

## **VIRTUAL SCREENING OF TAMARIND ACTIVE COMPOUNDS (*Tamarindus indica* L.) ON SELECTIVE INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**

**Meilia Suherman, Riska Prasetiawati, Dani Ramdani**

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Garut, Jl. Jati no 42B,  
Tarogong Kaler, Garut

Corresponding Author: Meilia Suherman ([meilia.suherman@uniga.ac.id](mailto:meilia.suherman@uniga.ac.id))

### **ARTICLE HISTORY**

| Received: 28 May 2020

| Revised: 20 July 2020

| Accepted: 27 July 2020

### **Abstract**

Inflammation is a condition that tends to be detrimental as the body's protective response to reduce and eliminate the triggers for injury and infection.<sup>1</sup> One mediator that plays a role in inflammation is the cyclooxygenase (COX) enzyme. In vitro result from tamarind leaves show an anti-inflammatory activity.<sup>4,5</sup> This study used the in silico test method by conducting virtual screening of active compounds in Tamarind. Virtual screening was performed to predict active compounds in tamarind which have anti-inflammatory activity against selective COX-2 inhibitors. Tests performed include pharmacophore screening, molecular docking, lipinsky's rules of five testing and Pre-ADMET testing. From the pharmacophore identification and molecular docking obtained an active compound of tamarind as a guiding compound against COX-2, Linalool which had a pharmacophore fit score of 52.11% and has a free energy bond value ( $\Delta G$ ) of -9.21 kcal/mol which was more low compared to Celecoxib as a native ligand (-7.98 kcal / mol). With the same amino acid residue the natural ligand bound to Linalool is TYR371. From the results of the predicted absorption and distribution parameters showed that the Linalool compound has a Caco-2 cell value of 37.4763 nmsec<sup>-1</sup>, HIA (%) of 96.0055 and Plasma Protein Binding (%) 95.0547.

**Key words:** antiinflammatory, molecular docking, pharmacophore screening, selective COX-2 inhibitor, tamarind

## **SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) TERHADAP SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**

### **Abstrak**

Inflamasi merupakan keadaan yang cenderung merugikan sebagai respon perlindungan tubuh untuk mengurangi dan menghilangkan pemicu terjadinya cedera dan infeksi.<sup>1</sup> Salah satu mediator yang berperan dalam peradangan adalah Enzim siklooksigenase (COX).<sup>3</sup> Penelitian in vitro menunjukkan bahwa daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi.<sup>4,5</sup> Penelitian ini menggunakan metode uji *in silico* dengan melakukan skrining virtual terhadap senyawa-senyawa aktif di dalam asam jawa. Skrining virtual dilakukan untuk memprediksi senyawa aktif dalam asam jawa yang memiliki aktivitas sebagai

antiinflamasi terhadap selektif inhibitor COX-2. Pengujian yang dilakukan meliputi skrining pharmacopore, molecular docking, pengujian lipinsky's rules of five dan pengujian Pre-ADMET. Dari hasil identifikasi farmakofor dan penambatan molekul diperoleh satu senyawa aktif daun asam jawa sebagai senyawa pemandu terhadap COX-2 yaitu Linalool yang memiliki nilai *pharmacophore fit score* sebesar 52.11% dan memiliki nilai ikatan energi bebas ( $\Delta G$ ) sebesar -9.21 kkal/mol, lebih rendah dibandingkan dengan ligan alaminya yaitu Celecoxib (-7.98 kkal/mol). Dengan residu asam amino ligan alami yang sama terikat pada Linalool yaitu TYR371. Dari hasil prediksi parameter absorpsi dan distribusi menunjukkan bahwa senyawa Linalool memiliki nilai Caco-2 cell sebesar 37.4763 nmsec<sup>-1</sup>, HIA (%) sebesar 96.0055 dan Protein Plasma Binding (%) 95.0547.

