

Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK)

Prediction Potential of 6-gingerol as c-Jun N-terminal kinases (JNK): In Silico approach

Yohanes Bare^{1*}, Andri Maulidi², Dewi Ratih Tirto Sari³, Sri Sulystyaningsih Natalia Daeng Tiring⁴

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa

²Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Palangka Raya

³Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya

⁴Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa

*Alamat email: bareyohanes@gmail.com

Abstrak – Revolusi industri 4.0 mendorong pendidikan harus sesuai perkembangan teknologi. Penggunaan in silico merupakan metode dalam bidang biologi yang menggunakan komputer dan internet dalam kajiannya. Penyembuhan penyakit diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menjadi perhatian dalam kajian in silico. Senyawa 6-gingerol dari jahe diinteraksikan dengan protein JNK. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis potensi 6-gingerol sebagai inhibitor JNK. Penelitian ini menggunakan metode in silico. Protein JNK (ID: 464Y) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) sedangkan ligan 6-gingerol (CID: 44559528) diperoleh dari database PubChem. Ligan dan protein diinteraksikan menggunakan HEX 8.0.0, visualisasi dan analisis data menggunakan Discovery studi client 4.1. Analisis yang dikaji adalah jumlah residu asam amino yang berinteraksi dengan JNK, ikatan hidrogen, dan energi yang dibentuk. Interaksi 6-gingerol dan JNK terdapat dua residu Arg107 dengan ikatan hidropobik dan Ser217 dengan ikatan hidrogen. Gaya van der Waals yang terbentuk pada residu asam amino ALA74, GLN75, ALA211, ALA214, LYS106, THR213, THR103, GLN1022, GLU384, dan HIS104. Energi yang terbentuk adalah -299.65cal/mol. Ligan 6-gingerol diprediksi memiliki potensi sebagai inhibitor JNK.

Kata kunci: 6-gingerol, DMT2, JNK, Revolusi Industri 4.0

Abstract – The industrial revolution 4.0 caused education to be in accordance with technological developments. Use in silico is a method in the biology field that uses computers and the internet in its studies. Healing type 2 diabetes mellitus (T2DM) is of concern in studies at Silico. The 6-gingerol compound from ginger is interacted with JNK protein. The purpose of this study is to analyze the potential of 6-gingerol as a JNK inhibitor. This research uses in silico method. The JNK protein (ID: 464Y) was obtained from the Bank Data Protein (PDB), 6-gingerol ligand (CID: 44559528) obtained from the PubChem database. Ligand and protein are interacted using HEX 8.0.0, data visualization and analysis using Discovery study client 4.1. The analysis examined is the number of amino acid residues that interact with JNK, hydrogen bonds, and the energy that forms. Interaction of 6-gingerol and JNK There are two Arg107 residues with a hydrophobic bond and Ser217 with a hydrogen bond. Van der Waals forces formed on amino acid residues ALA74, GLN75, ALA211, ALA214, LYS106, THR213, THR103, GLN1022, GLU384, and HIS104. The energy formed is -299.65cal/mol. 6-gingerol ligand is predicted to have potential as a JNK inhibitor

Keywords: 6-gingerol, Industrial Revolution 4.0, JNK, T2DM

© 2019 Jurnal Jejaring Matematika dan Sains. This work is licensed under a [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Sejarah Artikel

Diterima : 16 November 2019

Disetujui : 24 Desember 2019

PENDAHULUAN

Revolusi Industri 4.0 diperkenalkan pada tahun 2010an dengan karakteristik kajian terhadap rekayasa intelegensia konektivitas manusia dan mesin [1], [2]. Aktivitas manusia pada era 4.0 mendorong pendidikan dan sains kedalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi (IPTEK). Indonesia dalam era 4.0 memiliki visi menjadikan Indonesia masuk dalam 10 besar negara yang memiliki perekonomian terkuat di dunia pada tahun 2030 [2].

