

## **STUDI AKTIVITAS BIOLOGI SECARA *IN SILICO* SENYAWA *NONIVAMIDE* DAN *NORDIHYDROCAPSAICIN* SEBAGAI ANTI INFLAMASI**

**Theresia Nona Elfi<sup>1</sup>, Yohanes Nong Bunga<sup>1</sup>, Yohanes Bare<sup>1\*</sup>,**

Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Nusa Nipa Indonesia

\*Email: bareyohanes@gmail.com

**Naskah diterima tanggal 25 Juli 2021, naskah disetujui tanggal 23 November 2021, diterbitkan tanggal 30 November 2021**

### **ABSTRACT**

*Capsicum Annum L. is a horticultural plant that is cultivated on a small scale but has health benefits. C. Annum L. is also used for the treatment of toothache, ulcers, anti-parasitic, anti-inflammatory, antitussive and is also used as an antiseptic, appetite. This study aims to analyze the potential of nonivamide and nordihydrocapsaicin compounds as anti-inflammatory. In silico method research studies. Nonivamide compounds (CID: 2998) and Nordihydrocapsaicin (CID: 168836) were obtained from PubChem while COX-2 (6cox) were obtained from the Protein Data Bank. Analysis using HEX 8.0.0 and displayed Discovery studio client 4.1. The interactions that occur between Nonivamide compounds and COX-2 form hydrogen bonds with conventional hydrogen bond types (CYS47) and hydrophobic bonds (LEU152). In addition to hydrogen bonds, there are also nineteen amino acid residues indicating the presence of Van Der Waals forces forming an energy of -339.48 cal/mol. Nordihydrocapsaicin bond with COX-2 forms a bond at the Pi-Alkyl amino acid residue TRP139 and hydrogen bonds as a donor with the amino acid residue SER143 the bond energy is -248.47 cal/mol.*

Keywords: *Capsicum Annum L.*, COX-2, In silico, nonivamide, nordihydrocapsaicin

### **PENDAHULUAN**

Cabai (*Capsicum annum L*) merupakan tanaman hortikultura dalam skala kecil sebagai bahan baku bumbu dapur (Ahmad et al., 2019). Hasil studi literatur menunjukkan tanaman cabai mengandung berbagai macam bioaktif kimia. Kandungan utama pada cabai adalah capsaicinoid, selain itu juga terkandung *nonivamide* dan *nordihydrocapsaicin* (Reyes-Escogido dkk, 2011). Kandungan tersebut diprediksi memiliki khasiat sebagai anti parasite, antitussive, dan anti inflamasi (Sanati dkk., 2018). Selain itu cabai juga memiliki kandungan vitamin C (Tatengkeng, 2019).

*Nonivamide* yang ada dalam cabai, biasanya diproduksi secara sintesis dan digunakan sebagai bahan tambahan makanan untuk menambah rasa pedas pada bumbu, perasa dan campuran rempah-rempah. *Nonivamide* memiliki efek

antioksidan, anti-obesitas, anti-inflamasi, mengurangi asupan energi, meningkatkan metabolisme energi, menurunkan kandungan triasilgliserol serum, dan menghambat adipogenesis melalui aktivasi saluran kation potensial. *Nonivamide* sering digunakan sebagai pengganti sintesis untuk berbagai macam OC produk lada (Reilly dkk, 2002). *Nordihydrocapsaicin* adalah capsaicinoid dan analog dan kongen capsaicin dalam cabai (*capsicum annum*). *Nordihydrocapsaicin* menyumbang sekitar 7% dari total campuran capsaicinoids dan memiliki sekitar setengah kepedasan capsaicin.

Inflamasi merupakan kondisi tubuh ketika terjadi perubahan proses fisiologi sehingga terjadinya perubahan produksi protein (Bare et al., 2018; Bare, Sari, et al., 2019a), pencegahan inflamasi dapat dilakukan dengan terapi bahan alam salah satunya dengan kandungan bioaktif dari

cabai. Tujuan penelitian ini menganalisis aktivitas biologi *nonivamide* dan *nordihydrocapsicin* sebagai anti-inflamasi melalui COX-2.

## METODE

Protein COX-2 diunduh dari database Protein Data Bank (PDB) dan senyawa *Nonivamide* (CID: 2998) dan *Nordihydrocapsaicin* (CID: 168836) diperoleh dari database PubChem. Program penyaringan virtual PyRx untuk meminimalkan energi senyawa nonamida dan nordihidrokapaisin. Model protein yang diperoleh dari database dibersihkan dari molekul air dan ligan terikat.

