

# POTENSI RIMPANG *Zingiber officinale* var. *amarum* SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA OSTEOARTHRITIS MELALUI JALUR IL-1 $\beta$ DAN TNF- $\alpha$ SECARA MOLECULAR DOCKING

Irfan Wardana Idrasena, Yoni Rina Bintari \*, Erna Sulistyowati \*\*#

\*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, \*\*Pendidikan Dokter

##Pusat Study Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika Dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan degeneratif pada sendi yang berkaitan dengan kerusakan kartilago dan penurunan fungsi sendi. Perkembangan OA melibatkan pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs), termasuk HMGB1, yang dapat mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Penggunaan OAINS dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping sehingga diperlukan pendekatan yang lebih selektif terhadap mediator inflamasi. Rimpang jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *amarum*) memiliki senyawa aktif yang berpotensi memengaruhi jalur inflamasi tersebut.

**Metode:** Penelitian in silico dilakukan melalui simulasi molecular docking terhadap 20 senyawa aktif *Z. officinale* var. *amarum* dengan protein IL-1 $\beta$  (PDB ID: 4G6J) dan TNF- $\alpha$  (PDB ID: 4G3Y). Struktur ligan dan protein dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020, sedangkan proses docking dilakukan dengan PyRx 0.8 dan AutoDock Vina. Hasil simulasi dievaluasi berdasarkan nilai binding affinity, interaksi residu asam amino, serta karakteristik fisikokimia menggunakan SwissADME.

**Hasil dan Pembahasan:** Validasi internal melalui proses redocking tidak dapat dilakukan pada protein 4G6J maupun 4G3Y karena tidak ditemukan ligan internal. Pada protein 4G6J, enam senyawa dengan nilai binding affinity terbaik meliputi 6-shogaol, gingediol, gingerol, 6-gingerdiol, 6-dehydroshogaol, dan isoborneol. Sementara itu, pada protein 4G3Y senyawa yang menunjukkan afinitas terbaik terdiri atas  $\alpha$ -zingiberene, 6-gingerdiol, gingerdione, 1-dehydrogingerdione, gingediol, dan sesquiphellandrene.

**Simpulan:** Interaksi senyawa aktif *Z. officinale* var. *amarum* terhadap protein 4G6J dan 4G3Y menunjukkan potensi dalam memengaruhi target IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang terlibat pada proses inflamasi OA.

**Kata Kunci:** Antiinflamasi, molecular docking, Osteoarthritis, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$

#Korespondensi

Erna Sulistyowati([dr\\_erna@unisma.ac.id](mailto:dr_erna@unisma.ac.id))

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

## MOLECULAR DOCKING STUDY OF ZINGIBER OFFICINALE VAR. AMARUM RHIZOME AS AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT IN OSTEOARTHRITIS VIA IL-1B AND TNF-A PATHWAYS

Irfan Wardana Idrasena, Yoni Rina Bintari \*, Erna Sulistyowati \*\*#

\*Faculty of Medicine, Islamic University of Malang,

\*\*Center For The Integration Of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine (CIIMBITM)

## ABSTRACT

**Background:** Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disorder involving cartilage damage and progressive impairment of joint function. Its inflammatory process is associated with the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs), including HMGB1, which may activate the NF- $\kappa$ B pathway and promote the production of pro-inflammatory mediators such as TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . Considering the potential adverse effects associated with prolonged NSAID use, more selective approaches targeting inflammatory pathways are needed. Bioactive compounds derived from *Zingiber officinale* var. *amarum* may provide potential activity against these inflammatory targets.

**Methods:** An in silico molecular docking approach was performed to evaluate 20 active compounds of *Z. officinale* var. *amarum* against IL-1 $\beta$  (PDB ID: 4G6J) and TNF- $\alpha$  (PDB ID: 4G3Y). Ligand and protein structures were prepared using BIOVIA Discovery Studio 2020, followed by docking using PyRx 0.8 and the AutoDock Vina engine. The resulting interactions were evaluated based on binding affinity, amino acid residue interactions, and physicochemical characteristics using SwissADME.

**Results and Discussion:** Internal validation through redocking could not be performed for either 4G6J or 4G3Y because native ligands were unavailable. For 4G6J, the six compounds with the most favorable binding affinities were 6-shogaol, gingediol, gingerol, 6-gingerdiol, 6-dehydroshogaol, and isoborneol. Meanwhile,  $\alpha$ -zingiberene, 6-gingerdiol, gingerdione, 1-dehydrogingerdione, gingediol, and sesquiphellandrene showed the most favorable affinities toward 4G3Y.

**Conclusion:** The interactions of active compounds from *Z. officinale* var. *amarum* with 4G6J and 4G3Y indicate their potential to affect IL-1 $\beta$ - and TNF- $\alpha$ -related inflammatory targets involved in OA.

