



KODE ARTIKEL : PPK-24-1-5-5

## Analisis Senyawa Quercetin *Mirabilis jalapa* terhadap Penyakit Asam Urat secara *In Silico*

Aldorino Muharram<sup>1\*</sup>, Ivani Choirun Nisa<sup>2</sup>, Bulan Dyva Monoarfa<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman

\*email korespondensi : aldorino.muharram@mhs.unsoed.ac.id

### ABSTRAK

Asam urat merupakan penyakit yang terjadi akibat penumpukan kristal asam urat di dalam tubuh. Penyebab penyakit asam urat berupa konsumsi makanan tinggi purin yang menghasilkan asam urat dengan gejala nyeri dibagian persendian. *Mirabilis jalapa* mengandung senyawa quercetin yang memiliki efek farmakologis seperti antioksidan dan antiinflamasi. Studi *in vitro* pada infusa bunga *Mirabilis jalapa* dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% b/v menunjukkan aktivitas antiinflamasi diukur melalui persentase perlindungan terhadap hemolisis sel darah merah, baik pada kondisi induksi dengan larutan hipotonis maupun panas. Metode penelitian yang digunakan yaitu *in silico* melalui penambatan molekul (*molecular docking*) pada protein reseptor xantin oksidase dengan kode PDB 1FIQ dan senyawa quercetin dari tanaman *Mirabilis jalapa* menggunakan *software AutoDockTools-1.5.7* dan visualisasi menggunakan BIOVIA discovery studio 2024. Metode *in silico* diperlukan untuk melihat seberapa kuat interaksi senyawa tertentu terhadap protein reseptor. Hasil studi menunjukkan bahwa senyawa quercetin yang terkandung dalam *Mirabilis jalapa* memiliki afinitas energi senilai -7.10 serta jumlah residu asam amino lebih tinggi dibandingkan dengan obat asam urat yaitu allopurinol. sehingga dapat berikatan dengan baik terhadap senyawa xantin oksidase. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa quercetin pada tanaman *Mirabilis jalapa* kandidat obat asam urat.

**Kata kunci** : Asam urat, *In silico*, *Mirabilis jalapa*, *molecular docking*, quercetin.

### PENDAHULUAN

Asam urat atau *gout arthritis* adalah penyakit yang disebabkan oleh adanya penumpukan kristal monosodium urat yang berlebih (Dungga, 2022). Penyakit ini sangat dipengaruhi oleh konsumsi makanan yang memiliki banyak kandungan asam nukleat. Endapan kristal monosodium urat umumnya mengalami jumlah yang berlebih di sendi dan ginjal (Widuri *et al.*, 2016). Gejala penyakit ini umumnya ditandai dengan timbulnya rasa nyeri pegal serta kesemutan pada persendian bersamaan dengan adanya demam disertai detak jantung yang cepat. Penyakit ini umumnya terjadi pada usia lanjut, namun sangat mungkin terjadi pada usia muda karena pola hidup yang tidak teratur (Silpiyani *et al.*, 2023). Xantin oksidase merupakan salah satu jenis enzim yang berperan dalam mengoksidasi hipoxantin menjadi xantin, lalu diubah menjadi asam urat sebagai jalur degradasi purin. Enzim ini juga memiliki peran sebagai katalisator dalam mereduksi oksigen menjadi hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sebagai bagian dari pembentukan radikal anion superoksida (Rohmat & Herdyastuti, 2021). Apabila kadar purin pada tubuh mengalami peningkatan, maka hal tersebut dapat memicu enzim xantin oksidase dalam bekerja membentuk asam urat yang mengakibatkan terjadinya meningkat akan memicu kerja enzim xantin dalam membentuk asam urat (Setiawan & Nurjanah, 2018).

