

**ANALISIS *DOCKING* MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA KUNYIT
(*Curcuma longa* L.) DAN BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIATEROSKLEROSIS**



Oleh:

Fitri Diah Viansari Saputri

23175291A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2020

**ANALISIS DOCKING MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA KUNYIT
(*Curcuma longa* L.) DAN BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIATEROSKLEROSIS**

SKRIPSI



**Oleh:
Fitri Diah Viansari Saputri
23175291A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

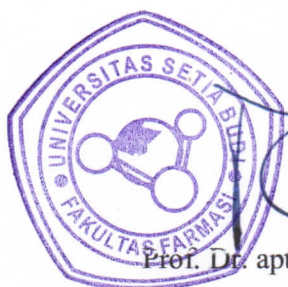
**ANALISIS DOCKING MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA KUNYIT
(*Curcuma longa* L.) DAN BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIATEROSKLEROSIS**

Oleh:

Fitri Diah Viansari Saputri
23175291A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 20 November 2020

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

apt. Fransiska Leviana, M.Sc.

Penguji

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Desi Purwaningsih, M.Si.
3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 20 November 2020

Tanda tangan



Fitri Diah Viansari Saputri

KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikum warrahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkat rahmat dan hidayah-Nya serta kasih sayang-Nya saya sebagai penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Analisis Docking Molekuler Kandungan Kimia Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) Terhadap Protein Target Antiaterosklerosis".

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Dalam penulisan skripsi ini tentunya penulis mendapat dukungan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. apt. R. A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia budi Surakarta.
3. Dr. apt. Tri Wijayanti, S.Farm., MPH. Selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing dan memberi semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Fransiska Leviana, M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan memberikan semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen dan civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Kedua orang tuaku tercinta atas doa, dukungan, semangat, fasilitas, dan kasih sayang atas segala hal sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

8. Adikku atas semangat dan doanya.
9. Sahabat-sahabatku cenayang girl gusti ayu komang, angela merici s bahy, galuh octaviani, sesilia putri yang selalu memberikan semangat dan dukungan juga selalu bisa menghibur. Sahabat kecilku Ika pebriana wulandari yang selalu memberi dukungan dan semangat nya. Sobat ku nisa tito dan nanda dewi yang selalu memberi dukungan dan semangatnya serta hiburannya. Teman-teman sekolahku yang memberi dukungan.
10. Bias-bias ku dari segala macam unit di exo, nct, straykids, treasure, ateez, dan banyak lagi yang tidak bisa disebutkan satu-satu atas segala hiburan dan kebahagiaannya dengan selalu membuat lagu, dance, dan konten bagus.
11. Teman-teman tim docking ku yang selalu membantu, mendukung, dan memberi semangat. Kakak tingkat tim docking yang memberi saran, masukan, bantuan, dan semangat.
12. Teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017 atas dukungan dan semangatnya.
13. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu demi telah membantu penulis.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta 'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini jauh dari sempurna, namun penulis berharap hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan dan dapat berguna bagi yang memerlukan.

Wassalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, 20 November 2020



Penulis

DAFTAR ISI

	HALAMAN
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Aterosklerosis	6
1. Definisi aterosklerosis.....	6
2. Patofisiologi	6
B. Protein Target	9
1. Protein <i>extracellular regulated kinase 1 and 2</i> (ERK1 dan ERK2)	9
2. Protein <i>c-Jun N-terminal kinases 1 dan 2</i> (JNK1 dan JNK2).....	10
3. Protein p38MAPK	12

4.	Protein <i>nuclear factor-kappa Beta</i> (NF- $\kappa\beta$)	13
C.	Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.).....	16
1.	Sistematika tanaman	16
2.	Kandungan kimia.....	16
D.	Bunga Rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.)	19
1.	Sistematika tanaman	19
2.	Kandungan kimia.....	19
E.	<i>Docking</i> Molekuler.....	22
F.	Landasan Teori.....	25
G.	Hipotesis	27
BAB III METODE PENELITIAN.....		28
A.	Populasi dan Sampel	28
B.	Variabel Penelitian	28
1.	Identifikasi variabel utama.....	28
2.	Klasifikasi variabel bebas	28
3.	Definisi operasional variabel utama	29
C.	Alat dan Bahan	30
1.	Alat.....	30
2.	Bahan	30
D.	Cara Kerja.....	31
1.	Penyiapan struktur ligan	31
2.	Penyiapan struktur makromolekul	31
3.	Validasi metode <i>docking</i>	32
4.	Proses pembuatan <i>grid</i>	32

