPLP) (Korb *et al.*, 2009). *Marvin Beans Suite*.

Subjek Penelitian

Protein target yang digunakan pada penelitian ini adalah pemodelan protein menggunakan *swiss-model* dari UniProtKBAC: P25021 dengan *template* 2ycw.2.A (β -adrenergic receptor). Pada struktur kristal tidak ditemukan ligan yang berikatan dengan protein ini sehingga diperlukan *docking ranitidine* terhadap protein dengan bantuan *patchdock* (Schneidman-Duhovny *et al.*, 2005; Duhovny *et al.*, 2002).

Prosedur Penelitian

Ligan disiapkan dengan menggunakan *Marvin Beans Suite* sehingga diperoleh struktur yang siap dijalankan di PLANTS, sedangkan protein yang diperoleh dari *database* dipreparasi di YASARA.

Validasi Metode Docking

Validasi *docking ligand* dipersiapkan untuk mencari konformasi ligan yang stabil terhadap reseptor dengan melihat koordinat center dan radius. Dalam penelitian ini melihat RMSD (*root mean square deviation*) untuk melihat kesejajaran konformasi, dan dapat diterima dengan nilai dibawah 2^0 A dengan *redocking*,

Prediksi antiulcerative

Prediksi *antiulcerative* menggunakan web server dengan target minimal nilai $pa > 0,3$ (Marwaha *et al.*, 2007).

Analisis data

Analisis data dilakukan dengan melihat skor *docking* dan interaksi dengan residu. Semakin minus nilai skor *docking*, maka akan semakin stabil interaksi (Saputri *et al.*, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining stabilitas ikatan *C. verum* dimulai dengan persiapan protein HRH2 dengan kode 25021 dan pemodelan dilakukan dengan *swiss-model* dengan *template* 2ycw.2.A karena memiliki tingkat kemiripan tertinggi dengan protein

ID: 25021 yaitu nilai identitasnya 36,95 dan GMQE 0,61 dengan *global quality estimate* adalah $Q_{mean} : -4,26$; $C\beta : -2,99$; $All\ atom : 0,21$; $solvation : 1,30$; $torsion : -4,43$. Setelah mendapatkan model tiga (3) dimensi protein, tahap selanjutnya adalah *docking* dengan ranitidin di *patchdock*.

Hasil *docking* dari *patchdock* kemudian digunakan sebagai model *docking* dengan PLANTS dengan mendapatkan center dari ligan yaitu x: 16,133, y: -7,72872, z: 32,484 dengan radius 14,4437. Sehubungan dengan pelepasan ligan dari kompleks protein-ranitidin dari hasil *patchdock*.

Ligan ini sudah berisi koordinat untuk *docking C. verum*. Tahap selanjutnya adalah validasi *docking*, yang perlu diperhatikan dari proses validasi ini adalah pelepasan ligan dari kompleks ligan-protein. Ligan ini tidak dapat didocking secara langsung dengan metode PLANTS, karena adanya peringatan *inconsisten molecular structure* maka struktur ligan diperbaiki di *Marvin-Beans*. *Docking* menggunakan PLANTS dijalankan dengan 100 konformer untuk mencari konformasi yang nilai

RMSD nya di bawah $2^{\circ}A$ terhadap kompleks ligan-protein. Dari proses validasi ini diperoleh nilai RMSD $1,1269^{\circ}A$ (dapat dilihat pada Gambar 2), sehingga metode *docking* ini dapat dipergunakan lebih lanjut.

Validasi *docking* (kuning *ligand patchdock*, merah *redocking PLANTS*). Nilai skor *docking* dari ranitidin adalah -88,82 dengan *binding site* residu asam amino: PHE56, SER59, CYS102, TRP247, ILE106, LEU60, ASN284, SER105, ASN280, PHE243, TRP247, ASP64, dilihat dari interaksi dengan residu, ranitidin memiliki berbagai macam interaksi yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofob, *unfavorable bump*, *pi-lone pair/ pi-sulfur* dan elektrostatik. Berdasarkan center tempat pengikatan dan radius dari referensi ranitidin maka *docking* senyawa yang terkandung dapat dimulai dari α -*amorphene* senyawa ini memiliki skor *docking* 65,79 dengan kesamaan ikatan dengan ranitidin sebesar 50% yaitu asam amino LEU60, ILE106, PHE243, TRP247, ASN280, CYS102. α -*bergamotene* memiliki skor *docking* 65,48 jika dikomparatif kan