Protein dan ligan dimuat ke dalam perangkat lunak HEX8.0.0 dan perangkat dijalankan. Hasilnya disimpan sebagai file pdb. Hasil docking ligan dan protein dianalisis dan divisualisasikan dengan bantuan software Discovery Studio Client 4.1. Analisis yang dilakukan adalah residu asam amino, ikatan hidrogen dan energi ikatan yang terbentuk antara ligan dengan protein (Bare & Sari, 2021).

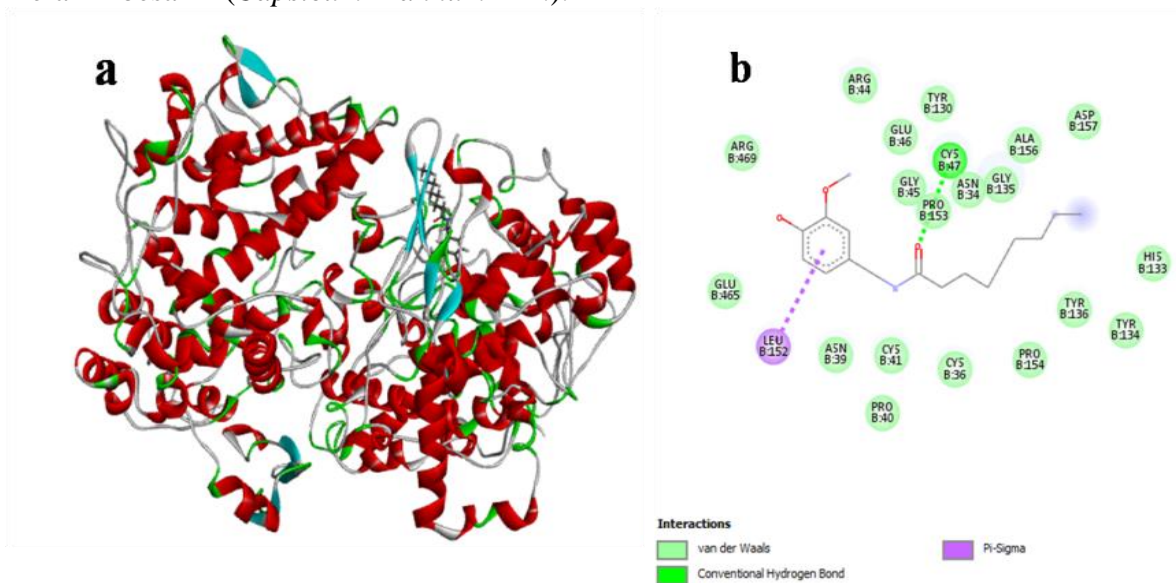
## HASIL DAN PEMBAHASAN

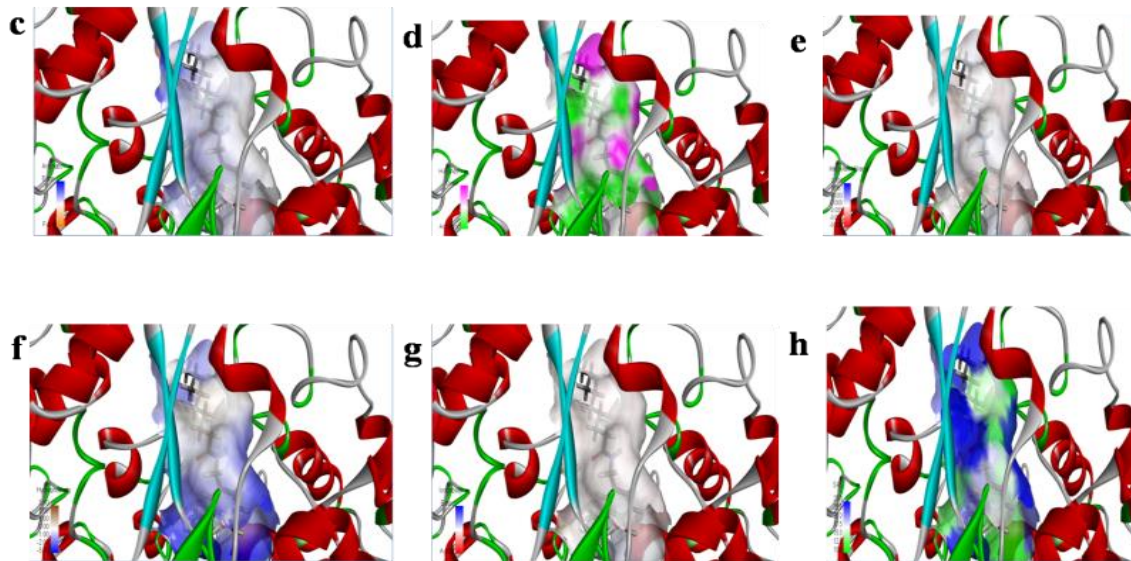
### Interaksi Senyawa *Nonivamide* Sebagai Inhibitor COX-2