Tanaman *Mirabilis jalapa* memiliki manfaat sebagai antiinflamasi dikarenakan mengandung berbagai senyawa penting seperti tanin, saponin, betaxanthin, kaempferol serta flavonoid (Musthofa, 2023; Rashid *et al.*, 2023). Quercetin merupakan senyawa flavonoid yang memiliki struktur molekul dengan tiga cincin utama yaitu dua cincin aromatik yang dilabelkan A dan B, serta sebuah heterosiklik oksigen yang membentuk cincin C. Ketiga cincin ini saling terhubung membentuk kerangka dasar molekul quercetin (Rosyidah *et al.*, 2023). Quercetin merupakan senyawa turunan flavonoid yang memiliki sifat antiinflamasi (Rahmaddiansyah & Arisanty, 2022). Salah satu obat yang digunakan untuk mengobati penyakit asam urat adalah allopurinol. Allopurinol bekerja dengan menghambat enzim Xantin oksidase. Kekurangan dari obat allopurinol berupa menyebabkan rasa mual, diare serta dapat mengganggu fungsi hati (Patricia *et al.*, 2020).



Penelitian ini melakukan uji *in silico* dengan menggunakan senyawa quercetin. Prediksi senyawa ini dapat dilakukan dengan menggunakan metode *in silico* yang dapat mengidentifikasi target obat melalui alat komputasi yaitu *Molecular Docking* dengan bantuan komputer untuk desain obat atau ligan. Penelitian ini melibatkan proses *virtual screening* (VS) untuk memprediksi model yang mengikat ligan dengan protein pada struktur tiga dimensi. Metode tersebut meningkatkan efektifitas dan efisien untuk penemuan obat baru, serta dapat diketahui mekanisme peran kandidat obat pada target. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa quercetin *Mirabilis jalapa* sebagai antiinflamasi melalui teknik *molecular docking* berbasis *in silico*.

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini melibatkan metode *in silico* berupa *molecular docking* menggunakan makromolekul xantin oksidase dengan kode PDB 1FIQ. Metode *in silico* berfungsi dalam prediksi kompleks reseptor dan ligan yang ada. Studi ini ditujukan untuk menilai senyawa yang paling berpotensi sebagai obat asam urat dari tanaman *Mirabilis jalapa*, yaitu quercetin dan allopurinol. Uji komputasi melibatkan penggunaan *software Biovia Discovery Studio 2024, MarvinView, dan AutoDockTools-1.5.7*.

Struktur 3D dari protein target dapat diperoleh menggunakan website PubChem dengan formal file SDF. File SDF dikonversikan ke format PDB menggunakan *software MarvinView*. Protein reseptor dapat diunduh dari database Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan kode PDB 1FIQ. Pemisahan native ligan dengan reseptor serta visualisasi protein tersebut dilakukan menggunakan *software Biovia Discovery Studio 2024* menggunakan file dengan format PDB. *Molecular docking* dilakukan menggunakan *software AutoDockTools-1.5.7*. Hasil *molecular docking* menunjukkan nilai afinitas elektron, jenis ikatan serta residu asam amino pada senyawa quercetin yang dibandingkan dengan hasil *molecular docking* dari obat asam urat umum yaitu allopurinol.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses identifikasi obat dapat dilakukan dengan melakukan skrining sifat permeabilitas dan absorpsi senyawa yang digunakan. Pedoman *Lipinski Rule of Five* memiliki persyaratan-persyaratan yang harus dipenuhi. Molekul senyawa harus kurang dari 500 dalton, apabila melebihi 500 dalton senyawa tersebut gagal berdifusi menembus membran sel. Donor ikatan hidrogen harus kurang dari sama dengan lima dan ikatan hidrogen kurang dari sepuluh. Energi yang dibutuhkan berbanding lurus dengan ikatan hidrogen agar proses adsorpsi dapat berlangsung. Persyaratan nilai lipofilik diantara -0.4 hingga 5. Nilai lipofilik atau log P yang tinggi maka semakin hidrofobik senyawa tersebut dan dapat menyebabkan sifat toksik karena cenderung berada di lipid bilayer. Nilai *molar refractivity* harus di antara 40 hingga 130 (Maftucha et al., 2022). Prediksi senyawa quercetin dan allopurinol dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Prediksi Potensi Senyawa Quercetin dan Allopurinol**

Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul (Dalton)	Jumlah donor ikatan hidrogen	Jumlah Akseptor ikatan H	Log P	Molar Refractivity
Quercetin	302	5	7	2,010900	74,050476
Allopurinol	312	5	6	-0,053101	77,145782

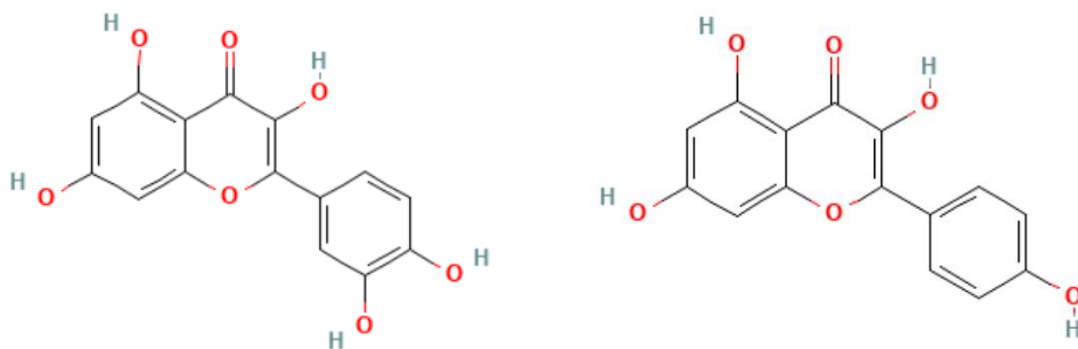
Prediksi potensi senyawa quercetin dilakukan dengan menggunakan *Lipinski Rule of Five* memiliki nilai molekul senyawa sebesar 302 dalton yang berarti senyawa ini dapat berdifusi menembus membran sel. Senyawa ini memiliki donor ikatan hidrogen sebesar 5 dan ikatan hidrogen sebesar 7. Nilai lipofilik atau log P senyawa quercetin sebesar 2,010900 dan nilai *molar refractivity* sebesar 74,050476. Senyawa allopurinol memiliki nilai molekul senyawa sebesar 312 dalton yang berarti senyawa ini dapat berdifusi menembus

membran sel. senyawa ini memiliki donor ikatan hidrogen sebesar 5 dan ikatan hidrogen sebesar 6. Nilai lipofilik atau log P senyawa allopurinol sebesar -0,053101 dan nilai *molar refractivity* Data yang diperoleh dari senyawa quercetin menunjukkan massa molekul, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, log P serta molar refractivity memenuhi aturan *Lipinski Rule of Five* (Maftucha *et al.*, 2022).

### Simulasi *Molecular Docking*

Senyawa uji proses *molecular docking* melibatkan pengambilan data senyawa tanaman *Mirabilis jalapa* dan didapatkan senyawa quercetin pada tanaman *Mirabilis jalapa*. Struktur tiga dimensi dari senyawa quercetin dan allopurinol diunduh dari *website Pubchem* seperti pada Gambar 1. File dengan format SDF dikonversikan ke format file PDB untuk dilakukan proses *molecular docking*. Reseptor yang telah diunduh dari *website rcsb* dilakukan pemisahan ligan native dan protein reseptor menggunakan *software Discovery Studio 2024*.