**Keywords:** Anti-inflammatory, molecular docking, osteoarthritis, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$

#Corresponding author: Erna Sulistyowati([dr\\_erna@unisma.ac.id](mailto:dr_erna@unisma.ac.id))

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

## PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan degeneratif pada persendian yang melibatkan perubahan pada berbagai struktur sendi. Perubahan tersebut dapat berupa degradasi kartilago, perubahan pada tulang subkondral, pembentukan osteofit, serta inflamasi pada jaringan sinovial (1). Walaupun OA bukan penyakit yang secara langsung menyebabkan kematian, kondisi ini dapat menurunkan kemampuan mobilitas dan kemandirian penderita dalam menjalankan aktivitas sehari-hari, seperti berjalan, makan, maupun menggunakan pakaian (2). Keluhan OA dapat terjadi pada berbagai sendi, namun lebih sering ditemukan pada sendi yang menerima beban tubuh, terutama lutut dan panggul (3). Secara global, OA diperkirakan dialami sekitar 10–15% populasi dengan angka kejadian yang meningkat pada kelompok usia lebih dari 60 tahun (4). Di Indonesia, Riskesdas 2018 juga menunjukkan adanya prevalensi gangguan sendi pada penduduk usia di atas 15 tahun (5).

Kerusakan kondrosit pada OA dapat memicu pelepasan sejumlah sinyal bahaya seluler yang termasuk dalam kelompok Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). Salah satu molekul yang berperan adalah High-Mobility Group Box 1 (HMGB1). Molekul ini dapat berinteraksi dengan Toll-Like Receptor 4 (TLR4) maupun Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE). Aktivasi reseptor tersebut selanjutnya dapat merangsang jalur NF- $\kappa$ B dan meningkatkan pembentukan mediator proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (6). Peningkatan sitokin tersebut berkontribusi terhadap progresivitas OA melalui aktivasi mediator inflamasi lain, seperti COX-2, 5-LOX, dan prostaglandin E2 (PGE2), sehingga proses inflamasi dan kerusakan jaringan sendi dapat terus berlangsung.

Penatalaksanaan OA pada dasarnya bertujuan mengurangi nyeri sekaligus mempertahankan fungsi sendi penderita (7). OAINS merupakan salah satu kelompok obat yang banyak digunakan karena bekerja melalui penghambatan enzim COX-1 dan COX-2. Meskipun efektif sebagai antiinflamasi, penggunaan dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai risiko, termasuk gangguan gastrointestinal, ginjal, maupun kardiovaskular (8). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang lebih selektif terhadap mediator inflamasi, seperti COX-2 dan 5-LOX. Pemanfaatan senyawa aktif dari tanaman berkhasiat juga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pendekatan alternatif (9).

Indonesia memiliki keragaman tanaman rempah yang berpotensi dimanfaatkan sebagai sumber bahan aktif untuk pengembangan terapi berbasis bahan alam. Beberapa tanaman telah digunakan dalam pengobatan tradisional, antara lain kunyit (*Curcuma longa*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), serta jahe. Dalam penelitian ini, jahe

empurit (*Zingiber officinale* var. *amarum*) dipilih karena mempunyai kandungan komponen aktif yang berpotensi memberikan aktivitas antiinflamasi. Jahe empurit dilaporkan mengandung minyak atsiri sekitar 3–4%, serta senyawa seperti 6-gingerol dan 6-shogaol dalam konsentrasi relatif tinggi dibandingkan beberapa varietas jahe lainnya. Senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas yang berkaitan dengan penghambatan mediator inflamasi, termasuk NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ , serta tidak menghambat COX-1, menjadikannya lebih superior dalam pengobatan OA dibandingkan herbal lain yang kurang selektif (10,11).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa komponen aktif jahe memiliki aktivitas terhadap berbagai mediator inflamasi. Senyawa 6-gingerol dan 6-shogaol dilaporkan mempunyai kemampuan menangkal radikal bebas serta memengaruhi mediator seperti NO, PGE2, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , dan COX-2 (12). Di antara kedua senyawa tersebut, 6-shogaol dilaporkan memiliki aktivitas yang lebih kuat pada beberapa parameter tertentu (13). Selain hasil eksperimental, penelitian klinis yang menggunakan ekstrak jahe juga menunjukkan adanya perubahan beberapa parameter inflamasi, termasuk kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (14).

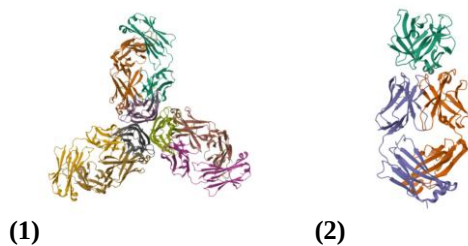
Berdasarkan potensi tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi interaksi senyawa aktif yang terdapat pada rimpang *Z. officinale* var. *amarum* terhadap target IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  melalui pendekatan molecular docking. Simulasi penambatan molekul dilakukan untuk membuka afinitas pengikatan serta profil interaksi ligan terhadap protein target, sehingga kandidat agen antiinflamasi osteoarthritis (OA) yang paling potensial dapat ditentukan. (15,16). Jika hasil menunjukkan afinitas pengikatan baik, senyawa jahe empurit berpotensi menjadi terapi alternatif aman untuk jalur inflamasi OA, mengurangi ketergantungan pada OAINS sintesis.