**Kata kunci:** antiinflamasi, asam jawa, inhibitor selektif COX-2, penambatan molekul, skrining farmakofor.

---

## Pendahuluan

Inflamasi merupakan keadaan yang cenderung merugikan sebagai respon perlindungan tubuh untuk mengurangi dan menghilangkan pemicu terjadinya cedera dan infeksi.<sup>1</sup> Peradang sangat dipengaruhi oleh senyawa dan mediator yang dihasilkan oleh asam arakidonat. Enzim siklooksigenase (COX) yang terlibat dalam reaksi memiliki 2 isoform, yaitu COX-1 dan COX-2.<sup>3</sup> Meskipun kedua enzim pada dasarnya berkerja dengan cara yang sama, penghambatan selektif dapat membuat perbedaan dalam hal efek samping iritasi lambung dan resiko ulserasi lambung.<sup>3</sup>

Tumbuhan asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak dibudidayakan di Negara tropis sehingga dapat dengan mudah ditemukan termasuk di Indonesia. Berdasarkan pengujian secara *in vitro* terhadap ekstrak daun asam jawa menunjukkan adanya aktivitas sebagai anti inflamasi.<sup>4,5</sup> Namun hasil pengujian *in vitro* ini belum dapat menunjukkan senyawa aktif daun asam jawa yang beraktivitas sebagai antiinflamasi. Sehingga dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mengetahui senyawa aktif tanaman asam jawa yang beraktivitas sebagai antiinflamasi.

Pemodelan *in silico* merupakan metode pengembangan obat dengan komputer yang dikembangkan untuk memodelkan proses farmakologis atau fisiologis. Metode komputasi ini telah dikembangkan dan banyak digunakan untuk pengembangan hipotesis farmakologi dan pengujian rancangan struktur molekul dan aktivitas biologisnya, atas dasar penalaran yang sistematis dan rasional.<sup>6</sup> Pengujian *in silico* dilakukan dengan pengujian farmakofor berbasis struktur, penambatan molekul dan prediksi PRE-ADMET. Farmakofor berbasis struktur (SBPs) merupakan metode alternatif untuk pendekatan berbasis ligan dan memiliki keuntungan untuk menggambarkan keseluruhan kemampuan interaksi dari kantong pengikatan, sedangkan penambatan molekuler dilakukan untuk memahami dan memprediksi interaksi ligan-protein, baik mencari mode ikatan yang baik secara struktur maupun memprediksi afinitas ikatan berdasarkan energi.<sup>7</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan kandidat senyawa baru yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi selektif inhibitor COX-2 berasal dari senyawa aktif daun asam jawa sehingga dapat menjadi alternatif sumber bahan baku obat

## Metode

### Bahan

1. Struktur 3D Reseptor  
Struktur tiga dimensi protein dari Reseptor COX-2 yang didapat dari metode kristalografi X-ray dengan resolusi 2,4 Å yang diunduh dari Bank Data Protein dengan situs <http://www.rsb.org/pdb/>. Identitas makromolekul tersebut 3LN1 yang berformat .pdb.
2. Struktur 3D Ligan  
Struktur tiga dimensi ligan yang digunakan adalah Celecoxib dan senyawa-senyawa dari *Tamarindus indica* (L). yang diunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format .sdf..

### Alat

1. Perangkat Keras  
Laptop Asus dengan spesifikasi Windows 10 Home, Intel® Core™ i3-6006U processor 1.9 GHz, RAM 4GB DDR3, kartu grafis NVIDIA GeForce MX110 with 2GB VRAM, dan HDD 1TB.
2. Perangkat Lunak  
Sistem Operasi Windows 10 Home, LigandScout® 4.3 (Free Trial 30 Days), MarvinSketch®, ChemDraw® Ultra 12.0, Chem3D® Pro 12.0, Autodock Tools®, Discovery Studio 3.5 Visualizer® (Accelrys Enterprise Platform), Protein Data Bank, PubChem, DUD-E, dan Pre-ADMET.

### Prosedur

1. **Skrining Farmakofor  
Persiapan Reseptor**

Makromolekul yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor COX-2 yang didapat dari metode kristalografi X-ray dengan resolusi 2,4 Å. Identitas makromolekul tersebut 3LN1 yang berformat .pdb.

#### **Penyiapan Ligan (Senyawa Uji)**

Struktur senyawa pembanding yang digunakan adalah Celecoxib dan senyawa uji *Tamarindus indica* (L.) yang didapatkan melalui situs <http://PubChem.gov> dengan format .sdf kemudian dikonversi dengan program MarvinSketch® menjadi senyawa dengan format .mol.

#### **Farmakofor Model dari Kompleks Protein-Ligan**

Dengan menggunakan program LigandScout® 4.3 dan membuat pharmacophores 3D berdasarkan ligan dengan basis data (aktif dan umpan) yang diunduh melalui situs <http://dude.docking.org> dalam format .sdf kemudian dikonversi dan disimpan dalam format .ldb .