5.	Proses <i>docking</i> molekuler.....	32
6.	Analisa hasil <i>docking</i> molekuler.....	33
E.	Skema Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		35
A.	Preparasi Struktur Tiga Dimensi Makromolekul	35
B.	Preparasi Ligan Uji.....	36
C.	Validasi Metode <i>Docking</i> Molekuler	36
D.	Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		58
A.	Kesimpulan.....	58
B.	Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA		59

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

1. <i>Atherosclerosis signaling pathway</i> (Wang <i>et al</i> 2018)	8
2. Pola interaksi protein ERK1 dengan ligan 38Z (kode PDB 4QTB) (RCSB 2020).....	9
3. Pola interaksi protein ERK2 dengan <i>caffeic acid</i> (kode PDB 4N0S) (RCSB 2020).....	10
4. Pola interaksi protein JNK1 dengan ligan GS7 (kode PDB 3ELJ) (RCSB 2020).....	11
5. Pola interaksi protein JNK2 dengan ligan B96 (kode PDB 3NPC) (RCSB 2020).....	11
6. Pola interaksi protein p38MAPK dengan ligan 094 (kode PDB 1OUY) (RCSB 2020)	12
7. <i>NFκB pathway in atherosclerosis</i> (Pamukcu 2011).....	13
8. Pola interaksi protein NF-κB dengan ligan T28 (kode PDB 4IDT) (RCSB 2020)	15
9. Skema jalannya penelitian.....	34
10. Hasil <i>overlay</i> ligan <i>redocked</i> (hijau) dan ligan kristalografi (biru).....	38
11. Diagram interaksi <i>curcumin</i> (kiri) dibandingkan dengan ligan asli (kanan) ...	45
12. Diagram interaksi spinasterol (kiri) dibandingkan dengan ligan asli (kanan) .	46
13. Diagram interaksi <i>calebin A</i> (kiri) dibandingkan ligan asli (kanan)	47
14. Diagram interaksi spinasterol (kiri) dibandingkan dengan ligan asli (kanan) .	48
15. Diagram interaksi <i>curcumin</i> (kiri) dibandingkan dengan ligan asli (kanan) ...	50
16. Diagram interaksi spinasterol (kiri) dibandingkan ligan asli (kanan)	51
17. Diagram interaksi <i>Bis- (4-hydroxycinnamoyl) methane</i> (kiri) dibandingkan dengan ligan asli (kanan)	52
18. Diagram interaksi Ergosterol (kiri) dibandingkan ligan asli (kanan)	53
19. Diagram interaksi <i>Demethoxycurcumin</i> (kiri) dibandingkan ligan asli (kanan).....	55
20. Diagram interaksi ergosterol (kiri) dibandingkan ligan asli (kanan)	56

DAFTAR TABEL

HALAMAN

1. Kandungan kimia kunyit (<i>Curcuma longa</i> L) KNAPSACK 2020	16
2. Kandungan kimia bunga rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.) KNAPSACK 2020.....	20
3. Informasi makromolekul (RSCB 2020).....	35
4. <i>Grid center</i> dan dimensi <i>gridbox</i>	37
5. Hasil <i>docking</i> terbaik terhadap protein target p38MAPK(1OUY)	40
6. Hasil <i>docking</i> terbaik terhadap protein target JNK1(3ELJ).....	41
7. Hasil <i>docking</i> terbaik terhadap protein target JNK2(3NPC).....	42
8. Hasil <i>docking</i> terbaik terhadap protein target Nf-Kb(4IDT).....	43
9. Hasil <i>docking</i> terbaik terhadap protein target ERK1(4QTB).....	44
10. Urutan senyawa terbaik berdasarkan energi <i>binding</i> tertinggi.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

1 Struktur 3D makromolekul dan interaksi ligan asli	65
2 Prosedur <i>docking</i>	71
3. Hasil <i>docking</i>	82

INTISARI

SAPUTRI, F.D.V., 2020, ANALISIS DOCKING MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA KUNYIT (*Curcuma longa* L.) DAN BUNGA ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIATEROSKLEROSIS.

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronik yang ditandai oleh terbentuknya plak dalam arteri besar. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) dan bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis namun kandungan senyawa potensial belum diketahui pasti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa yang memiliki aktifitas terhadap protein target ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK, dan NF- κ B sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis.

Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *docking* molekuler. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah preparasi ligan uji dengan menggunakan MarvinSketch dan VegaZZ, preparasi protein target dengan menggunakan AutodockTools 1.5.6, validasi ligan dan protein target menggunakan Autodock 4, serta visualisasi hasil *docking* menggunakan PyMOL dan *Discovery Studio Visualizer*.

Hasil *docking* dinilai dari energi ikatan yang terbentuk antara senyawa uji dengan protein dan interaksi yang sesuai dengan ligan asli. Semakin rendah nilai energi ikatan antara senyawa uji dengan protein target, maka kompleks yang terbentuk semakin stabil. Semakin sesuai interaksi senyawa uji dengan ligan asli maka semakin baik potensi senyawa tersebut. Hasil penelitian menunjukkan senyawa yang berpotensi menghambat aktivasi protein target yaitu *curcumin*, *calebin A*, *Bis-(4-hydroxycinnamoyl)methane*, *demethoxycurcumin* dari kunyit serta spinasterol dan ergosterol dari bunga rosela. Aktifitas dilihat melalui energi ikatan yang rendah (minus) dan pembentukan ikatan hidrogen pada interaksi senyawa terhadap protein target.

Kata kunci : aterosklerosis, kunyit, bunga rosela, *docking* molekuler

ABSTRACT

SAPUTRI, F.D.V., 2020, MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF TURMERIC CHEMICAL CONTENT (*Curcuma longa* L.) AND ROSELA FLOWERS (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) AGAINST THE TARGET PROTEIN ANTIATHEROSCLEROSIS.

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by the formation of plaque in large arteries. Previous research has reported that turmeric extract (*Curcuma longa* L.) and rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) have antiinflammatory activity in atherosclerosis but the potential compound is not yet known. This research aims to find out which compounds have activity against target proteins ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK, and NF- κ B as antiinflammatory in atherosclerosis.

The research was conducted in silico using molecular docking methods. The research phases are test ligand preparation using MarvinSketch and VegaZZ, target protein preparation using AutodockTools 1.5.6, ligand validation and target protein using Autodock 4, and visualization of docking results using PyMOL and Discovery Studio Visualizer.

Docking results are assessed from bonding energy formed between the test compound, protein and the interaction corresponding to the native ligand. The lower energy value of the bond between test compound and the target protein, more stable complex is formed. The more appropriate interaction of test compounds with native ligand then has potential to the target protein. The results showed compounds that could potentially inhibit activation of target proteins namely curcumin, calebin A, Bis-(4-hydroxycinnamoyl) methane, demethoxycurcumin from turmeric as well as spinasterol and ergosterol from rosela flowers. Activity is seen through low bond energy (minus) and the formation of hydrogen bonds in compound interactions against target proteins.

Keywords : atherosclerosis, turmeric, rosela, molecular docking

BAB 1 PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit akibat gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah yang menyebabkan 31% atau sekitar 17,5 juta jiwa dari jumlah kematian dunia pada tahun 2012. Dari jumlah kematian tersebut, 7,4 juta disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK) dan 6,7 juta oleh stroke (Kemenkes RI 2017). PJK terjadi akibat penyempitan arteri koroner sehingga tidak ada aliran darah ke otot jantung. Hal yang mendasari terjadinya PJK adalah aterosklerosis yang merupakan inflamasi kronis pada dinding dalam arteri sehingga terjadi penebalan dan penurunan elastisitas (Srividya 2017).

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronik yang ditandai oleh terbentuknya plak dalam arteri besar. Aterosklerosis merupakan penyebab tersering penyakit arteri koroner, penyakit arteri karotis, penyakit arteri perifer dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. Aterosklerosis ditandai oleh hilangnya elastisitas pembuluh dan terbentuknya plak di dinding pembuluh darah (Nurtamin 2014). Kerusakan awal sel endotel yang cedera pada aterosklerosis akan menyebabkan hilangnya homeostasis endotel sehingga terjadi disfungsi endotel. Permeabilitas endotel akan meningkat yang memungkinkan terakumulasinya *low density lipoprotein* (LDL) pada dinding pembuluh darah, sehingga endotel akan teraktivasi menghasilkan proinflamasi sitokin meliputi monosit, makrofag, interferon- γ , interleukin-1, interleukin-6, nitrat oksida dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang menyebabkan endotel mampu absorpsi LDL, LDL termodifikasi, *free cholesterol* (FC) dan *cholesteryl esters* (Francis and Pierce 2011) sehingga berkontribusi dalam pembentukan plak (Warboys 2011).