## METODE

### Preparasi bahan

Tahap awal penelitian dilakukan dengan menyiapkan struktur senyawa aktif rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* yang diperoleh melalui basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Struktur protein target dengan kode PDB 4G3Y dan 4G6J diperoleh dari basis data RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Selanjutnya, struktur protein dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020 dengan memisahkan protein dari ligan internal dan molekul air. Ligan internal yang telah dipisahkan digunakan sebagai kontrol negatif pada tahap penelitian. Validasi internal kemudian dilakukan melalui proses redocking menggunakan aplikasi PyRx 0.8.

## HASIL DAN ANALISA DATA



Setelah melalui tahap preparasi seperti hasil pada (Gambar 1), protein 4G3Y berhasil memperoleh dalam bentuk protein murni dengan ligan internalnya, yakni lindometasin. Protein 4G6J menghasilkan protein murni. Lalu, kedua protein tersebut dilakukan validasi internal untuk menilai kelayakan dengan molecular docking, namun tidak memiliki ligan internal sehingga mengindikasikan bahwa protein 4G3Y dan 4G6J tidak dapat dilakukan validasi internal.

**Gambar 1: Struktur protein 4G3Y dan 4G6J**  
**setelah tahap preparasi** Keterangan: (1) protein 4G3Y;  
 (2) protein 4G6J.

#### Preparasi Bahan

**Tabel 1. Hasil simulasi molecular docking pada protein 4G3Y**

| Ligan                | Binding Affinity | Ikatan Residu Asam<br>Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Keasaman Residu Asam<br>Amino(%) |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Canakinumab</b>   |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>100</b>                       |
| 1-dehydrogignerdione | -5.2             | Conventional Hydrogen Bond:<br>LYS C:65, LEU C:142<br>Carbon Hydrogen Bond: GLY C:66<br>Alkyl: LYS C:65, ILE B:56, PRO C:113<br>Pi-Alkyl: PHE C:144, ALA B:59, LEU C:142<br>van der Waals: GLY C:24, PRO C:139, GLN C:25, TYR C:141, GLY C:25, GLN C:67, ARG B:52, ASP C:140, HIS B:61                                                                                       |                                  |
| 6-Dehydroshogaol     | -5.9             | Conventional Hydrogen Bond:<br>PHE C:96, TRP B:47<br>Pi-Anion:<br>GLU C:46<br>Alkyl:<br>ALA B:92, ALA B:401, ARG B:38, LYS B:43, PRO C:95<br>van der Waals:<br>ASP B:62, THR C:97, GLU C:1, ALA B:61, LEU B:45, GLN B:39, GLY B:44, GLY C:99, PRO C:100, PHE C:98                                                                                                            |                                  |
| 6 Gingerdiol         | -6               | Conventional Hydrogen Bond : LEU B:45, THR B:91, GLU B:89<br>Pi-Anion : GLU B:45<br>Pi-Sigma : LYS B:43<br>Pi-Alkyl : ALA B:61, ALA B:40, ALA B:92, ARG B:38, GLN B:39<br>van der Waals : PHE C:96, PHE C:98, THR C:97, GLY C:99, PRO C:100, GLY B:44, TRP B:47, ASP B:90B:52, TYR C:141, ALA C:22, ASP C:143, ALA B:59, ASP C:140, PRO C:139, HIS B:61, GLU C:23, ALA C:145 |                                  |
| 6-Paradol            | -5.3             | Conventional Hydrogen Bond : PHE C:96<br>Carbon Hydrogen Bond : ASP B:62<br>Pi-Anion : GLU B:46<br>Pi-Sigma : THR C:97<br>Alkyl : ALA B:61, PRO C:95, PRO C:100                                                                                                                                                                                                              |                                  |