#### **Validasi Skrining Farmakofor**

Skrining virtual bertujuan untuk pengayaan maksimum senyawa aktif pada daftar hit. Oleh karena itu, metode tersebut biasanya divalidasi dengan menilai akurasi diskriminasi antara senyawa *active* dan *decoy*. Model farmakofor yang baik akan mampu mengidentifikasi sebagian besar senyawa *active* yang dikenal, dan sesedikit mungkin *decoy*. Analisis yang digunakan untuk mengevaluasi hasil validasi yaitu nilai AUC100, parameter ini digunakan valid apabila nilai  $AUC100 \geq 70\%$ .

#### **Analisis Hasil dan Skrining Farmakofor pada Senyawa Uji**

Dalam penelitian kimia medisinal, *drug database screening* adalah teknik Bioinformatika yang sangat penting untuk proses penemuan obat. Penelitian ini menggunakan LigandScout untuk mencocokkan fitur *pharmacophore* dengan

basis data obat yang tersedia. Analisis hasil dapat dilakukan dengan cara melihat nilai '*Pharmacophore Fit Score*' yang ditampilkan di tabel bagian bawah serta dengan menampilkan grafik ROC.

## 2. Penambatan Molekul Persiapan Reseptor

Komplek protein 3LN1 dipisahkan antara makromolekul dan ligan dengan menggunakan program Discovery Studio Visualizer<sup>®</sup>, kemudian dilakukan optimasi dengan penambahan atom hidrogen dan minimisasi energi. Hasil pemisahan tersebut disimpan dalam format .pdb.

### Penyiapan Senyawa Uji

Ligan terlebih dahulu digambar ulang dengan menggunakan program ChemDraw<sup>®</sup> Ultra 12.0 dan diminimasi energi menggunakan program Chem3D<sup>®</sup> Pro 12.0 kemudian disimpan dengan format .pdb. Setelah dilakukan penyiapan, dilakukan penentuan sifat fisikokimia senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*

### Validasi Metode

Validasi metode dilakukan untuk mengetahui apakah program yang digunakan untuk penambatan molekul sesuai persyaratan atau tidak untuk digunakan. Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan cara *redocking* antara ligan bawaan dari reseptor target yang diunduh dari situs bank data protein menggunakan perangkat lunak Autodock Tools<sup>®</sup>. Analisis yang digunakan untuk mengevaluasi hasil validasi yaitu nilai RMSD, situs pengikatan yang ditemukan dan parameter yang digunakan dianggap valid jika nilai RMSD  $\leq 2\text{Å}$ .

### Mengatur Grid Box

Pengaturan Grid Box dilakukan dengan membuka menu Grid pada Autodock Tools<sup>®</sup>.

### Running Docking

Setelah semua pengaturan docking selesai kemudian running bisa dilakukan dengan menggunakan Autogrid4 dan Autodock4. Proses dapat dilakukan secara langsung melalui program Autodock Tools<sup>®</sup>. Setelah running selesai akan dihasilkan output dengan format .dlg yang dapat dibuka dengan bantuan program Notepad++<sup>®</sup>, kemudian dilihat parameter yang dihasilkan berupa ( $\Delta G$  dan Cluster) dan membandingkan hasil yang didapat satu dengan yang lainnya.

## 3. Pengujian Pre-ADMET

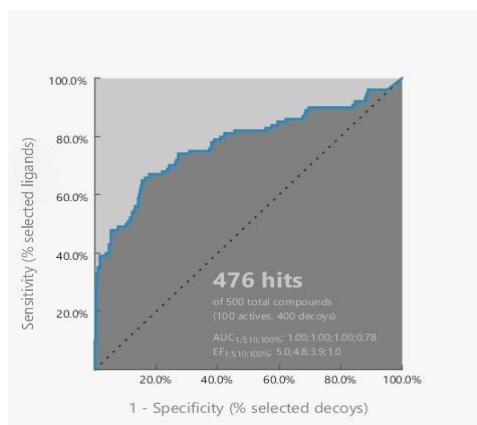
Pengujian yang dilakukan bertujuan untuk menganalisa parameter awal farmakokinetika yang meliputi absorpsi dan distribusi serta uji toksisitas yang meliputi sifat mutagenik dan karsinogenik senyawa. Pengujian dilakukan secara online pada situs <http://preadme.bmdrc.kr/>. Hasil yang didapat berupa data disimpan dalam format .pdb.