Jumlah ikatan hidrogen yang terikat pada donor dan akseptor berhubungan dengan aktivitas suatu senyawa. Semakin banyak kapasitas ikatan hidrogen, maka energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi akan semakin tinggi. Interaksi yang terjadi pada ligan kantung aktif reseptor perlu diidentifikasi supaya dapat ditentukan ikatan antara ligan dan residu dari asam amino reseptor yang digunakan. Kapasitas interaksi ikatan hidrogen yang semakin banyak antara senyawa dengan residu asam amino dihasilkan prediksi interaksi keduanya semakin stabil dan baik (Mardianingrum *et al.*, 2021).



Gambar 1. Struktur 2D senyawa quercetin (a) dan struktur 2D senyawa allopurinol (b) menggunakan *website PDB* (Protein Data Bank)

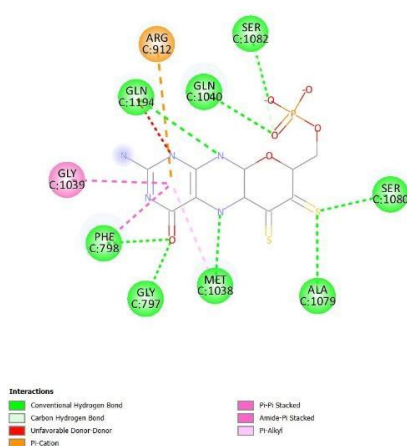
Afinitas ikatan yang terjadi antara senyawa aktif dengan protein target ditentukan berdasarkan nilai energi ikatan bebas, luas area interaksi, dan residu asam amino. Semakin negatif nilai energi ikatan bebas, maka nilai afinitasnya semakin besar dimana hal ini berarti ikatan yang terjadi antara senyawa aktif dan protein target semakin stabil. Semakin tinggi nilai interaksi permukaan maka ikatan antara ligan dan protein semakin kuat dan aktivitas biologisnya semakin besar. Ikatan asam amino yang semakin banyak terbentuk menandakan bahwa afinitasnya semakin tinggi. Kesamaan residu perlu diperhitungkan dengan tujuan agar dapat melihat keefektifan senyawa aktif dengan kontrol obat yang biasa digunakan. Senyawa aktif dinilai efektif apabila memiliki nilai di atas 50% dari kontrol obat (Yusuf *et al.*, 2022). Nilai energi afinitas yang semakin negatif berarti interaksi yang terbentuk antara senyawa aktif dan senyawa target semakin kuat dan stabil (Puspita *et al.*, 2022). Hasil simulasi *molecular docking* senyawa uji dapat dilihat pada tabel 2. dan dibandingkan dengan senyawa allopurinol sebagai obat asam urat yang sering digunakan.

Tabel 2. Hasil Simulasi *Molecular Docking* Senyawa Uji

Ligan	Afinitas elektron	Interaksi dengan Residu Asam Amino	
		Ikatan hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Native ligand	-9.00	SER C:1080, ALA C:1079, GLN C:1040, GLN C:1194, MET	THR C:1083, LEU C: 1042, GLY C:1260, VAL C:1081, THR

		C:1038, GLY C:797, PHE C:798	C:1077, GLU C:1261, ALA C:1078, GLY C:799, GLY C:796
Allopurinol	-5.88	GLY C:797, PHE C:798, MET C:1038, GLN C:1194,	GLY C:1260, GLY C:796, GLN C:1040
Quercetin	-7.10	GLN C:1194, ARG C:912, MET C:1038, GLY C:797, GLU C:1261	GLN C:1040, GLY C:1260, SER C:1080, PHE:911, GLY C:799, GLY C:913, PHE C:914, ALA C:910, GLU C:802, ALA:1079, GLN C:767, GLY C:796