pengikatan dengan ranitidin sebesar 33%, dengan residu asam amino yang sama yaitu LEU60, PHE243, TRP247, ASN280. *α-copaene* memiliki skor *docking* 66,62 dengan kesamaan residu asam amino sebesar 50% dan residu yang sama yaitu CYS102, ILE106, LEU60, PHE243, TRP247, dan ASP64. *α-cubebene* memiliki skor *docking* 66,46 dengan kesamaan residu asam amino sebesar 50% dan residunya yaitu CYS102, LEU60, ILE106, PHE243, TRP247, dan ASP64. *Cadinene* memiliki skor *docking* 64,79 dengan persamaan residu asam amino sebesar 58% dengan residu asam amino yaitu ILE106, PHE243, TRP247, ASP64, SER105, dan LEU60. Camphor memiliki skor *docking* 52,15 dengan persamaan residu asam amino sebesar 50% dan residu asam aminonya adalah ASN280, LEU60, ILE106, PHE243, TRP 247, dan SER105.

Caryophyllene memiliki skor *docking* 62,61 dengan kesamaan asam amino sebesar 50% dan residu asam amino yaitu: LEU60, PHE243, TRP247, ILE106, SER105, ASN 280. *Cinnamaldehyde* memiliki skor

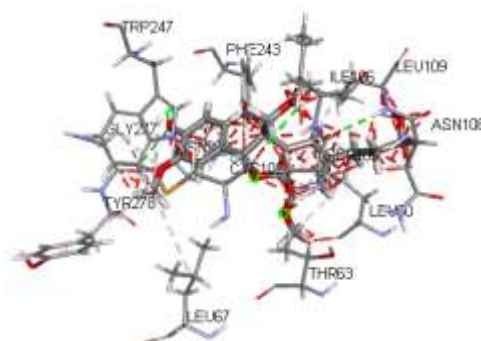
docking 68,17 dengan persamaan residu asam amino yaitu 0,33% dan residunya adalah ASP64, SER105, PHE243, dan LEU60. *Epicatechin* memiliki skor *docking* 80,43 dengan persamaan sebesar 75% dengan residu asam aminonya adalah ASN280, LEU60, CYS102, TRP247, ASP64, ASN284, SER105, PHE243, dan ILE106. Ergosterol memiliki skor *docking* 85,24 dengan persamaan sebesar 50% dan residu asam amino adalah LEU60, ILE106, PHE243, TRP247, ASN280, dan SER105. Eugenol memiliki skor *docking* sebesar 67,35 dengan persamaan sebesar 66,66% dan residu asam aminonya adalah ASN280, ASP64, CYS102, LEU60, PHE243, TRP247, LEU60, dan SER105. *Hydrocinnamaldehyde* memiliki skor *docking* 65,53 persamaan asam amino sebesar 25% asam amino yang sama yaitu ILE106, LEU60, LEU109, dan SER105. Kuersetin memiliki skor *docking* sebesar 74,38 dengan persamaan sebesar 41% dan residu asam amino adalah ILE106, CYS102, LEU60, SER105, TRP247 dan PHE243.