|                   |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |      | van der Waals : LEU B:45,<br>PHE C:98, LEU C:4,<br>GLY C:99, GLU C:1, VAL<br>C:3<br>Unfavorable Donor-Donor :<br>TRP B:47                                                                                                                                                                                            |
| 6-Shogaol         | -6.6 | Carbon Hydrogen Bond :<br>GLN C:42<br>Pi-Alkyl : TYR C:173, LYS<br>C:103<br>Alkyl : PRO C:40<br>van der Waals : GLN C:166,<br>VAL C:104, ALA C:83, ALA<br>C:84,<br>GLU C:165, ALA C:85, GLN<br>C:38, ASP C:41, TYR B:95,<br>PRO B:41, ALA B:42, GLN<br>B:39, LYS B:43, TYR C:87,<br>ARG C:142, PHE C:10, LYS<br>C:39 |
| 1.8-cineole       | -5.6 | Alkyl : PRO A:88<br>van der Waals : LEU A:63,<br>SER A:44, LYS A:64,<br>LYS A:66, GLY C:30, ASN<br>A:67, TYR A:91,<br>TYR A:69, PRO A:92, GLY<br>A:62                                                                                                                                                                |
| Alpha-terpineol   | -5.2 | Conventional Hydrogen Bond:<br>PHE C:96, TRP B:47<br>Pi-Anion:<br>GLU C:46<br>Alkyl:<br>ALA B:92, ALA B:401, ARG<br>B:38, LYS B:43, PRO C:95<br>van der Waals:<br>ASP B:62, THR C:97, GLU<br>C:1, ALA B:61, LEU B:45,<br>GLN B:39, GLY B:44, GLY<br>C:99, PRO C:100, PHE C:98                                        |
| Alpha-Zingiberene | -5.1 | Alkyl:<br>TYR B:107, LYS C:45<br>Pi-Alkyl:<br>PHE C:55, LYS C:45<br>van der Waals:<br>TRP B:108, ASP B:106, PRO<br>C:44, LEU C:46,<br>GLY C:57, SER C:56, VAL<br>C:58                                                                                                                                                |
| Beta-Myrcene      | -4.1 | Alkyl:<br>LYS A:64, PRO A:88, TYR<br>A:69<br>Pi-Alkyl:<br>LYS A:66<br>van der Waals:<br>LEU A:63, GLY A:62, LEU<br>A:68, SER A:44,<br>GLY C:30, ASN A:67, PRO<br>A:92, TYR A:91,<br>VAL A:86                                                                                                                         |
| Camphene          | -5.4 | Alkyl:<br>PRO A:92<br>van der Waals:<br>LEU A:63, GLY A:62, LEU<br>A:68, TYR A:69,<br>LYS A:64, SER A:44, VAL<br>A:86, ASN A:67,<br>LYS A:66, GLY C:30, PRO<br>A:88, TYR A:91                                                                                                                                        |
| Eugenol           | -5.1 | Conventional Hydrogen Bond:<br>TRP B:47<br>Carbon Hydrogen Bond:<br>ASP B:62<br>Pi-Anion:<br>GLU B:46<br>Pi-Sigma:<br>THR C:97<br>Alkyl:<br>VAL C:3, PRO C:95, ALA                                                                                                                                                   |

|             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |      | B:61<br>van der Waals: GLU C:1, ILE C:2, LEU C:4, PHE C:98, PHE C:96                                                                                                                                                                                                                     |
| Farnesol    | -5   | Conventional Hydrogen Bond<br><br>GLN C:42<br>Alkyl<br><br>LEU B:113, VAL B:93, PRO B:41<br>van der Waals<br><br>PRO B:154, GLU B:153, ALA B:42, TYR B:95, GLN B:39, LYS C:39, ASP C:41, PRO C:40                                                                                        |
| Geraniol    | -4.6 | Conventional Hydrogen Bond:<br>LEU A:68<br>Pi-Alkyl: LYS A:64, PRO A:92, TYR A:69<br>van der Waals: SER A:44, TYR A:91, PRO A:88, ASN A:67, LYS A:66, LEU A:63, VAL A:86                                                                                                                 |
| Gingediol   | -6.3 | Conventional Hydrogen Bond:<br>GLU B:39<br>Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>GLN B:39<br>Pi-Alkyl: ARG B:38, LYS B:43<br>van der Waals: ALA B:61, GLY C:99, PRO C:100, LEU B:45, GLY B:44, PHE C:96, TRP B:47, THR C:97, PHE C:98, ALA B:40, ALA B:92, THR B:91, ASP B:90 |
| Gingerdione | -5.7 | Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>ALA B:40<br>Pi-Sigma: ALA B:40<br>Pi-Alkyl: LYS B:43, ALA B:92, ARG B:38<br>Alkyl: GLU B:46<br>van der Waals: PHE C:98, PHE C:96, THR C:97, TRP B:47, LEU B:45, GLY B:44, GLN B:39, GLU B:39, ASP B:90, THR B:91                        |
| Gingerol    | -6.3 | <b>Carbon Hydrogen Bond:</b><br>ALA C:84<br><b>Alkyl:</b> ALA C:85, PRO C:40, LYS C:103, VAL B:93<br><b>van der Waals:</b> ASP C:105, TYR C:173, PHE C:10, VAL C:104, GLN C:166, GLU C:165, GLN C:42, ASP C:41, TYR B:95, TYR C:87, LYS C:39, GLN C:38, GLN B:39, PRO B:41               |
| Isoborneol  | -5.8 | Alkyl: PRO A:88<br>van der Waals: GLY A:62, PRO A:92, SER A:44, LYS A:64, GLY C:30, TYR A:91, TYR A:69, SER A:46, ASN A:67, LYS A:66                                                                                                                                                     |
| Perillene   | -4.7 | Conventional Hydrogen Bond:<br>ASN A:103<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>GLU A:51<br>Pi-Sigma: ALA A:116<br>Pi-Alkyl: LYS A:98, PRO A:58, VAL A:101<br>van der Waals: LYS A:95,                                                                                                            |

|                    |      |                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |      | GLN A:49, GLY A:50                                                                                                                                                                                                                 |
| Sesquiphellandrene | -5.3 | Alkyl: LYS A:64, PRO A:88, VAL A:86, TYR A:69<br>Pi-Alkyl: PRO A:88, TYR A:69<br>van der Waals: SER C:28, GLY C:30, TYR A:91, PRO A:92, SER A:44, ASN A:67, LYS A:66                                                               |
| Zingerone          | -5.4 | Conventional Hydrogen Bond: LEU C:4<br>Carbon Hydrogen Bond: THR C:97, ASP B:62<br>Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Sigma: THR C:97<br>Alkyl: PRO C:95, ALA B:61<br>van der Waals: ILE C:2, VAL C:3, PHE C:98, TRP B:47, PHE C:96, GLU C:1 |