## Hasil dan Pembahasan

### Skrining Farmakofor

*Virtual screening* farmakofor bertujuan pada pengayaan maksimum senyawa aktif pada daftar hit<sup>®</sup>. Oleh karena itu, metode tersebut biasanya divalidasi dengan menilai akurasi diskriminasi antara senyawa *active* dan *decoy*. Model farmakofor yang baik akan mampu mengidentifikasi sebagian besar senyawa *active* dan sedikit *decoy* yang dikenal. Hasilnya diketahui bahwa dari total senyawa *active* dan *decoy*

yaitu 500 didapatkan 476 senyawa hit dan nilai AUC<sub>100</sub> sebesar 0.78/78% (Gambar 1). Ini artinya, metode dapat digunakan karena memenuhi persyaratan yaitu nilai AUC<sub>100</sub> ≥ 70%.



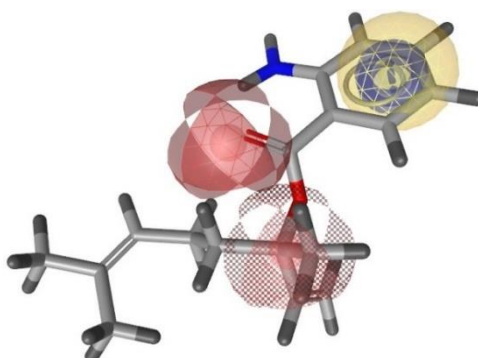
**Gambar 1.** Kurva validasi (kurva ROC)

Setelah dilakukan pengujian farmakofor pada 18 senyawa aktif daun asam jawa, hasilnya didapatkan 1 senyawa hit yang diprediksi dapat berikatan terhadap reseptor COX-2 yaitu Linalool dengan nilai pharmacophore fit score sebesar 52.11 (Tabel 1). Senyawa uji yang hit terhadap reseptor COX-2 yaitu Linalool menunjukkan fitur-fitur farmakofor yang berinteraksi dengan asam-asam amino yang bertanggung jawab dalam aktivitas farmakologinya terhadap sisi kantung aktif reseptor yang diprediksi sebagai inhibitor COX-2 (Gambar 2).

**Tabel 2.** Hasil Skrining Farmakofor Senyawa Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.)

| No | Nama Senyawa | Pharmacophore Depiction | Pharmacophore Fit Score |
|----|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 1  | Linalool     |                         | 52.11                   |

Keterangan : warna kuning = interaksi hidrofobik  
 warna merah = akseptor ikatan hidrogen  
 warna hijau = donor ikatan hidrogen



**Gambar 2.** Farmakofor model-1 hit dengan Linalool

### Penambatan Molekul

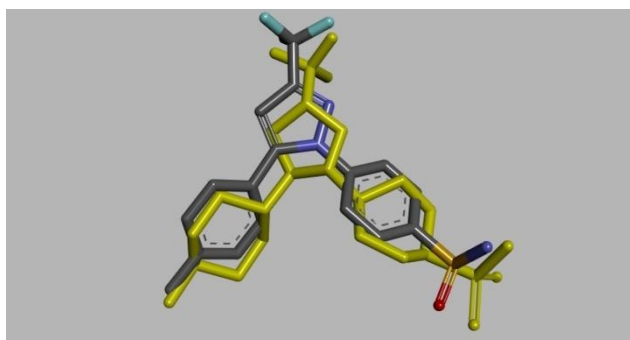
Analisis sifat fisiko kimia ligan dilakukan berdasarkan *Lipinski's rule of five*. Aturan Lipinski dapat menunjukkan tingkat hidrofob/hidrofilitas molekul obat sebelum dilakukan simulasi *docking*. Berat molekul yang lebih dari 500 Da tidak dapat berdifusi menembus membran sel dengan cara difusi pasif. Nilai log P menyatakan koefisien kelarutan dalam lemak/air yang memiliki rentang -0,4 – 5. Semakin besar nilai log P, maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi.<sup>9,10</sup>