Senyawa *nonivamide* merupakan salah satu komponen yang terdapat dalam cabai merah besar (*Capsicum annum* L.).

*Molecular docking Nonivamide* dan COX-2 membentuk ikatan hidrogen dengan tipe ikatan hidrogen konvensional (CYS47) dan ikatan hidrofobik (LEU152) sisanya membentuk gaya *Van Der Waals* (ARG44, ARG469, TYR130, GLU46, GLYs45, PRO153, ASN34, GLY135, ALA156, ASP157, GLU465, ASN39, CYS41, PRO40, CYS 36, PRO154, TYR136, TYR134, HIS133) Energi ikatan sebesar -339.48 cal/mol. Ikatan hidrogen dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh (Andriani, 2018).

Interaksi COX-2-*nonivamide* menunjukkan nilai dan memiliki satu cincin aromatic (Gambar 1c). Senyawa *nonivamide* juga berfungsi sebagai donor dan acceptor terhadap COX-2 (Gambar 1d). Senyawa *nonivamide* cenderung bersifat netral (Gambar 1e dan Gambar 1g). Interaksi antara COX-2 dengan *nonivamide* menunjukkan tingkat hidrofobisitas yang (Gambar 1f). Nilai Solvent Accessible Surface (SAS) pada permukaan *nonivamide* cukup tinggi (Gambar 1h). Tampilan interaksi ini memberikan informasi bahwa ikatan antar ligan dan protein memiliki nilai interaksi yang sangat tinggi terhadap pengikatan sisi aktif dari protein COX-2 (Bare, Sari, dkk 2019; Santoso dan Atmajaya, 2016).





Gambar 1. Interaksi antara *Nonivamide* dan COX-2 a.interaksi struktur 3D b.interaksi struktur 2D. c.aromatic, d.H- Bond, e.Charge, f. Hydrophobic, g. Ionizability, h. SAS