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa quercetin pada *Mirabilis jalapa* memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan dengan obat umum asam urat yaitu allopurinol. Hal ini menandakan bahwa ikatan antara ligan senyawa quercetin dengan protein reseptor lebih kuat dibandingkan dengan ikatan allopurinol dengan protein reseptor. Apabila dilihat dari Tabel 2. senyawa quercetin mempunyai lebih banyak ikatan hidrogen dibandingkan dengan allopurinol yang membuktikan bahwa semakin banyak ikatan hidrogen, maka semakin stabil ikatan yang terjadi antara senyawa quercetin dengan protein reseptor. Senyawa quercetin memiliki banyak kesamaan residu asam amino dengan ligan asli (native ligand). Residu asam amino yang semakin mirip antara senyawa quercetin dan native ligand menunjukkan tingkat kemiripan sifat yang semakin tinggi antara keduanya sehingga senyawa quercetin pada *Mirabilis jalapa* memiliki kemampuan penambatan molekuler sebagai anti-asam urat terhadap protein reseptor (xantin oksidase) dibandingkan allopurinol. Hasil *molecular docking* senyawa uji dapat dilihat pada Gambar 1.

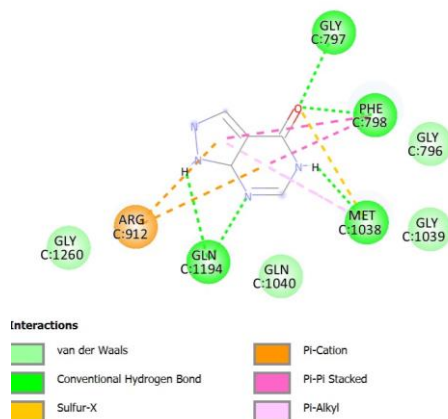


(a)



(b)

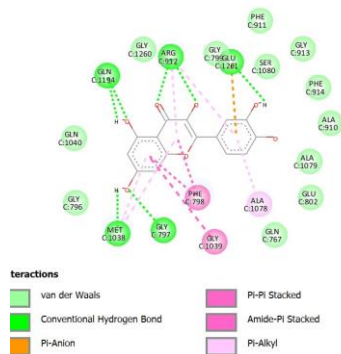
Gambar 2. (a) Hasil *molecular docking* senyawa native ligand 2D dan (b) Hasil *molecular docking* senyawa native ligand 3D, menggunakan *software AutoDockTools-1.5.7*.



(a)

(b)

Gambar 3. (a) Hasil *molecular docking* senyawa ligand (allopurinol) dengan protein 1FIQ reseptor 2D dan (b) Hasil *molecular docking* senyawa ligand (allopurinol) dengan protein 1FIQ reseptor 3D, menggunakan *software AutoDockTools 1.5.7*.



(a)

(b)

Gambar 4. (a) Hasil *molecular docking* senyawa ligand (quercetin) dengan protein 1FIQ reseptor 2D dan (b) Hasil *molecular docking* senyawa ligand (quercetin) dengan protein 1FIQ reseptor 3D, menggunakan *software AutoDockTools-1.5.7*.

## SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa quercetin memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap protein xantin oksidase dibandingkan dengan allopurinol, obat yang biasa digunakan untuk mengatasi asam urat. Dalam analisis *molecular docking*, nilai afinitas elektron ligan uji quercetin mencapai  $-7.10$ , sedangkan ligan uji allopurinol hanya mencapai  $-5.88$ . Selain itu, quercetin juga membentuk lebih banyak ikatan hidrogen (5 ikatan hidrogen) dengan protein tersebut dibandingkan dengan allopurinol (4 ikatan hidrogen). Temuan ini menunjukkan potensi quercetin sebagai kandidat obat untuk mengatasi masalah asam urat.