**Tabel 2. Hasil penambatan molekuler senyawa aktif terhadap protein 4G6J**

| Ligan                | Binding Affinity | Ikatan Residu Asam<br>Amino                                                                                                                                                                                                                                                         | Keasaman Residu Asam<br>Amino(%) |
|----------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Canakinumab          |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 100                              |
| 1-dehydrogignerdione | -5.2             | Conventional Hydrogen Bond: LYS C:65, LEU C:142<br>Carbon Hydrogen Bond: GLY C:66<br>Alkyl: LYS C:65, ILE B:56, PRO C:113<br>Pi-Alkyl: PHE C:144, ALA B:59, LEU C:142<br>van der Waals: GLY C:24, PRO C:139, GLN C:25, TYR C:141, GLY C:25, GLN C:67, ARG B:52, ASP C:140, HIS B:61 |                                  |
| 6-Dehydroshogaol     | -5.9             | Conventional Hydrogen Bond: PHE C:96, TRP B:47<br>Pi-Anion: GLU C:46<br>Alkyl: ALA B:92, ALA B:401, ARG B:38, LYS B:43, PRO C:95<br>van der Waals: ASP B:62, THR C:97, GLU C:1, ALA B:61, LEU B:45, GLN B:39, GLY B:44, GLY C:99, PRO C:100, PHE C:98                               |                                  |
| 6 Gingerdiol         | -6               | Conventional Hydrogen Bond : LEU B:45, THR B:91, GLU B:89<br>Pi-Anion : GLU B:45<br>Pi-Sigma : LYS B:43<br>Pi-Alkyl : ALA B:61, ALA B:40, ALA B:92, ARG B:38, GLN B:39<br>van der Waals : PHE C:96, PHE C:98, THR C:97, GLY C:99, PRO C:100, GLY B:44,                              |                                  |

|                   |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |      | TRP B:47, ASP B:90B:52,<br>TYR C:141, ALA C:22, ASP<br>C:143, ALA B:59, ASP<br>C:140, PRO C:139, HIS<br>B:61, GLU C:23, ALA C:145                                                                                                                                                                                    |
| 6-Paradol         | -5.3 | Conventional Hydrogen<br>Bond : PHE C:96<br>Carbon Hydrogen Bond :<br>ASP B:62<br>Pi-Anion : GLU B:46<br>Pi-Sigma : THR C:97<br>Alkyl : ALA B:61, PRO C:95,<br>PRO C:100<br>van der Waals : LEU B:45,<br>PHE C:98, LEU C:4,<br>GLY C:99, GLU C:1, VAL C:3<br>Unfavorable Donor-Donor<br>: TRP B:47                   |
| 6-Shogaol         | -6.6 | Carbon Hydrogen Bond :<br>GLN C:42<br>Pi-Alkyl : TYR C:173, LYS<br>C:103<br>Alkyl : PRO C:40<br>van der Waals : GLN C:166,<br>VAL C:104, ALA C:83, ALA<br>C:84,<br>GLU C:165, ALA C:85, GLN<br>C:38, ASP C:41, TYR B:95,<br>PRO B:41, ALA B:42, GLN<br>B:39, LYS B:43, TYR C:87,<br>ARG C:142, PHE C:10, LYS<br>C:39 |
| 1.8-cineole       | -5.6 | Alkyl : PRO A:88<br>van der Waals : LEU A:63,<br>SER A:44, LYS A:64,<br>LYS A:66, GLY C:30, ASN<br>A:67, TYR A:91,<br>TYR A:69, PRO A:92, GLY<br>A:62                                                                                                                                                                |
| Alpha-terpineol   | -5.2 | Conventional Hydrogen<br>Bond:<br>PHE C:96, TRP B:47<br>Pi-Anion:<br>GLU C:46<br>Alkyl:<br>ALA B:92, ALA B:401, ARG<br>B:38, LYS B:43, PRO C:95<br>van der Waals:<br>ASP B:62, THR C:97, GLU<br>C:1, ALA B:61, LEU B:45,<br>GLN B:39, GLY B:44, GLY<br>C:99, PRO C:100, PHE C:98                                     |
| Alpha-Zingiberene | -5.1 | Alkyl:<br>TYR B:107, LYS C:45<br>Pi-Alkyl:<br>PHE C:55, LYS C:45<br>van der Waals:<br>TRP B:108, ASP B:106, PRO<br>C:44, LEU C:46,<br>GLY C:57, SER C:56, VAL<br>C:58                                                                                                                                                |
| Beta-Myrcene      | -4.1 | Alkyl:<br>LYS A:64, PRO A:88, TYR<br>A:69<br>Pi-Alkyl:                                                                                                                                                                                                                                                               |