Tabel 1. Interaksi Senyawa *Nonivamide* dan Protein COX-2

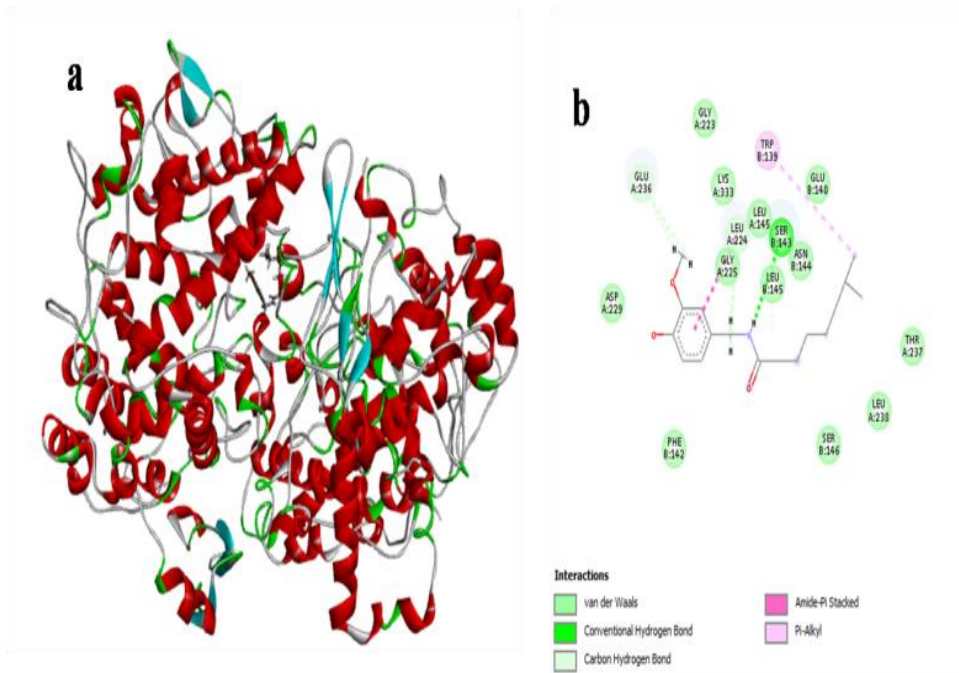
Complexes	Energy (Cal / mol)	Name	Distance	Category	Types	From Chemistry	To Chemistry
Nonivamide – COX-2	-339.48	B:ARG44:HH22 - B:TYR122:O	3,0379	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLU46:HN - B:ASP58:O	2,2403	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLY45:HN - B:GLN42:O	2,0513	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ASN34:HN - B:ASP158:OD2	2,0737	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:CYS36:HN - B:ASN34:OD1	1,9411	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ASN39:HN - B:CYS36:O	1,9725	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ASN39:HD21 - B:CYS36:O	2,928	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:TYR134:HN - B:ASN131:O	1,8249	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:HIS133:HN - B:ASN131:OD1	1,9667	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLN42:HN - B:PRO40:O	3,0365	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:CYS159:HN - B:ALA156:O	1,7894	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLN461:HE21 - B:PRO153:O	2,1661	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:LYS459:HZ3 - B:ALA156:O	2,2458	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLU465:HN - B:SER462:O	2,439	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLU465:HN - B:SER462:OG	2,5345	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ARG469:HN - B:GLU465:O	1,9588	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ARG469:HE - B:ARG469:O	1,8777	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:ARG150:HN - B:TYR130:O	2,7766	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:CYS41:SG - B:TYR55	5,2948	Other	Pi-Sulfur	Sulfur	Pi-Orbitals
		B:CYS47:HN - :LIG1:O	2,8156	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor

Senyawa *Nonivamide* berpotensi sebagai terapi anti-inflamasi COX-2, Hal ini dibuktikan melalui pengikatan 19 residu asam amino (Tabel 2). Nilai afinitas yang rendah akan menguatkan interaksi antara ligan dan protein. Interaksi ligan dan protein yang kuat akan menstabilkan kompleks ligan-protein. Hidrofobisitas yang rendah berbanding terbalik dengan jumlah ikatan hidrofobisitas dan meningkatkan permeabilitas senyawa pada membran sel (Bare, Kuki, dkk, 2019).

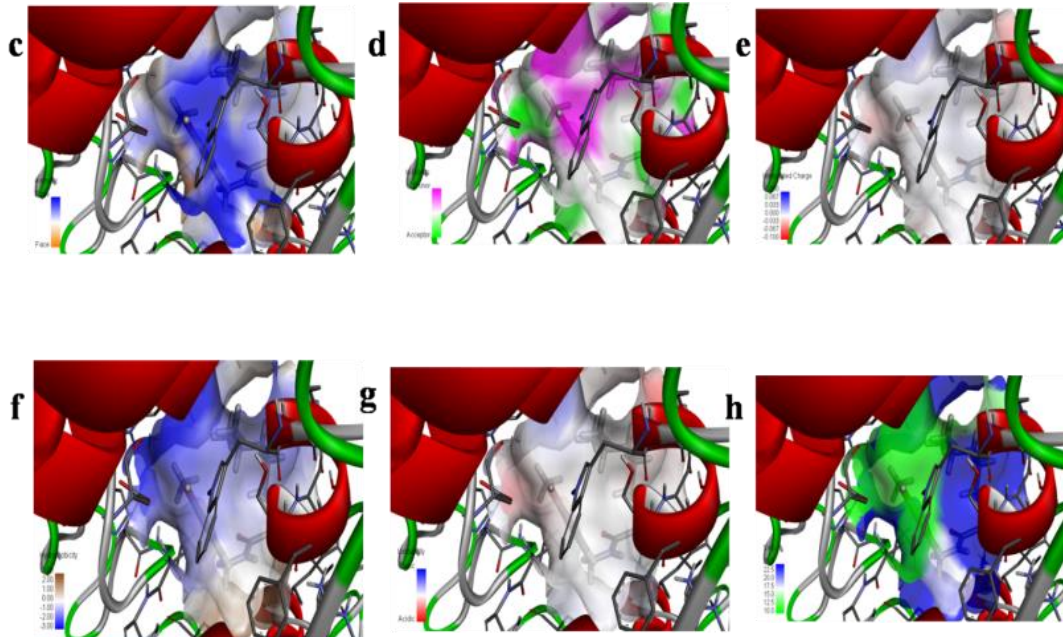
### Interaksi Senyawa *Nordihydrocapsaicin* Sebagai Inhibitor COX-2