## SARAN

Hasil prediksi senyawa ini dapat dilakukan pengembangan lebih lanjut melalui uji *in vitro* atau praklinis agar dapat membuktikan potensi quercetin sebagai kandidat obat anti asam urat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dungga, E. F. (2022). Pola Makan dan Hubungannya Terhadap Kadar Asam Urat. *Jambura Nursing Journal*, 4(1), 7-15.
- Firdiana, E. R. (2020). Potensi Koleksi Kebun Raya Purwodadi sebagai Agen Neuroproteksi. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 6(1), 165-171.
- Hermansyah, O., Azkiyah, F. Z., Rahmawati, S., Sari, R. I. P., & Hasanah, Y. I. F. (2023). Studi *In Silico* Senyawa Aktif pada Famili Zingiberaceae sebagai Terapi Anti Asam Urat. *Bencoolen Joirnal of pharmacy*, 3(1), 1-17.
- Maftucha, N., Manalu, R., Amelia, R., Cordia, P., & Bupu, R. (2022). Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Inhibitor Protein Mycobacterium Tuberculosis: Studi *In Silico*. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2), 123-128.
- Mustofa, H. (2023). Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Bunga Pukul Empat (*Mirabilis jalapa* L). *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 14(2), 74-80.
- Muthiah, D., Illahi, R. K., Pramestutie, H. R. & Sidharta, B., 2020. Pengaruh Konseling Apoteker Terhadap Tingkat Pengetahuan Pasien Gout Dalam Penggunaan Allopurinol Dan Analgesik Di Apotek Wilayah Kota Malang. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 5(2), pp.123-130.



- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. (2021). Analisis *In Silico* Senyawa Aktif *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor Tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 70-77.
- Puspita, P. J., Liliyani, N. P. P., & Ambarsari, L. (2022). *In Silico* Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 73-87.
- Rahmaddiansyah, R., Rusti, S., & Arisanty, D. (2022). Bioaktivitas Antikanker dari Quercetin Bertarget Src dalam Terapi Kanker Paru Bukan Sel Kecil. *Majalah Kedokteran Andalas*, 45(4), 667-679.
- Rohmat, M. L. H., & Herdyastuti, N. (2021). Review Artikel : Isolasi dan Pengukuran Aktivitas Enzim Xantin Oksidase. *Unesa Journal of Chemistry*, 10(1), 96-108.
- Rosyidah, N. A., Zahro, N., & Sanjaya, I. G. M. (2023). Analisis Potensi Senyawa Quercetin dan Turunannya sebagai Inhibitor Virus Hendra (HeV). *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 6(1), 35-40.
- Rozina, R. (2016). Pharmacological and biological activities of *Mirabilis jalapa* L. *Int J Pharmacol Res*, 6(5), 160-168.
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafashafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). Studi *in Silico* Senyawa Aktif Aun Singawalang (*Petiveria alliacea*) sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah untuk Pengobatan Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2. *Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58-66.
- Setiawan, N. C. E., & Nurjanah, A. (2018). Inhibisi Xantin Oksidase oleh Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia dan Terapannya*, 2(1), 25-31.
- Silpiyani, S., Kurniawan, W. E., & Wibowo, T. H. (2023). Karakteristik Responden Lansia Penderita Asam Urat Di Desa Pageraji Kecamatan Cilongok. *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah*, 2(5), 1818-1828.
- Suselo, Y.H., Indarto, D. and Wasita, B. (2022). Alkaloid Fraction of *Mirabilis Jalapa* Leaves has Higher Betaxanthin Levels than Ethanol Extract and is Potentially Developed for Anemia Treatment. In *4th International Conference on Life Sciences and Biotechnology (ICOLIB 2021)*, 370-377. Atlantis Press.
- Widuri, A., Mun'im, A., & Katrin, K. (2016). Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Ekstrak Etanol 80% dari Tanaman Famili Combretaceae, Lauraceae, Lythraceae, Oxalidaceae, Piperaceae, Plumbaginaceae, dan Smilacaceae. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), 77-87.
- Yusuf, M. J., Widiyana, A. P., & Damayanti, D. S. (2022). Studi *in Silico* Afinitas Senyawa Aktif Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris*) Terhadap Protein Sirtuin-1 (Sirt-1) dan Nuclear Releating Factor-2 (Nrf2) untuk Mencegah Alzheimer. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 10(2), 1-11.