Sebagai jawaban terhadap iptek bidang biologi memiliki analisis dengan basis data komputasi. Metode in silico adalah kajian penelitian dalam bidang biologi yang berbasis komputasi. Metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia yang memiliki sifat kimiawi. Tahapan analisis in silico dimulai memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi [3]. *Molecular Docking* merupakan salah satu tahapan dalam metode in silico. *Molecular Docking* merupakan proses

menginteraksikan senyawa kimia yang diduga memiliki sifat obat dengan reseptor protein [4]. Penggunaan metode in silico telah dilakukan untuk memprediksi efek farmakologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti. Penelitian Bare et al [5] melaporkan adanya potensi dari asam kuinat sebagai inhibitor COX-2 menggunakan metode in silico, Bare et al [6] menemukan potensi asam kafeat sebagai simultan gen *PPAR- γ* studi in silico dan Bare et al [7] menampilkan potensi asam klorogenat sebagai inhibitor ACE.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik resistensi insulin dan kondisi gula yang sangat tinggi didalam darah. Bdan kesehatan dunia (WHO) melaporkan adanya peningkatan penderita [8]. Kasus diabetes melitus di kabupaten Sikka 13,8% dari total 468 kasus stroke di tahun 2015-2017 [9]. [8] menemukan perbedaan profil pita protein antara penderita DMT2 dan kondisi normal. Beberapa protein tidak diekspresikan pada kondisi DMT2 ketika dibandingkan dengan kondisi normal tanpa perlakuan.

C-Jun N-terminal kinases (JNK) merupakan gen yang memiliki peran terhadap kondisi diabetes dalam tubuh penderita. JNK memiliki peran yang penting pada kondisi fisiologi dan patologis. JNK merupakan family protein MAPK yang berperan dalam jalur metabolisme diabetes. Mekanisme JNK menjadi salah satu komponen yang digunakan oleh peneliti sebagai target terapi yang sangat potensial berbagai macam penyakit. Beberapa penyakit yang menjadi kajiannya adalah penyakit neurodegenerative, kanker, diabetes, masalah pendengaran, penyakit jantung, penyakit inflamasi, dan penyakit autoimun [10].

Pengobatan penderita DMT2 menggunakan bioaktif kimia yang berasal dari alam menjadi salah satu solusi untuk terapi karena memiliki toksisitas yang rendah [11]. Jahe segar memiliki kandungan gingerol yang merupakan komponen terbesar polifenol seperti 6-gingerol, 8-gingerol, dan 10-gingerol [12]. 6-gingerol memiliki fungsi sebagai anti-diabetes dengan menstimulasi sekresi insulin dan memperbaiki toleransi glukosa pada tikus model DMT2. Selain itu, 6-gingerol mengaktifasi sintesis glikogen 1 dan meningkatkan membran sel dari *glucose transporter type 4* (GLUT4) yang meningkatkan penyimpanan glikogen di otot rangka [13]. Enam-gingerol adalah kandungan yang dimiliki oleh jahe merah sebagai bahan aktif yang dapat digunakan dalam studi nutrigenomik. Nutrigenomik adalah kajian ilmu biologi mengkaji hubungan molekuler antara zat makanan terhadap respon gen serta potensinya terhadap kesehatan manusia [14]. Akan tetapi pengobatan

yang akan dilakukan menggunakan 6-gingerol diharapkan menjadi solusi dalam pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi yang dimiliki oleh 6-gingerol sebagai inhibitor JNK sehingga dapat digunakan sebagai terapi bagi penderita diabetes melitus tipe 2.