Sitokin dibagi menjadi tiga kelompok yakni kelompok IL-1 (yang terdiri dari IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, dan IL-18), kelompok TNF, dan kelompok TGF- β . Kelompok IL-1 dan kelompok TNF dapat mengaktifkan jalur *nuclear factor-kappa Beta* (NF- $\kappa\beta$) and *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Sitokin yang memicu proinflamasi yang berperan dalam patogenesis aterosklerosis terdiri dari TNF, IL-1, IL-12, IL-18, IFN (Tedgui and Mallat 2006). Paparan yang terus menerus dari

sitokin proinflamasi akan membentuk plak, mendukung pertumbuhan plak hingga mendukung pecahnya plak yang dapat mengakibatkan terjadinya stroke atau infark miokard (Francis and Pierce 2011).

Teraktivasi jalur NF- κ B akan meningkatkan ekspresi gen proinflamasi seperti VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) dan ESelektin (Endotelial Selektin) yang akan menimbulkan inflamasi. Dengan adanya respon inflamasi akan memicu leukosit untuk menempel pada sel endotel sehingga permeabilitas sel endotel akan meningkat. Meningkatnya permeabilitas sel endotel menyebabkan monosit akan bermigrasi ke daerah intima dan berdiferensiasi menjadi makrofag untuk menfagositosis *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang ada pada sel endotel, kemudian membentuk sel busa. Terbentuknya sel busa akan mengaktivasi sel otot polos halus bermigrasi dari bagian media ke intima dan berproliferasi menjadi jaringan fibrous, sehingga akan terbentuk plak di pembuluh darah (Warboys 2011).

Upaya pencegahan melalui pemberian obat-obatan dan pembedahan relatif mahal sehingga diperlukan upaya pencegahan yang memerlukan pembiayaan lebih murah, serta efek samping serius penggunaan jangka panjang yang kurang baik. Sehingga, untuk mengatasi permasalahan tersebut maka pengobatan herbal pun menjadi pilihan bagi pasien, dikarenakan minimnya efek samping yang didapat pada pengobatan herbal dan ketersediaan tanaman herbal yang banyak di Indonesia. Beberapa tanaman herbal yang berkhasiat anti aterosklerosis adalah kunyit (*Curcuma longa* L.) dan bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* Linn.).

Kunyit adalah tanaman tropis yang banyak terdapat di benua Asia yang secara ekstensif dipakai sebagai zat pewarna dan pengharum makanan. Komponen utama dalam rimpang kunyit adalah kurkumin dan minyak atsiri. Berdasarkan hasil penelitian Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balittro) bahwa kandungan kurkumin rimpang kunyit rata-rata 10,92% (Sundari 2016). Kurkumin mampu melakukan *down* regulasi faktor transkripsi seperti faktor reseptor NF- κ B dan *activator* protein 1 (AP-1) Faktor transkripsi AP-1 bertindak mengatur ekspresi berbagai macam sel yang penting untuk proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel. Oleh karena itu kurkumin dapat menekan respons inflamasi pada pembuluh darah

sehingga menurunkan ekspresi molekul adhesi dan sitokin yang dapat mempermudah pembentukan plak pada dinding pembuluh darah (Nurtamin 2014). Penelitian terdahulu diketahui bahwa kunyit memiliki kandungan kimia kurkumin, ar-turmeron, metilkurkumin, demtoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan sodium kurkumin (Araujo 2001).

Rosela diduga mempunyai aktifitas antioksidan yang dapat mencegah terjadinya aterosklerosis. Menurut Lin (2011) ekstrak *Hibiscus sabdariffa* L. menurunkan konsentrasi total lipid plasma pada tikus yang menunjukkan efek perlindungan kardiovaskular. Data ini juga menyiratkan bahwa bunga *Hibiscus sabdariffa* L. dapat digunakan sebagai agen kemopreventif aterosklerosis. Mekanismenya dapat dikelompokkan menjadi empat aspek penghambat: (i) penghambatan *Low-density lipoprotein* oksidasi, (ii) reduksi pembentukan sel busa, (iii) penghambatan migrasi sel otot polos, dan (iv) represi otot polos proliferasi sel. Diduga zat bioaktif yang mempunyai aktifitas antioksidan dan berperan dalam menghambat aktivasi NF- κ B adalah senyawa fenolik terutama *protocatechuic acid* dan flavonoid-antosianin (Widowati dan Sarbini 2010). Senyawa fenolik pada kelopak bunga rosela terdiri dari *anthocyanins* seperti *delphinidin-3-glucoside*, *delphinidin-3-sambubioside*, dan *cyanidin-3-sambubioside*, kandungan flavonoid seperti *gossypetin*, *hibiscetin*, dan glukosida lainnya (Sonia dkk 2007). Penelitian lain menunjukkan senyawa yang berperan sebagai zat antioksidan dari daun rosela antara lain asam neoklorogenik, asam klorogenik, asam kriptoklorogenik, rutin, dan *isoquercitrin* (Wang *et al* 2014).