**Tabel 5.**Data sifat fisikokimia senyawa uji berdasarkan *Lipinski's rule of five*

| No | Senyawa/Ligan Uji                             | Donor Hidrogen | Akseptor Hidrogen | Bobot molekul | Log P | Memenuhi/Tidak Memenuhi Syarat |
|----|---|----------------|-------------------|---------------|-------|--------------------------------|
| 1  | 6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-one | 0              | 1                 | 262.437       | 5.775 | Tidak memenuhi                 |
| 2  | $\beta$ -Sitosterol                           | 1              | 1                 | 414.718       | 8.025 | Tidak memenuhi                 |
| 3  | Phytol  | 1              | 1                 | 296.539       | 6.364 | Tidak memenuhi                 |
| 4  | Diphenyl-ether                                | 0              | 0                 | 170.211       | 3.479 | Memenuhi                       |
| 5  | Methyl Hexadecanoate                          | 0              | 1                 | 270.457       | 5.641 | Tidak memenuhi                 |
| 6  | 1-Methyl-4-propylbenzene (p-cymene)           | 0              | 0                 | 134.222       | 2.948 | Memenuhi                       |
| 7  | Limonene                                      | 0              | 0                 | 136.238       | 3.309 | Memenuhi                       |
| 8  | Linalool anthranilate                         | 1              | 1                 | 273.376       | 3.885 | Memenuhi                       |
| 9  | 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol               | 1              | 1                 | 220.356       | 4.296 | Memenuhi                       |
| 10 | Methyl 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzoate     | 1              | 2                 | 264.365       | 3.542 | Memenuhi                       |
| 11 | Longifolene                                   | 0              | 0                 | 204.357       | 4.415 | Memenuhi                       |
| 12 | Cryptopinone                                  | 1              | 1                 | 286.459       | 5.546 | Tidak memenuhi                 |
| 13 | 3-eicosyne                                    | 0              | 0                 | 278.524       | 7.351 | Tidak memenuhi                 |
| 14 | 10-Octadecenoic acid                          | 0              | 2                 | 282.468       | 6.109 | Tidak memenuhi                 |
| 15 | Methyl 7,10-Octadecadienoate                  | 0              | 1                 | 294.479       | 5.973 | Tidak memenuhi                 |
| 16 | Ethyl 9,12,15-Octadecatrienoate               | 0              | 1                 | 292.463       | 5.749 | Tidak memenuhi                 |
| 17 | Methyl 15-tricosenoate                        | 0              | 2                 | 368.646       | 8.673 | Tidak memenuhi                 |
| 18 | Caryophyllene                                 | 0              | 0                 | 204.357       | 4.725 | Memenuhi                       |

Syarat: 1. BM < 500 mg/mol  
 2. Log P < 5  
 3. Donor Hidrogen < 5  
 4. Akseptor Hidrogen < 10

Proses penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan aplikasi AutoDock Tools. Parameter hasil penambatan molekul dapat dilihat dari nilai energi bebas Gibbs atau energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI). Semakin rendah nilai energi ikatannya, maka ikatan kompleks senyawa dengan reseptor akan semakin kuat karena terjadi kestabilan dan kekuatan interaksi non-kovalen pada senyawa dengan reseptor. Tahapan pertama yang dilakukan adalah redocking dengan ligan standar (Gambar 4) dan penentuan grid box. Dari hasil *redocking* didapatkan nilai RMSD sebesar 0,863 Å yang artinya reseptor tersebut memenuhi syarat karena nilai hasil RMSD < 2Å (Tabel 3).



**Gambar 4.** Visualisasi tumpang tindih ligan alami Celecoxib (warna abu gelap) dengan ligan hasil *redocking* (warna kuning)

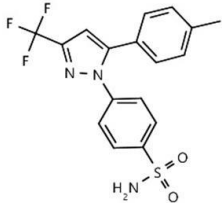
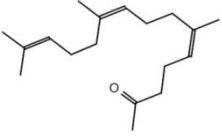
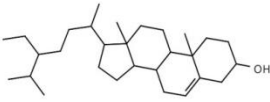
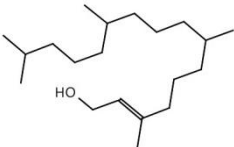
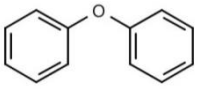

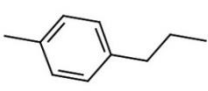
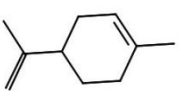
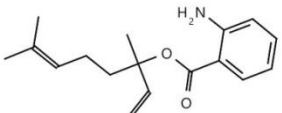
**Tabel 3.** Hasil validasi metode dengan *redocking* dengan celecoxib

| Kode PDB | Grid Box                             | Tingkat Validasi | Validasi         |                    | Ikatan Energi (kkal/mol) |
|----------|--------------------------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------------|
|          |                                      |                  | RMSD Cluster (Å) | RMSD Reference (Å) |                          |
| 3LN1     | X: 77.870<br>Y: -15.391<br>Z: -7.855 | 2.500.000        | 0.00             | 0.863              | -7.98                    |