METODE PENELITIAN

A. *Persiapan Ligan dan Protein*

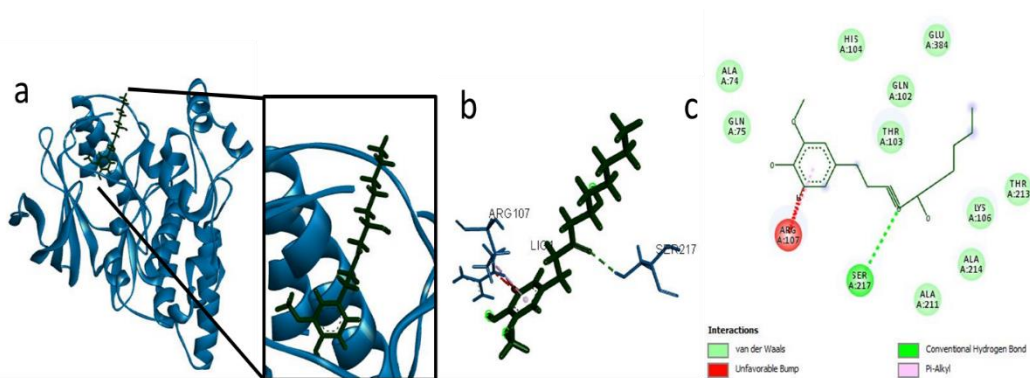
Protein model c-Jun N-terminal kinases (JNK) (ID: 464Y) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) database <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> sedangkan Ligan 6-gingerol (CID: 44559528) diperoleh dari database PubChem. Minimalisir energi 6-gingerol menggunakan perangkat lunak *PyRx virtual screening* program *Open Babel tool*. Dengan perangkat lunak PyRx digunakan untuk mengubah file SDF ligan kedalam bentuk file pdb. Dengan menggunakan Discovery Studio Client 4.1. Protein model yang diperoleh dari database yang diperoleh dibersihkan dari molekul air maupun ligan yang berikatan menggunakan

B. *Interaksi Molekuler*

Molecular Docking dilakukan dengan bantuan perangkat lunak *HEX 8.0.0*. Protein JNK dan ligan 6-gingerol dimasukkan kedalam perangkat lunak *HEX 8.0.0* dan dijalankan perangkatnya. Hasilnya disimpan dalam bentuk file pdb. Hasil docking ligan dan protein dianalisis dan divisualisasikan dengan bantuan perangkat lunak *Discovery Studio Client 4.1*. Analisis yang dikaji adalah residu asam amino, ikatan hidrogen serta energi ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein.

HASIL DAN PEMBAHASAN

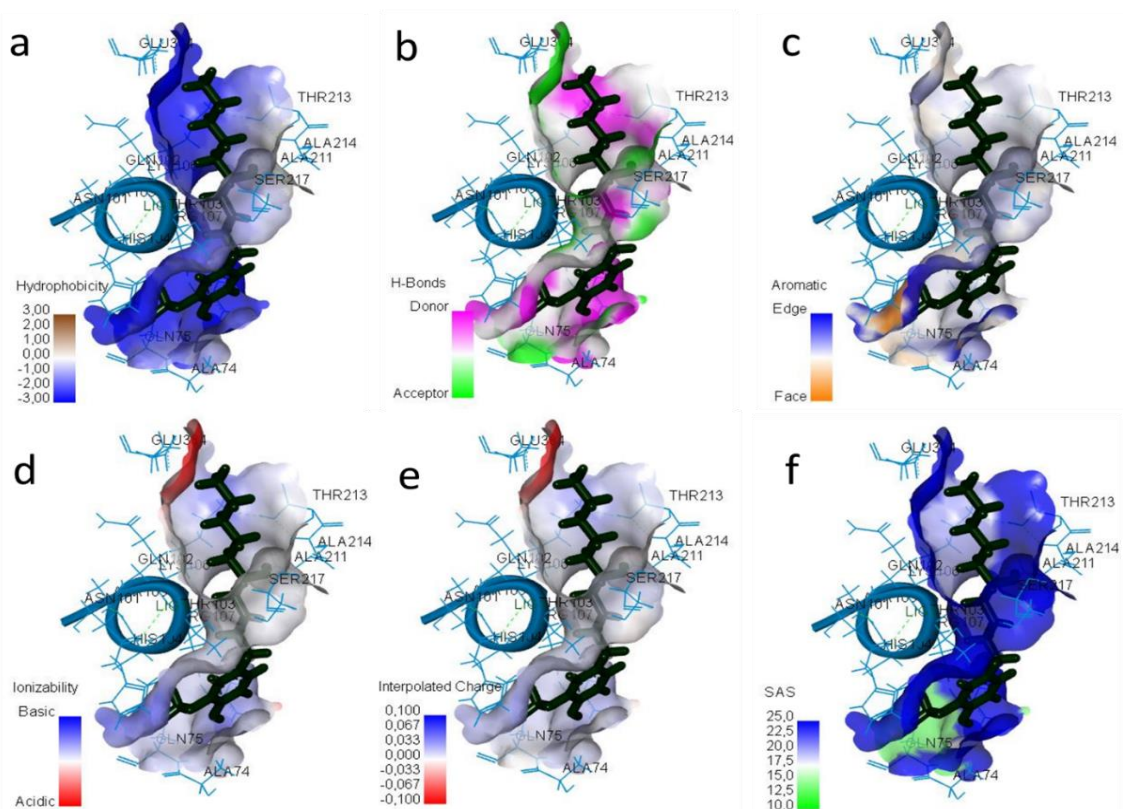
Enam-gingerol merupakan kandungan terbesar dari jahe (*Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). Interaksi antara 6-gingerol dengan c-Jun N-terminal kinases (JNK) menunjukkan 6-gingerol berikatan pada dua residu Arg107 dengan ikatan hidropobik dan Ser217 dengan ikatan hydrogen tipe ikatan hydrogen konvensional (Gambar 1 dan tabel 1). Selain itu, residu asam amino Arg107 juga melakukan fosforilasi pada gugus benzene dari senyawa 6-gingerol. Tampilan 2-dimensi pada kompleks 6-gingerol- c-Jun N-terminal kinases (JNK) menunjukkan adanya asam amino yang berperan dalam stabilisasi kompleks, seperti adanya gaya van der Waals (Gambar 1c). Energi ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein sebesar 299.65cal/mol.