|           |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |      | LYS A:66<br>van der Waals:<br>LEU A:63, GLY A:62, LEU<br>A:68, SER A:44,<br>GLY C:30, ASN A:67, PRO<br>A:92, TYR A:91,<br>VAL A:86                                                                                                                                                      |
| Camphene  | -5.4 | Alkyl:<br>PRO A:92<br>van der Waals:<br>LEU A:63, GLY A:62, LEU<br>A:68, TYR A:69,<br>LYS A:64, SER A:44, VAL<br>A:86, ASN A:67,<br>LYS A:66, GLY C:30, PRO<br>A:88, TYR A:91                                                                                                           |
| Eugenol   | -5.1 | Conventional Hydrogen<br>Bond:<br>TRP B:47<br>Carbon Hydrogen Bond:<br>ASP B:62<br>Pi-Anion:<br>GLU B:46<br>Pi-Sigma:<br>THR C:97<br>Alkyl:<br>VAL C:3, PRO C:95, ALA<br>B:61<br>van der Waals: GLU C:1,<br>ILE C:2, LEU C:4, PHE C:98,<br>PHE C:96                                     |
| Farnesol  | -5   | Conventional Hydrogen<br>Bond<br>GLN C:42<br>Alkyl<br>LEU B:113, VAL B:93, PRO<br>B:41<br>van der Waals<br>PRO B:154, GLU B:153,<br>ALA B:42, TYR B:95, GLN<br>B:39, LYS C:39, ASP C:41,<br>PRO C:40                                                                                    |
| Geraniol  | -4.6 | Conventional Hydrogen<br>Bond: LEU A:68<br>Pi-Alkyl: LYS A:64, PRO<br>A:92, TYR A:69<br>van der Waals: SER A:44,<br>TYR A:91, PRO A:88, ASN<br>A:67, LYS A:66, LEU A:63,<br>VAL A:86                                                                                                    |
| Gingediol | -6.3 | Conventional Hydrogen<br>Bond: GLU B:39<br>Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>GLN B:39<br>Pi-Alkyl: ARG B:38, LYS<br>B:43<br>van der Waals: ALA B:61,<br>GLY C:99, PRO C:100, LEU<br>B:45, GLY B:44,<br>PHE C:96, TRP B:47, THR<br>C:97, PHE C:98, ALA B:40,<br>ALA B:92, |

|                    |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |      | THR B:91, ASP B:90                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gingerdione        | -5.7 | Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>ALA B:40<br>Pi-Sigma: ALA B:40<br>Pi-Alkyl: LYS B:43, ALA<br>B:92, ARG B:38<br>Alkyl: GLU B:46<br>van der Waals: PHE C:98,<br>PHE C:96, THR C:97, TRP<br>B:47,<br>LEU B:45, GLY B:44, GLN<br>B:39, GLU B:39,<br>ASP B:90, THR B:91             |
| Gingerol           | -6.3 | <b>Carbon Hydrogen Bond:</b><br>ALA C:84<br><b>Alkyl:</b> ALA C:85, PRO C:40,<br>LYS C:103, VAL B:93<br><b>van der Waals:</b> ASP C:105,<br>TYR C:173, PHE C:10, VAL<br>C:104, GLN C:166, GLU<br>C:165, GLN C:42, ASP C:41,<br>TYR B:95, TYR C:87, LYS<br>C:39, GLN C:38, GLN B:39,<br>PRO B:41 |
| Isoborneol         | -5.8 | Alkyl: PRO A:88<br>van der Waals: GLY A:62,<br>PRO A:92, SER A:44, LYS<br>A:64, GLY C:30, TYR A:91,<br>TYR A:69, SER A:46, ASN<br>A:67, LYS A:66                                                                                                                                                |
| Perillene          | -4.7 | Conventional Hydrogen<br>Bond: ASN A:103<br>Pi-Donor Hydrogen Bond:<br>GLU A:51<br>Pi-Sigma: ALA A:116<br>Pi-Alkyl: LYS A:98, PRO<br>A:58, VAL A:101<br>van der Waals: LYS A:95,<br>GLN A:49, GLY A:50                                                                                          |
| Sesquiphellandrene | -5.3 | Alkyl: LYS A:64, PRO A:88,<br>VAL A:86, TYR A:69<br>Pi-Alkyl: PRO A:88, TYR<br>A:69<br>van der Waals: SER C:28,<br>GLY C:30, TYR A:91, PRO<br>A:92, SER A:44, ASN A:67,<br>LYS A:66                                                                                                             |
| Zingerone          | -5.4 | Conventional Hydrogen<br>Bond: LEU C:4<br>Carbon Hydrogen Bond:<br>THR C:97, ASP B:62<br>Pi-Anion: GLU B:46<br>Pi-Sigma: THR C:97<br>Alkyl: PRO C:95, ALA B:61<br>van der Waals: ILE C:2, VAL<br>C:3, PHE C:98, TRP B:47,<br>PHE C:96, GLU C:1                                                  |