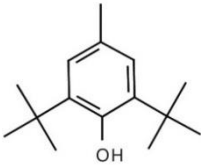
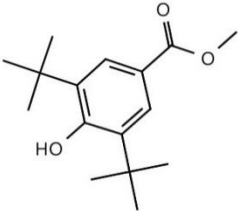
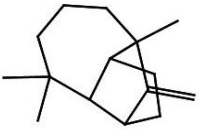
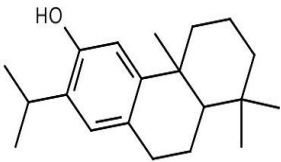

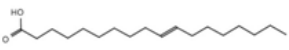
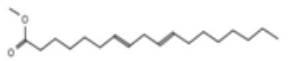
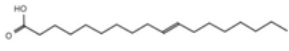
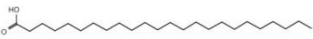
Dari ke-18 senyawa daun asam jawa yang berhasil ditambatkan, terdapat 2 senyawa yang energi ikatannya lebih rendah dibanding ligan alaminya (Tabel 4), yaitu linalool (-9.21 kkal/mol) dan cryptopinone (-8.21 kkal/mol). Dipilih 1 senyawa uji yang memiliki ikatan energi lebih rendah dibandingkan dengan ligan alaminya berdasarkan parameter  $\Delta G$  dan KI yaitu Linalool.

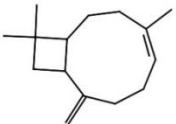
Selain parameter nilai  $\Delta G$  dan KI, diamati juga interaksi residu (asam amino) reseptor dengan ligan dari ikatan hidrogen. Berdasarkan data yang dihasilkan, terdapat interaksi antara ligan alami Celecoxib dengan reseptor yang menghasilkan 8 residu asam amino yaitu ILE503, PHE504, ARG499, GLN178, HIS75, SER339, TYR 371 dan ARG106. Senyawa uji dengan energi yang lebih rendah dari obat pembanding yaitu Linalool menunjukkan 1 ikatan hidrogen dengan residu asam amino TYR371.

**Tabel 4.** Hasil penambatan molekul berdasarkan nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) beserta nilai konstanta inhibisi (KI) dan residu asam aminonya

| No   | Senyawa/Ligan Uji                             | Struktur  | $\Delta G$ (kkal/mol) | Jumlah Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino   | KI        |
|--|---|---|-----------------------|------------------------|---|-----------|
| <b>Ligan Alami</b>   |   |   |                       |                        |   |           |
|  | <b>Ligan Alami Celecoxib</b>                  |    | -7.98                 | 8                      | ILE503, GLN178, PHE504, HIS75, TYR371, SER339, ARG449.106 | 62.85 nM  |
| <b>Senyawa Aktif Asam Jawa (<i>Tamarindus indica</i> L.)</b> |   |   |                       |                        |   |           |
| 1  | 6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-one |    | -6.01                 | 1                      | ARG346  | 55.48 nM  |
| 2  | Phytol  |   | -7.11                 | 2                      | GLU305, ARG346  | 64.15. nM |
| 3  | $\beta$ -Sitosterol                           |  | -6.92                 | 1                      | GLU305  | 69.67 nM  |
| 4  | Diphenyl-ether                                |  | -5.40                 | -                      | -   | 52.25 nM  |
| 5  | Methyl Hexadecanoate                          |  | -6.26                 | 1                      | ARG346  | 58.76 nM  |
| 6  | 1-Methyl-4-propylbenzene (p-cymene)           |  | -6.48                 | -                      | -   | 96.22 nM  |
| 7  | Limonene                                      |  | -5.91                 | -                      | -   | 96.3 nM   |
| 8  | Linalool anthranilate                         |  | -9,21                 | 1                      | TYR371  | 62.41 nM  |