Beberapa protein target yang terlibat pada pembentukan aterosklerosis jalur inflamasi berawal dari disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan mengaktifkan jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yang melibatkan protein *Extracellular signal-regulated protein kinase 1* (ERK1), *Extracellular signal-regulated protein kinase 2* (ERK2), *c-Jun N-terminal kinase 1* (JNK1), *c-Jun N-terminal kinase 2* (JNK2), dan *P38 mitogen-activated protein kinase* (p38MAPK), serta jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) yang melibatkan protein *I κ B kinase* (IKK). Jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPKs) berperan dalam

memediasi sinyal intraseluler terkait dengan aktivitas seluler meliputi apoptosis, proliferasi, diferensiasi, dan inflamasi (Susanti *et al* 2019).

Namun, belum ada pengenalan target dan mekanisme dari senyawa aktif yang dapat mempermudah optimasi aktivitas. Jika target kerja suatu senyawa dalam memberikan efek farmakologi telah diketahui, selanjutnya dapat dilakukan optimasi aktivitas obat yang terarah berdasarkan pola interaksi obat-target (Young *et al* 2007). Tantangan yang dihadapi untuk menentukan target tertentu dari suatu senyawa aktif adalah proses pengujiannya yang panjang dan membutuhkan biaya yang besar karena harus menguji satu senyawa ke banyak makromolekul. Salah satu cara untuk menjawab tantangan tersebut ialah dengan metode *in silico* yaitu *docking* molekuler.

Docking molekuler atau penambatan molekuler merupakan salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang dapat digunakan untuk memberikan gambaran bagaimana molekul senyawa berinteraksi dengan protein target dengan memprediksi konformasi dan ikatan energi bebasnya (Forli *et al* 2016). *Docking* molekuler memiliki fungsi *scoring* berdasarkan mekanika molekuler yang biasanya meliputi tolakan, ikatan hidrogen, elektrostatika, *desolvation* dan entropi torsional. Hasil *scoring* memiliki korelasi dengan afinitas ligan terhadap protein target, di mana dapat memberikan petunjuk tentang mekanisme kerja senyawa yang diuji. Metode ini memiliki keunggulan dari segi waktu yang lebih singkat dan biaya yang lebih murah dibandingkan melakukan uji secara *in vitro* (Cosconati *et al* 2010).

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan data ilmiah tanaman kunyit dan bunga rosela merah terkait aktivitasnya sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis berdasarkan interaksinya pada protein ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B menggunakan metode *docking* molekuler dengan program komputasi Autodock 4 melalui proses *docking* secara *in silico*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka diambil suatu rumusan masalah penelitian ini sebagai berikut :

Pertama, senyawa apakah dalam tanaman kunyit dan bunga rosela yang diprediksi memiliki afinitas yang baik terhadap protein target ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B dengan analisis *docking* molekuler?

Kedua, senyawa apakah dalam tanaman kunyit dan bunga rosela yang memiliki model interaksi sesuai dan nilai $\Delta G_{binding}$ yang mendekati *native ligand* terhadap protein target ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

Pertama, mengetahui senyawa dalam tanaman kunyit dan bunga rosela yang diprediksi memiliki afinitas yang baik terhadap protein target ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B dengan analisis *docking* molekuler.

Kedua, mengetahui senyawa dalam tanaman kunyit dan bunga rosela yang memiliki model interaksi dan nilai $\Delta G_{binding}$ yang mendekati *native ligand* terhadap protein target ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B .

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah melalui pendekatan *docking* molekuler dengan melihat aktivitas pada kandungan tanaman kunyit dan bunga rosela terhadap protein ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, p38MAPK dan NF- κ B secara *in silico* agar dapat dilakukan pengembangan obat antiaterosklerosis dari tanaman herbal lebih lanjut.