### Simulasi Molecular Docking

Hasil interaksi antara senyawa aktif Zingiber officinale var. amarum dengan protein IL-1 $\beta$  (4G6J) dan TNF- $\alpha$  (4G3Y) selanjutnya diamati melalui visualisasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020. Visualisasi tersebut digunakan untuk

mengevaluasi pola interaksi antara ligan uji dan residu asam amino pada masing-masing protein target. Hasil interaksi kemudian dibandingkan dengan ligan pembanding, yaitu Canakinumab pada protein 4G6J dan Infliximab pada protein 4G3Y. Evaluasi dilakukan dengan memperhatikan nilai binding affinity serta jenis interaksi residu asam

amino yang terbentuk. Analisis tersebut selanjutnya digunakan untuk menentukan senyawa uji yang menunjukkan potensi interaksi terhadap protein target berdasarkan hasil simulasi yang diperoleh.

Berdasarkan hasil *molecular docking* terhadap protein 4G6J, dari dua puluh senyawa yang diuji diperoleh enam senyawa dengan nilai *binding affinity* terbaik, yaitu 6-shogaol (-6,6 kcal/mol), gingediol (-6,3 kcal/mol), gingerol (-6,3 kcal/mol), 6-gingerdiol (-6,0 kcal/mol), 6-dehydroshogaol (-5,9 kcal/mol), dan isoborneol (-5,8 kcal/mol).

Sementara itu, pada protein 4G3Y, enam senyawa dengan nilai *binding affinity* terbaik adalah  $\alpha$ -zingiberene (-6,5 kcal/mol), 6-gingerdiol (-6,4 kcal/mol), gingerdione (-6,2 kcal/mol), 1-dehydrogingerdione (-6,1 kcal/mol), gingediol (-6,1 kcal/mol), dan sesquiphellandrene (-6,1 kcal/mol).

## PEMBAHASAN

Bagian hasil menyajikan data yang diperoleh dari penelitian secara objektif tanpa memberikan interpretasi lebih lanjut. Penjelasan mengenai makna temuan serta interpretasi terhadap hasil analisis selanjutnya diuraikan pada bagian pembahasan.

### Analisis Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Z. officinale var. amarum pada Protein 4G3Y

Hasil simulasi *molecular docking* memperlihatkan bahwa senyawa aktif rimpang Zingiber officinale var. amarum dapat berinteraksi dengan protein 4G3Y dengan nilai *binding affinity* yang berbeda-beda. Nilai afinitas yang diperoleh berada pada rentang -4,5 hingga -6,5 kcal/mol, yang menunjukkan adanya variasi kemampuan pengikatan setiap senyawa terhadap protein target. Dalam analisis *molecular docking*, nilai *binding affinity* yang semakin negatif menunjukkan kecenderungan afinitas ligan terhadap protein yang semakin baik serta pembentukan kompleks ligan-protein yang lebih stabil (17).

Berdasarkan nilai *binding affinity*, terdapat enam senyawa yang menunjukkan afinitas pengikatan terbaik terhadap protein 4G3Y.  $\alpha$ -Zingiberene memiliki nilai paling negatif, yaitu -6,5 kcal/mol, kemudian diikuti 6-gingerdiol sebesar -6,4 kcal/mol dan gingerdione sebesar -6,2 kcal/mol. Tiga senyawa lainnya, yaitu 1-dehydrogingerdione, gingediol, dan sesquiphellandrene, masing-masing menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -6,1 kcal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa keenam senyawa mempunyai kecenderungan interaksi yang lebih baik terhadap protein 4G3Y dibandingkan senyawa aktif lainnya yang dianalisis.

Selain nilai afinitas, pola interaksi ligan dengan residu asam amino pada protein target juga menjadi parameter yang dapat digunakan untuk menilai karakteristik interaksi yang terbentuk. Kesamaan residu asam amino antara senyawa uji dan pembandingan dapat memberikan gambaran mengenai kemiripan pola pengikatan pada protein target. Adanya ikatan hidrogen maupun interaksi lain pada kompleks ligan-protein turut mendukung kestabilan

interaksi yang dihasilkan. Oleh karena itu, penilaian terhadap kandidat senyawa tidak hanya didasarkan pada nilai *binding affinity*, tetapi juga perlu mempertimbangkan pola interaksi dengan residu asam amino pada sisi pengikatan protein.

Di antara enam senyawa dengan afinitas terbaik,  $\alpha$ -zingiberene menjadi senyawa yang paling menonjol karena memiliki nilai *binding affinity* paling negatif, yaitu -6,5 kcal/mol. Nilai tersebut menunjukkan kecenderungan  $\alpha$ -zingiberene untuk membentuk interaksi yang lebih kuat dengan protein 4G3Y dibandingkan senyawa uji lainnya. Sementara itu, 6-gingerdiol, gingerdione, 1-dehydrogingerdione, gingediol, dan sesquiphellandrene juga memperlihatkan afinitas yang relatif baik sehingga berpotensi untuk dikaji lebih lanjut terhadap target TNF- $\alpha$ . Meskipun demikian, hasil *molecular docking* merupakan prediksi berbasis *in silico*, sehingga aktivitas biologis dan kemampuan penghambatan senyawa terhadap TNF- $\alpha$  masih memerlukan konfirmasi melalui penelitian eksperimental.