| No | Senyawa/Ligan Uji                         | Struktur  | $\Delta G$ (kkal/mol) | Jumlah Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI       |
|----|---|---|-----------------------|------------------------|-------------------|----------|
| 9  | 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol           |    | -5.75                 | 1                      | LEU298            | 52.07 nM |
| 10 | Methyl 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzoate |    | -6.11                 | 1                      | LEU298            | 11.14 nM |
| 11 | Longifolene                               |    | -6.99                 | -                      | -                 | 21.4 nM  |
| 12 | Cryptopinone                              |  | -8.21                 | 1                      | SER339            | 89.13 nM |
| 13 | 3-eicosyne                                |  | -6.78                 | -                      | -                 | 51.99 nM |
| 14 | 10-Octadecenoic acid                      |  | -6.12                 | 2                      | GLU305, ARG346    | 63.09 nM |
| 15 | Methyl 7,10-Octadecadienoate              |  | -6.96                 | 1                      | HIS475            | 41.26nM  |
| 16 | Ethyl 9,12,15-Octadecatrienoate           |  | -6.58                 | 1                      | ARG346            | 72.28nM  |
| 17 | Methyl 15-tricosenoate                    |  | -5.44                 | -                      | -                 | 63.55nM  |

| No | Senyawa/Ligan Uji | Struktur  | $\Delta G$ (kkal/mol) | Jumlah Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino | KI      |
|----|-------------------|---|-----------------------|------------------------|-------------------|---------|
| 18 | Caryophyllene     |  | -6.15                 | -                      | -                 | 41.07nM |

### Pengujian Pre-ADMET

Pengujian Pre-ADMET dilakukan terhadap 18 senyawa menggunakan server admetSAR. Protein Plasma Binding, Caco-2 probabilitas, serta probabilitas HIA. Protein Plasma Binding merupakan prediksi distribusi berdasarkan keterikatan dengan protein plasma., Skor HIA (penyerapan usus manusia) yang tinggi menunjukkan absorbansi yang lebih baik di saluran usus setelah pemberian oral. Hit bersifat mutagenik atau tidak, dikonfirmasi oleh tes AMES. Pengujian toksisitas dilakukan oleh tes Toksisitas Ames di situs PreADMET (Tabel 6 & Tabel 7).

**Tabel 6.** Data hasil pengujian *PreADME* pada ke 18 senyawa aktif daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.)

| No | Nama Senyawa                                  | Caco-2 cell (nm <sup>sec-1</sup> ) | HIA (%)                | Protein Plasma Binding |
|----|---|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 1  | 6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-one | 56.6804 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 2  | $\beta$ -Sitosterol                           | 52.3734 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 3  | Phytol  | 38.7817 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 4  | Diphenyl-ether                                | 22.5539 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 5  | Methyl Hexadecanoate                          | 45.8362 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.0 <sup>a</sup>     |
| 6  | 1-Methyl-4-propylbenzene (p-cymene)           | 23.4336 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.0 <sup>a</sup>     |
| 7  | Limonene                                      | 23.6317 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 8  | Linalool anthranilate                         | 37.4763 <sup>b</sup>               | 96.005494 <sup>a</sup> | 95.05476 <sup>a</sup>  |
| 9  | 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol               | 45.9116 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 10 | Methyl 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzoate     | 22.8946 <sup>b</sup>               | 95.001042 <sup>a</sup> | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 11 | Longifolene                                   | 23.4939 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 92.352757 <sup>a</sup> |
| 12 | Cryptopinone                                  | 44.363 <sup>b</sup>                | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 13 | 3-eicosyne                                    | 22.518 <sup>b</sup>                | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 14 | 10-Octadecenoic acid                          | 28.1906 <sup>b</sup>               | 98.436935 <sup>a</sup> | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 15 | Methyl 7,10-Octadecadienoate                  | 47.1151 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 16 | Ethyl 9,12,15-Octadecatrienoate               | 47.0406 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 17 | Methyl 15-tricosenoate                        | 35.2315 <sup>b</sup>               | 98.083030 <sup>a</sup> | 100.00 <sup>a</sup>    |
| 18 | Caryophyllene                                 | 23.6315 <sup>b</sup>               | 100.00 <sup>a</sup>    | 100.00 <sup>a</sup>    |

**Klasifikasi:**

In Vitro Caco-2 cell permeability ( $\text{nm sec}^{-1}$ ) :> 70 higher permeability (a),  
4-70 medium permeability (b),  
<4 low permeability (c)  
% human intestinal absorption (% HIA): 70-100% well absorbed (a),  
20-70% moderately absorbed (b),  
0-20% poorly absorbed (c);  
% plasma protein binding:> 90% strongly bound (a),  
<90% weakly bound (b).