Tabel 1. Skor Docking dan Interaksi dengan Residu Asam Amino

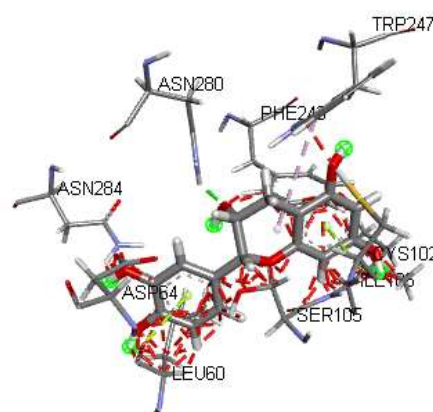
Nama Senyawa	Scor Docking	Hidrogen	Hidrofob	Unfavorable bump/ pi-lone pair/ pi-sulfur/
<i>α- amorphene</i>	-65,79		LUE60, ILE106, LEU109, LEU 67, PHE 243, TRP247	ASN280, SER105, CYS 102
<i>α-bergamotene</i>	-65,48		LEU109, LEU60, PHE243, TRP247	ASN280, THR63, SER60
<i>α-copaene</i>	-66,62		CYS102, LEU109, ILE106, LEU109, LEU60, PHE243, TRP247	LEU101, ASP64
<i>α-cubebene</i>	-66,46		CYS102, LEU109, LEU60, ILE106, LEU109, PHE243, TRP247,	ASP64, SER105
<i>Cadinene</i>	-64,79		ILE106, PHE243, TRP247	PHE243, ASN289, ASP64, SER105, LEU60
<i>Camphor</i>	-52,15	ASN28	LEU60, ILE106, LEU109, PHE243, TRP247	SER 105
<i>Caryophyllene</i>	-62,61		LEU109, LEU67, LEU60, PHE243, TRP247	ILE106, SER105, ASN280
<i>Cinnamaldehyde</i>	-68,17	ASP64, SER105	ILE106	LEU67, PHE243, LEU109, LEU60
<i>Epicatechin</i>	-80,43	ASN280, LEU60, CYS102	TRP247, ASP64, ASN284, SER105, PHE243, ILE106	
Ergosterol	-85,24	GLY277	LEU109, CYS246, LEU67, LEU60, ILE106, PHE243, TRP247	ASN280, ASN108, SER105, SER59
Eugenol	-67,35	ASN280, ASP64,	CYS102, LEU60, PHE243, TRP247, LEU60	SER 105
<i>Hydrocinnamaldehyde</i>	-65,53		ILE106, LEU60	LEU67, LEU109, SER105
Kuersetin	-74,38	LEU109, GLY277, ALA61, ILE106	LEU109, CYS102	LEU60, SER105, TRP247, PHE 243
<i>Protocatechuic acid</i>	-71,49	TRP247, CYS102, ASP64	LEU109	ILE106, LEU60, PHE243, ASN280, SER105
Stigmasterol	-88,88	TYR278	ILE106, LEU109, LEU67, LEU109, LEU60, PHE243, TRP247	ASN280, SER281, ALA282, ASP64, SER105, ASN108, LEU107
Urolignoside	-85,29	ASN280, CYS102, SER105, GLY277	LEU60, LEU67, TRP247, TYR278, LEU109	LEU109, ASN108, THR63, ILE106, PHE243
Ranitidin	-88,82	PHE56, SER59, CYS102,	TRP247, ILE106	LEU60, ASN284, SER105, ASN280, PHE243, TRP247, ASP64

Protocatechuic acid memiliki skor *docking* sebesar 71,49 dengan persamaan asam amino sebesar 66% dan residu asam amino yaitu TRP247, CYS102, ASP64, ILE106, LEU60, PHE243, ASN280, dan SER105. Stigmasterol memiliki skor *docking* 88,88 dengan persamaan asam amino sebesar 58% dan residu asam amino adalah ILE106, LEU60, PHE243, TRP247, ASN 280, ASP64, dan SER105. *Urolignoside* memiliki skor *docking* 85,29 dengan persamaan asam amino sebesar 58 % dan residu asam amino yaitu ASN280, CYS102, SER105, LEU60, TRP247, ILE106, dan PHE243.

Skor *docking* antara senyawa ergosterol, stimasterol dan urolignoside memiliki skor docking yang besar, tetapi memiliki kemiripan residu asam amino dibawah 75%. Hal ini karena ketiga senyawa tersebut memiliki struktur yang *bulky* sehingga mampu menduduki residu asam amino dalam jumlah besar, untuk ergosterol mampu menduduki 12 asam amino, stigmasterol mampu menduduki residu asam amino sebesar 15, dan urolignoside mampu menduduki asam amino sebesar 13.



Gambar 1. Interaksi Urolignoside dengan Residu Asam Amino



Gambar 2. Interaksi Epicatechin dengan Residu Asam Amino

Ligan *Epicatechin* memiliki skor *docking* 90% dibandingkan dengan skor docking ranitidin, hal ini dikarenakan berat molekulnya relatif kecil yaitu 290,27 g/mol, sehingga ketika melawati membran sel target relatif mudah. Tahap selanjutnya adalah memperdiksi aktivitas mengenai *antiulcerative*, target dari kandungan kimia memiliki nilai *probability* diatas 0,3.

Tabel 2. Prediksi Aktivitas

Nama Senyawa	Pa	Pi
<i>α- amorphene</i>	0,376	0,055
<i>α-bergamotene</i>	0,446	0,033
<i>α-copaene</i>	-	-
<i>α-cubebene</i>	-	-
<i>Cadinene</i>	0,262	0,133
Camphor	-	-
<i>Caryophyllene</i>	0,535	0,018
<i>Cinnamaldehyde</i>	0,272	0,124
<i>Epicatechin</i>	0,429	0,036
Ergosterol	-	-
Eugenol	0,516	0,020
<i>Hydrocinnamaldehyde</i>	-	-
Kuersetin	0,321	0,083
<i>Protocatechuic acid</i>	0,389	0,049
Stigmasterol	-	-
4-[2,3-dihydro-3-(hydroxymethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-(methoxy)benzofuranyl]-2-methoxyphenyl	0,621	0,09
Ranitidin	0,987	0,001