### Analisis Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Z. officinale var. amarum pada Protein 4G6J

Interaksi senyawa aktif Z. officinale var. amarum terhadap protein 4G6J juga menunjukkan variasi nilai *binding affinity*. Nilai yang diperoleh berada pada rentang -4,1 hingga -6,6 kcal/mol. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa setiap senyawa mempunyai kecenderungan afinitas yang berbeda terhadap protein target. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif mengindikasikan kecenderungan terbentuknya kompleks ligan-protein yang lebih stabil, sehingga senyawa dengan nilai tersebut dapat dipertimbangkan sebagai kandidat dengan kemampuan interaksi yang lebih baik terhadap target IL-1 $\beta$  (18).

Dari seluruh senyawa yang dianalisis, enam senyawa menunjukkan nilai *binding affinity* terbaik terhadap protein 4G6J. Nilai paling negatif diperoleh 6-shogaol sebesar -6,6 kcal/mol. Gingediol dan gingerol masing-masing menghasilkan nilai -6,3 kcal/mol, kemudian diikuti 6-gingerdiol sebesar -6,0 kcal/mol, 6-dehydroshogaol sebesar -5,9 kcal/mol, serta isoborneol sebesar -5,8 kcal/mol. Berdasarkan nilai tersebut, keenam senyawa menunjukkan kecenderungan pengikatan yang lebih baik terhadap protein 4G6J dibandingkan senyawa uji lainnya.

Hasil ini menempatkan 6-shogaol sebagai senyawa dengan afinitas paling baik terhadap 4G6J karena menghasilkan nilai *binding affinity* paling negatif. Gingediol dan gingerol juga memperlihatkan afinitas yang relatif kuat dengan nilai yang sama, sedangkan 6-gingerdiol, 6-dehydroshogaol, dan isoborneol menunjukkan nilai yang sedikit lebih tinggi. Perbedaan nilai tersebut memperlihatkan adanya variasi kemampuan masing-masing struktur senyawa dalam berinteraksi dengan protein target. Evaluasi lebih lanjut terhadap pola interaksi residu asam amino diperlukan untuk memperoleh gambaran yang lebih menyeluruh mengenai karakteristik pengikatan masing-masing ligan.

Secara keseluruhan, hasil simulasi terhadap protein 4G6J menunjukkan bahwa beberapa komponen aktif *Z. officinale* var. *amarum* mempunyai afinitas yang potensial terhadap target IL-1 $\beta$ . Di antara senyawa yang dianalisis, 6-shogaol menjadi kandidat yang paling menonjol berdasarkan nilai binding affinity sebesar -6,6 kcal/mol. Gingediol, gingerol, 6-gingerdiol, 6-dehydroshogaol, dan isoborneol juga menunjukkan afinitas yang relatif baik dan dapat dipertimbangkan untuk penelitian lebih lanjut. Namun, hasil ini belum dapat digunakan untuk menyatakan bahwa senyawa tersebut terbukti menghambat IL-1 $\beta$ , karena analisis yang dilakukan masih terbatas pada pendekatan in silico. Pengujian in vitro dan in vivo diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologis yang diprediksi melalui simulasi molecular docking (23).

## **SIMPULAN**

Hasil simulasi molecular docking menunjukkan bahwa senyawa aktif rimpang *Zingiber officinale* var. *amarum* memiliki kemampuan berinteraksi dengan protein target yang berperan dalam proses inflamasi osteoarthritis. Pada protein 4G3Y sebagai target TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -zingiberene menunjukkan afinitas pengikatan terbaik dengan nilai binding affinity sebesar -6,5 kcal/mol. Sementara itu, pada protein 4G6J sebagai target IL-1 $\beta$ , 6-shogaol menghasilkan nilai binding affinity paling baik sebesar -6,6 kcal/mol. Temuan tersebut menunjukkan bahwa  $\alpha$ -zingiberene dan 6-shogaol merupakan senyawa yang paling menonjol berdasarkan hasil simulasi in silico dan berpotensi untuk dikaji lebih lanjut sebagai kandidat yang berinteraksi dengan mediator inflamasi pada osteoarthritis. Pengujian lanjutan secara in vitro dan in vivo diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya.

## **SARAN**

Hasil penelitian ini masih didasarkan pada pendekatan in silico. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan melalui pengujian in vitro dan in vivo untuk mengonfirmasi aktivitas biologis senyawa aktif *Zingiber officinale* var. *amarum* serta memperkuat bukti mengenai potensinya sebagai kandidat antiinflamasi pada osteoarthritis.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) serta Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) atas fasilitasi dan dukungan finansial/materiil yang telah diberikan. FK UNISMA yang telah mendanai penelitian dan kepada *peer reviewer* atau kepada orang dan tim yang membantu proses statistik atau proses penelitian khusus yang melibatkan hal khusus namun tidak dapat ditulis sebagai penulis jurnal.