**Tabel 7.** Hasil Prediksi Toksisitas dari 18 senyawa aktif daun asam jawa  
(*Tamarindus indica* L.)

| No | Nama Senyawa                                  | Toksisitas  | Karsinogenisitas |
|----|---|-------------|------------------|
| 1  | 6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-one | Non-mutagen | Positif          |
| 2  | $\beta$ -Sitosterol                           | Non-mutagen | Negatif          |
| 3  | Phytol  | Non-mutagen | Negatif          |
| 4  | Diphenyl-ether                                | Mutagen     | Positif          |
| 5  | Methyl Hexadecanoate                          | Non-mutagen | Positif          |
| 6  | 1-Methyl-4-propylbenzene (p-cymene)           | Mutagen     | Negatif          |
| 7  | Limonene                                      | Mutagen     | Positif          |
| 8  | Linalool anthranilate                         | Non-mutagen | Positif          |
| 9  | 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol               | Non-mutagen | Negatif          |
| 10 | Methyl 3,5-ditert-butyl-4-hydroxybenzoate     | Non-mutagen | Negatif          |
| 11 | Longifolene                                   | Mutagen     | Positif          |
| 12 | Cryptopinone                                  | Non-mutagen | Positif          |
| 13 | 3-eicosyne                                    | Non-mutagen | Positif          |
| 14 | 10-Octadecenoic acid                          | Mutagen     | Positif          |
| 15 | Methyl 7,10-Octadecadienoate                  | Non-mutagen | Positif          |
| 16 | Ethyl 9,12,15-Octadecatrienoate               | Non-mutagen | Positif          |
| 17 | Methyl 15-tricosenoate                        | Non-mutagen | Positif          |
| 18 | Caryophyllene                                 | Mutagen     | Positif          |

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian Linalool menunjukkan hasil pengujian farmakofor yang baik (nilai pharmacophore fit score : 52.11), penambatan molekul yang memiliki energi bebas yang lebih rendah dari ligan alami (nilai ikatan energi bebas -9.21 kkal/mol), hasil prediksi parameter absorpsi dan distribusi menunjukkan bahwa senyawa hasil Pre-Admet menunjukkan bahwa linalool memiliki profil farmakokinetika yang baik (Caco-2 cell ( $37.4763 \text{ nmsec}^{-1}$ ), HIA (96.0055%) dan Protein Plasma Binding (95.05476%)) dan untuk pengujian toksisitasnya, linalool menunjukkan bersifat non-mutagenik, namun bersifat karsinogenik sehingga diperlukan modifikasi lanjutan

untuk menghilangkan sifat karsinogeniknya. Hal ini menunjukkan bahwa Linalool memiliki potensi sebagai antiinflamasi selektif COX-2 dibandingkan dengan senyawa aktif asam jawa lainnya.

### Daftar Pustaka

1. Hardman JGL dan LE. Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi. Edisi Kesepuluh. Farmasi ITB. Jakarta. EGC. 2012. 396-403p
2. Hamzah NTM. 2015. Studi Farmakofor Reseptor COX-2 Sebagai Anti Inflamasi. 2(3). 99–107p
3. Tanto C. Kapita Selektia Kedokteran. Edisi Keempat. Jakarta. Media Aesculapius. 2014. 230-232p
4. Richard K. Kim YG, Gilbert MM and Youngmin K. Anti-inflammatory and analgesic potential of *Tamarindus indica* Linn. (Fabaceae): a narrative review. Integr Med Res. 2019 Sep; 8(3): 181–186. doi: 10.1016/j.imr.2019.07.002
5. Hani F. 2013. Efektivitas Ekstrak Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Daya Hambat *Staphylococcus Epidermis*. 77-79p
6. Richard BC., Douglas A C., Robert HT. In Silico Modelling of Physiologic Systems. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2011 Dec;25(4):499-510. DOI: 10.1016/j.bpa.2011.08.006
7. Muchtaridi, Muhammad Yusuf. Teori dan Praktek Penambatan Molekul (*Molecular Docking*). Bandung. UNPAD Press. 2018. 15-64p
8. Wolber Dornhofer A dan Langer T. 2012. Efficient overlay of small organic molecules using 3D pharmacophores. 20(12). 773-788p
9. Leslie ZB, Chelsea MH, Oleg U, and Tudor IO. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability, Adv Drug Deliv Rev. 2016 Jun 1; 101: 89–98. doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007
10. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Toxicol Methods. 2000;44(1):235–49.