C. verum yang berpotensi sebagai *antiulcerative* diatas 0,3 adalah *α- amorphene*, *α-bergamotene*, *Caryophyllene*, *Epicatechin*, Eugenol, Kuersetin, *Protocatechuic acid*, 4-[2,3-dihydro-3-(hydroxymethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7 (methoxy) benzo furanyl]-2-methoxyphenyl. Dengan menggabungkan tabel 1 dan tabel 2 maka senyawa yang berpotensi dikembangkan untuk penelitian di laboratorium adalah *Epicatechin* dan 4-[2,3-dihydro-3-(hydroxymethyl)-5-

(3-hydroxypropyl)-7 (methoxy) benzo furanyl]-2-methoxyphenyl kerana memiliki skor *docking* diatas 90 % jika dibandingkan dengan ranitidin dan nilai *probability activity* diatas 3.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil skringing komputasi terhadap antagonis H2 diperoleh dua senyawa yang memiliki skor *docking* yang tinggi dan *probability activity* yang besar yaitu *Epicatechin* dan urolignoside.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Universitas Lambung Mangkurat, yang telah memberi kesempatan untuk melakukan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Azis, N. (2002). Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. *Sari Pediatri*, 3, 222–226.
- Chang, S.-T., Chen, P.-F., & Chang, S.-C. (2001). Antibacterial activity of leaf essential oils and their constituents from *Cinnamomum osmophloeum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1), 123–127.

- Chao, L. K., Hua, K.-F., Hsu, H.-Y., Cheng, S.-S., Liu, J.-Y., & Chang, S.-T. (2005). Study on the Antiinflammatory Activity of Essential Oil From Leaves of *Cinnamomum osmophloeum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(18), 7274–7278.
<https://doi.org/10.1021/jf051151u>
- Duhovny, D., Nussinov, R., & Wolfson, H. J. (2002). Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2452, 185–200.
https://doi.org/10.1007/3-540-45784-4_14
- Hosseini, N., Zahra, Z., Abolfazl, M., Mahdi, S., & Ali, K. (2013). Effect of Cinnamon zeylanicum Essence and Distillate on the Clotting Time. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(19), 1339–1343.
<https://doi.org/10.5897/JMPR12.1198>
- Jayaprakasha, G. K., Ohnishi-Kameyama, M., Ono, H., Yoshida, M., & Rao, L. J. (2006). Phenolic Constituents in the Fruits of *Cinnamomum zeylanicum* and Their Antioxidant Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(5), 1672–1679.
<https://doi.org/10.1021/jf052736r>
- Korb, O., Stützel, T., & Exner, T. E. (2009). Empirical Scoring Functions for Advanced Protein-Ligand Docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(1), 84–96.
<https://doi.org/10.1021/ci800298z>
- Marwaha, A., Goel, R. K., & Mahajan, M. P. (2007). PASS-predicted Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cyclic Nitrones as Nootropics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(18), 5251–5255.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.071>
- Minich, S., & Msom, L. (2008). Chinese Herbal Medicine in Women's Health. *Women's Health*.
- Park, I.-K., Park, J.-Y., Kim, K.-H., Choi, K.-S., Choi, I.-H., Kim, C.-S., & Shin, S.-C. (2005). Nematicidal Activity of Plant Essential Oils and Components from Garlic (*Allium sativum*) and Cinnamon (*Cinnamomum verum*) oils against the pine wood nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*). *Nematology*, 7(5), 767–774.
- Rao, P. V., & Gan, S. H. (2014). Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2014, 642942.
<https://doi.org/10.1155/2014/642942>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B.

- (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16.
<https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Schneidman-Duhovny, D., Inbar, Y., Nussinov, R., & Wolfson, H. J. (2005). PatchDock and SymmDock: Servers for Rigid and Symmetric Docking. *Nucleic Acids Research*, 33(Web Server issue), W363-7.
<https://doi.org/10.1093/nar/gki481>
- Schubert, M. L., & Peura, D. A. (2008). Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1842–1860.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.021>
- Wang, S.-Y., Chen, P.-F., & Chang, S.-T. (2005). Antifungal Activities of Essential Oils and Their Constituents from Indigenous Cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) Leaves Against Wood Decay Fungi. *Bioresource Technology*, 96(7), 813–818.
- Wondrak, G. T., Villeneuve, N. F., Lamore, S. D., Bause, A. S., Jiang, T., & Zhang, D. D. (2010). The Cinnamon-derived Dietary Factor Cinnamic Aldehyde Activates the Nrf2-dependent Antioxidant Response in Human Epithelial Colon Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 15(5), 3338–3355.
<https://doi.org/10.3390/molecules15053338>