Senyawa *Nordihydrocapsaicin* diinteraksikan dengan COX-2 membentuk sejumlah ikatan residu asam amino TRP139 bersifat Pi-Alkyl dan ikatan

hidrogen sebagai donor dengan Residu asam amino SER143, dan gaya Van der Waals (GLY223, LYS333, LEU145, GLU140, ASP229, GLY225, ASN144, PHE142, SER146, LEU238, THR237) (Gambar 2b) menghasilkan energi -248.47 cal/mol (Tabel 2). Interaksi antara COX-2 dengan *nordihydrocapsaicin* menunjukkan nilai aromatic (Gambar 2c). Senyawa *nordihydrocapsaicin* juga berfungsi sebagai donor dan acceptor terhadap COX-2 (Gambar 2d). Senyawa *nordihydrocapsaicin* cenderung bersifat netral (Gambar 2e dan Gambar 2g). Interaksi antara COX-2 dengan *nordihydrocapsaicin* menunjukkan tingkat hidrofobisitas yang (Gambar 2f). Nilai *Solvent Accessible Surface (SAS)* pada permukaan *nordihydrocapsaicin* cukup tinggi (Gambar 2h).







**Gambar 2.** Interaksi antara *Nordihydrocapsaicin* dan COX-2 a.interaksi struktur 3D b.interaksi struktur 2D. c.aromatic, d.H- Bond, e.Charge, f. Hydrophobic, g. Ionizability, h. SAS

Nilai negatif yang diperoleh menunjukkan ligan dan reseptor berlangsung secara spontan (Andriani, 2018; Tiring et al., 2019). *Nordihydrocapsaicin* memiliki peran sebagai inhibitor COX-2 dengan menstimulus penghambatan pada 11 residu asam amino COX-2. Sisi penggerak COX-2 dalam asam amino residu, yang terikat

dengan ikatan hidrogen. Jalur inflamasi berperan oleh COX-2 dan asam klorogenat menonaktifkan COX-2 oleh interaksi aktif (domain sisi aktif COX-2). COX-2 adalah enzim pusat di biosintesis prostaglandin ini diaktifkan oleh rangsangan inflamasi, seperti sitokin dan lipopolisakarida.

**Tabel 2.** Interaksi Senyawa *Nordihydrocapsaicin* dan Protein COX-2

Compl exe	Energy (Cal/ Mol)	Name	Distance	Category	Types	From Chemistry	To Chemistry
Nodihy drocaps aicin- COX-2	-248.47	A:HIS226:C D2 -	3,0224	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		A:LYS333:C E -					
		A:ASP229:O	3,26448	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		A:LEU145 - A:LEU224	5,27668	Hydrophobic	Alkyl	Alkyl	Alkyl
		A:GLY225:C A -	3,64722	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		A:ASP229:O D2					
		A:GLY225:C A -	3,64722	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		A:ASP229:O D2					
		A:LEU238:C D2 -	3,44421	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
		B:LEU145:H -	2,86998	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:SER143:O					

B:ASN144:H					
-		Hydrogen	Conventional		
B:GLU140:O	2,06377	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:ASN144:H					
D21 -					
B:GLU140:O		Hydrogen	Conventional		
E2	1,62803	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:PHE142:H					
-		Hydrogen	Conventional		
B:SER138:O	2,78464	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:PHE142:H					
-		Hydrogen	Conventional		
B:TRP139:O	2,57183	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:SER146:H					
-					
B:ASN144:O		Hydrogen	Conventional		
D1	2,1082	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:SER143:H					
-		Hydrogen	Conventional		
B:TRP139:O	1,6861	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
B:TRP139:H					
-					
A:GLN330:O		Hydrogen	Conventional		
E1	2,72095	Bond	Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor

Di dalam sel sitokin dan lipopolisakarida jalur metabolisme, COX-2 diinduksi oleh produksi prostaglandin berimplikasi pada peningkatan peradangan, renovasi jaringan matriks, perkembangan fibrosis dan perluasan tumor genesis (Bare, Sari, dkk, 2019). Ikatan elektrostatik adalah ikatan ionic, merupakan jembatan garam atau ion antara gugus bermuatan berperan stabilitas protein dan berperan dalam pengikatan ligan atau substat (Endah Wulandari & Hendarmin, 2005; Sari et al., 2019)

## SIMPULAN

Interaksi senyawa *nonivamide* dan COX-2 membentuk beberapa ikatan yaitu, ikatan hidrogen dengan tipe hidrogen konvensional, ikatan hidrofobik dan juga ikatan *Van Der Waals*. Energi ikatan yang terbentuk adalah -339.48 cal/mol. Sementara itu, interaksi senyawa *nordihydrocapsaicin* dan COX-2 membentuk sejumlah ikatan yang bersifat pi-alkyl, ikatan hidrogen dan adanya gaya *Van Der Waals*. Energi ikatan yang terbentuk adalah -248.47cal/mol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, N. I., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2019). Etnobotani Tanaman Cabai Merah Keriting (*Capsicum Annum* L.) Di Desa Waiwuring, Kecamatan Witihama Kabupaten Flores Timur. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 2(2), 10.
- Andriani. (2018). *Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanamann Sanrego (Lunasia amara Blanco) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase -2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. 1.*
- Bare, Y., Kuki, A. D., Rophi, A. H., & Candrakirana, G. (2019). *Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual Virtual Prediction of Quinic Acid As Anti-Inflammation of COX-2. 4, 6.*
- Bare, Y., Marhendra, A., Sasase, T., & Fatchiyah, F. (2018). Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of Rattus Norvegicus Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Acta Informatica Medica*, 26(2), 87–92.  
<https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.87-92>

- Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *BioEdUIN*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.15575/bioeduin.v11i1.12077>
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. (2019a). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 7(2), 100–105. <https://doi.org/10.24252/bio.v7i2.9847>
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. (2019b). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 7(2), 100–105. <https://doi.org/10.24252/bio.v7i2.9847>
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. (2019c). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 7(2). <https://doi.org/10.24252/bio.v7i2.9847>
- Endah Wulandari, & Hendarmin, L. A. (2005). *Biokimia dan biomolekuler*.
- Reilly, A., Crouch, D. J., Yost, G. S., & Fatah, A. A. (2002). Determination of Capsaicin, Nonivamide, and Dihydrocapsaicin in Blood and Tissue by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 26, 7. <https://doi.org/10.1093/jat/26.7.417>
- Reyes-Escogido, M., Gonzalez-Mondragon, E. G., & Vazquez-Tzompantzi, E. (2011). Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules*, 16(2), 1253–1270. <https://doi.org/10.3390/molecules16021253>
- Sanati, S., Razavi, B. M., & hosseinzadeh, hossein. (2018). A review of the effects of Capsicum annum L. and its constituent, capsaicin, in metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(5). <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.25200.6238>
- Santoso, B., & Atmajaya, T. E. (2016). KAJIAN DOCKING SENYAWA 4-[(Z)-N-(4-hidroksifenil)carboksimidol]-2-metoksifenol SEBAGAI INHIBITOR COX-2 MENGGUNAKAN PLANTS. *Conference: Prosiding Seminar Nasional Kimia UNJANI-HKI 2016*, 9.
- Sari, D. R. T., Cairns, J. K., Safitri, A., & Fatchiyah, F. (2019). Virtual Prediction of the Delphinidin-3-O-glucoside and Peonidin-3-O-glucoside as Anti-inflammatory of TNF- $\alpha$  Signaling. *Acta Informatica Medica*, 27(3), 152. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.152-157>
- Tatengkeng, M. A. (2019). Kadar Vitamin C Cabai Rawit (*Capsicum frutescens* L) Hasil Ozonasi Selama Penyimpanan Suhu Ruang. *Pasundan Food Technology Journal*, 6(2), 102. <https://doi.org/10.23969/pftj.v6i2.1296>
- Tiring, S. S. N. D., Bare, Y., Maulidi, A., S, M., & Nugraha, F. A. D. (2019). Studi In Silico: Prediksi Potensi 6-shogaol dalam Zingiber officinale sebagai Inhibitor JNK. *Al-Kimia*, 7(2), 147–153. <https://doi.org/10.24252/al-kimia.v7i2.10638>