Gambar 1. Interaksi antara 6-gingerol dengan c-Jun N-terminal kinases (JNK). **a.** interaksi 6-gingerol- c-Jun N-terminal kinases (JNK), **b.** tampilan 3D, **c.** tampilan 2D

Banyaknya gaya van der Waals akan meningkatkan nilai SAS dan menstabilkan ikatan antara ligan dan protein. Residu asam amino ALA74, GLN75, ALA211,

ALA214, LYS106, THR213, THR103, GLN102, GLU384, dan HIS104 membentuk gaya van der Waals.



Gambar 2. Permukaan kompleks 6-gingerol dan protein c-Jun N-terminal kinases (JNK). **a.** Hidrofobisitas, **b.** Ikatan hidrogen, **c.** Aromatik, **d.** Ionisasi, **e.** Muatan permukaan ligan, **f.** *Solvent accessible surface* (SAS)

Interaksi antara 6-gingerol dengan c-Jun N-terminal kinases (JNK) menunjukkan tingkat hidrofobisitas yang rendah pada permukaan ligan dibuktikan dengan muncul warna biru hampir diseluruh bagian permukaan (Gambar 2a). Senyawa 6-gingerol juga berfungsi sebagai donor dan acceptor terhadap c-Jun N-terminal kinases (JNK) hal ini dibuktikan dengan munculnya warna hijau pada permukaan sebagai indikasi acceptor dan warna keunguan sebagai donor (Gambar 2b). Selain itu nilai aromatik pada senyawa gingerol cenderung di satu

tempat yang mengindikasikan bahwa 6-gingerol memiliki satu cincin aromatik (Gambar 2c). Senyawa 6-gingerol cenderung bersifat netral sehingga ligan bermuatan 0 tidak mengarah warna biru maupun warna orange (Gambar 2d, 2e). Nilai solvent accessible surface (SAS) pada permukaan 6-gingerol cukup tinggi ditampilkan dengan warna biru yang hampir menutupi seluruh permukaan (Gambar 2f). Nilai SAS berkaitan dengan adanya gaya van der Waals antara ligan dan protein c-Jun N-terminal kinases (JNK).

Tabel 1. Interaksi antara 6-gingerol dan protein c-Jun N-terminal kinases (JNK)

Interaksi	Energi (cal/mol)	Nama	Jarak	Kategori	Ikatan Kimia	Kimia	Ke Kimia
6-gingerol-c-Jun N-terminal kinases (JNK)	-299.65	A:SER217:HG - :LIG1:O	2.72772	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1 - A:ARG107	3.53238	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
		A:ARG107:NE - :LIG1:C	2.27048	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
		A:ARG107:NE - :LIG1:H	1.77996	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
		A:ARG107:HE - :LIG1:C	1.68306	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
		A:ARG107:HE - :LIG1:H	1.00635	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric

JNK memiliki fungsi yang startegis terhadap metabolisme pada kondisi DMT2. Aktivasi mengarah ke fosforilasi c-Jun, yang berfungsi memodulasi ekspresi gen serta pematangannya. JNK bertanggung jawab terhadap fosforilasi BIM dan BMF. Fosforilasi BIM dan BMF mengaktivasi caspases yang mengarah ke apoptosis seluler [15]. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang dikarakteristikan dengan disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin. Stres oksidatif pada diabetes mellitus menyebabkan retikulum endoplasma diinduksi di berbagai jaringan, yang mengarah ke aktivasi jalur JNK [16]. Studi terbaru telah menunjukkan bahwa JNK memainkan peran sentral dalam memodulasi aksi insulin dan patogenesis obesitas, penyakit lemak hati, dan diabetes tipe 2 [17]. Aktivitas JNK memodulasi fungsi islet dan/atau bertahan hidup dengan cara yang berbeda. JNK terlibat dalam peradangan sel dan kematian yang dimediasi oleh sitokin [18], [19]. Kemudian, aktivasi JNK dapat menyebabkan disfungsi sel β dan produksi insulin yang rusak, sehingga berkontribusi pada pengembangan diabetes frank. JNK dapat mengintegrasikan kerusakan dalam sekresi insulin dengan resistensi insulin perifer pada diabetes tipe 2 melalui aksinya dalam sel β pankreas serta situs perifer aksi insulin [10].

Dua residu asam amino yang berinteraksi dengan 6-gingerol diprediksi memiliki kemampuan untuk menghambat kinerja JNK. Penghambatan yang dilakukan dengan mengikat sisi aktif JNK. Penghambatan yang terjadi ini dapat menjadi solusi alternatif dalam pengobatan DMT2. Selain itu sepuluh asam amino (ALA74, GLN75, ALA211, ALA214, LYS106, THR213, THR103, GLN1022, GLU384, dan HIS104) menunjukkan gaya van der Waals memberikan gaya terhadap ikatan yang terjadi antara 6-gingerol dan JNK. JNK yang terhambat akan berdampak terhadap non-aktivasi JNK sehingga dapat menghentikan proses disfungsi sel β dan produksi insulin yang rusak. Proses produksi insulin di sel β akan menjadi seperti semula. Insulin yang dihasilkan akan memiliki fungsi untuk mengubah gula menjadi energi, sehingga tidak terjadi penumpukan glukosa didalam darah dan terlepas DMT2.

SIMPULAN

Ligan 6-gingerol diprediksi memiliki potensi sebagai inhibitor JNK. Interaksi 6-gingerol dan JNK menunjukkan adanya interaksi positif dimana terdapat dua residu Arg107 dengan ikatan hidropobik dan Ser217 dengan ikatan hydrogen dan Gaya van der Waals yang terbentuk pada residu asam amino (ALA74, GLN75, ALA211, ALA214, LYS106, THR213, THR103, GLN1022, GLU384, dan HIS104). Interaksi ligan dan protein memiliki energi -299.65cal/mol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Gabriela Krisnamurti Chandrakirana yang sudah membantu penulis menyelesaikan penelitian ini dan Universitas Nusa Nipa yang memberikan fasilitas demi terlaksananya penelitiab ini.

REFERENSI

- [1] B. Prasetyo and U. Trisyanti, "Revolusi Industri 4.0 dan Tantangan Perubahan Sosial," *Pros. SEMATEKSOS 3 "Strategi Pambang. Nas. Menghadapi Revolusi Ind. 40,"* 2018.
- [2] E. Risdianto, "Analisis Pendidikan Indonesia Di Era Revolusi Industri 4.0," p. 16, 2019.
- [3] S. Hardjono, "Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-KLOROBENZOILOKSI) Urea dan 1-(4-KLOROBENZOILOKSI) Urea," no. 1, p. 6, 2013.
- [4] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry, 2nd Ed.* Denmark: Odense, 2007.
- [5] Y. Bare, A. D. Kuki, A. H. Rophi, G. C. Krisnamurti, and Ma. W. W. G. Lorenza, "Prediksi Asam Kuintat sebagai Anti-inflamasi terhadap COX-2 secara Virtual," *Biota J. Imiah Ilmu-Ilmu Hayati*, vol. 4 (3), 2019.
- [6] Y. Bare, M. Helvina, A. Elizabeth, and D. R. T. Sari, "The Potential Role of Caffeic Acid as Simultan Peroxixme proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) Gene In Silico Study," *J. Saintek Lahan Kering*, vol. 2, no. 2, pp. 52-53, 2019, doi: <https://doi.org/10.32938/slk.v2i2.866>.
- [7] Y. Bare, D. R. Sari, Y. T. Rachmad, S. S. N. D. Tiring, A. H. Rophi, and F. A. D. Nugraha, "Prediction Potential

- Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study),” *Bioscience*, vol. 3, no. 2, p. 197, Oct. 2019, doi: 10.24036/0201932105856-0-00.
- [8] Y. Bare, A. Marhendra, T. Sasase, and F. Fatchiyah, “Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of Rattus Norvegicus Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM),” *Acta Inform. Medica*, vol. 26, no. 2, p. 87, 2018, doi: 10.5455/aim.2018.26.87-92.
- [9] E. Moa, “Setiap Bulan 20 Warga Kabupaten Sikka Terkena Stroke Artikel ini telah tayang di poskupang.com dengan judul Setiap Bulan 20 Warga Kabupaten Sikka Terkena Stroke,” 2017. [Online]. Available: <https://kupang.tribunnews.com/2017/10/30/setiapbulan20wargakabupaten-sikkaterkenastroke?page=2>. [Accessed: 22-Jul-2019].
- [10] J. Cui, M. Zhang, Y. Zhang, and Z. Xu, “JNK pathway: diseases and therapeutic potential,” *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 28, no. 5, pp. 601–608, May 2007, doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00579.x.
- [11] D. Kesuma, S. Siswandono, B. T. Purwanto, and S. Hardjono, “Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N’-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker,” *JPSCR J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, vol. 3, no. 1, p. 1, Mar. 2018, doi: 10.20961/jpscr.v3i1.16266.
- [12] Q.-Q. Mao *et al.*, “Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe),” *Foods*, vol. 8, no. 6, p. 185, May 2019, doi: 10.3390/foods8060185.
- [13] M. B. Samad *et al.*, “[6]-Gingerol, from *Zingiber officinale*, potentiates GLP-1 mediated glucose-stimulated insulin secretion pathway in pancreatic β -cells and increases RAB8/RAB10-regulated membrane presentation of GLUT4 transporters in skeletal muscle to improve hyperglycemia in Leprdb/db type 2 diabetic mice,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 17, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1903-0.
- [14] A. Chávez and M. Muñoz de Chávez, “Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 57, no. S1, pp. S97–S100, Sep. 2003, doi: 10.1038/sj.ejcn.1601809.
- [15] R. Yarza, S. Vela, M. Solas, and M. J. Ramirez, “c-Jun N-terminal Kinase (JNK) Signaling as a Therapeutic Target for Alzheimer’s Disease,” *Front. Pharmacol.*, vol. 6, Jan. 2016, doi: 10.3389/fphar.2015.00321.
- [16] J. Hirosumi *et al.*, “A central role for JNK in obesity and insulin resistance,” *Nature*, vol. 420, no. 6913, pp. 333–336, Nov. 2002, doi: 10.1038/nature01137.
- [17] V. Aguirre, T. Uchida, L. Yenush, R. Davis, and M. F. White, “The c-Jun NH₂-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser,” *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 12, pp. 9047–9054, Mar. 2000, doi: 10.1074/jbc.275.12.9047.
- [18] S. Abdelli *et al.*, “Intracellular Stress Signaling Pathways Activated During Human Islet Preparation and Following Acute Cytokine Exposure,” *Diabetes*, vol. 53, no. 11, pp. 2815–2823, Nov. 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.11.2815.
- [19] H. Kaneto, G. Xu, N. Fujii, S. Kim, S. Bonner-Weir, and G. C. Weir, “Involvement of c-Jun N-terminal Kinase in Oxidative Stress-mediated Suppression of Insulin Gene Expression,” *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 33, pp. 30010–30018, Aug. 2002, doi: 10.1074/jbc.M202066200.