

Potensi Galangin Pada Rimpang Lengkuas sebagai Anti-Photoaging dengan Metode Molecular Docking

Ketut Yuantarisa Kartika Putri¹, Ni Putu Linda Laksmiani^{2*}.

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
kartikaputri586@gmail.com

²Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
laksmi@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– *Photoaging* adalah penuaan pada kulit yang disebabkan oleh paparan sinar ultraviolet. Indonesia merupakan negara tropis yang mendapatkan paparan sinar matahari sepanjang tahun. Kondisi tersebut mengakibatkan masyarakatnya rentan untuk mengalami *photoaging*. Degradasi kulit disebabkan oleh protein MMP-1 (*matrix metalloproteinase-1*), sehingga untuk mengatasi *photoaging* diperlukan agen penghambat MMP-1. Salah satu penghambat MMP-1 yang digunakan secara luas di masyarakat adalah vitamin C. Rimpang lengkuas diketahui sebagai bahan alami yang memiliki aktivitas antioksidan dengan galangin sebagai biomarkernya. Galangin telah dilaporkan secara *in vitro* dan *in vivo* mampu meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan fibroblast dan prokolagen. Penelitian ini bertujuan untuk mendukung pembuktian potensi senyawa galangin sebagai anti-*photoaging* melalui *molecular docking* terhadap MMP-1 dengan vitamin C sebagai kontrol positif. Tahapan yang dilakukan yaitu preparasi dan optimasi senyawa uji menggunakan Hyperchem 8, dan preparasi protein menggunakan Chimera 1.11.1. Validasi dan *docking* dilakukan menggunakan aplikasi AutoDockTools 1.5.6 dengan program Autodock4 dan Autogrid4. Metode *molecular docking* yang dilakukan dinyatakan telah valid apabila nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å. Hasil pengujian *molecular docking* menunjukkan galangin memiliki afinitas terhadap MMP-1 dengan nilai energi ikatan yang negatif yakni -7,92 kkal/mol. Nilai tersebut lebih negatif jika dibandingkan dengan kontrol positif agen anti-*photoaging* yaitu vitamin C yang memiliki energi ikatan -5,47 kkal/mol terhadap MMP-1. Model interaksi yang dapat divisualisasikan dari ikatan galangin dengan protein target adalah ikatan hidrogen. Berdasarkan hasil *docking*, diketahui bahwa galangin memiliki potensi sebagai anti-*photoaging* dengan mekanisme penghambatan MMP-1 dan dapat dianjurkan untuk dikembangkan.

Kata Kunci– Anti-*photoaging*, galangin, *molecular docking*, *photoaging*.

1. PENDAHULUAN

Manusia tumbuh dan berkembang dari usia bayi hingga menjadi dewasa. Seiring bertambahnya usia, sel-sel dan organ-organ yang ada juga ikut mengalami penuaan. Salah satu bagian tubuh yang sangat terlihat apabila seseorang telah mengalami penuaan adalah kulit. Kulit merupakan organ *barrier* utama pertahanan tubuh. Kulit menjadi organ terluar tubuh yang memisahkan antara organ dalam dengan lingkungan luar. Selain itu, kulit juga mengatur suhu tubuh, keseimbangan cairan dan elektrolit, serta menyediakan reseptor sentuhan, nyeri, dan tekanan [1]. Selain berpengaruh pada penampilan, penuaan kulit juga menandai terjadinya penurunan fungsi kulit. Kondisi penuaan ini merupakan proses fisiologis yang normal terjadi pada makhluk hidup. Meskipun demikian, usia bukan satu-satunya faktor terjadinya penuaan pada kulit. Karena tidaklah mustahil bahwa terdapat orang dengan usia muda namun telah mengalami penuaan terhadap kulit.

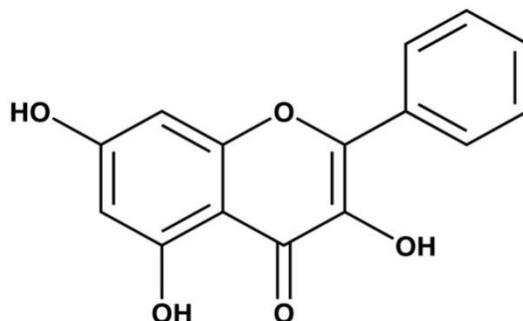
Proses penuaan pada kulit dapat dipengaruhi oleh dua faktor yakni faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik meliputi usia, hormonal, genetik, dan ras [2]. Pada penuaan kulit secara intrinsik, terjadi penipisan lapisan epidermis yang menyebabkan daerah kontak permukaan dermis dan pertukaran nutrisi ke epidermis berkurang. Sehingga, kulit menjadi mudah terjadi perlukaan seperti lecet atau robek setelah karena trauma ringan. Disamping itu, kemampuan proliferasi sel basal juga semakin menurun. Jumlah sel mast, fibroblast, serat kolagen, dan serat elastin yang ada jumlahnya semakin sedikit pada lapisan dermis lebih sedikit dibandingkan di kulit muda [3]. Sedangkan, faktor ekstrinsik dipengaruhi oleh lingkungan, seperti polusi, gaya hidup, dan paparan sinar ultraviolet [1].

Paparan sinar matahari merupakan faktor utama penyebab penuaan kulit ekstrinsik. Penuaan akibat sinar matahari tersebut dipengaruhi oleh radiasi ultraviolet yang ada di dalamnya. *Photoaging* merupakan penuaan kulit yang disebabkan oleh sinar ultraviolet (UV). *Photoaging* menyumbang sekitar 80% dari kasus penuaan kulit [4]. Apabila penuaan kulit intrinsik mengakibatkan epidermis yang lebih tipis pada kulit, sebaliknya, penuaan kulit ekstrinsik menyebabkan epidermis menebal. Selain itu, terjadi perubahan warna kulit tidak merata, terjadinya kerutan yang dalam, kulit yang keriput, kusam, dan kasar. Hilangnya elastisitas kulit tersebut sewaktu-waktu dan secara bertahap mengakibatkan fenomena kulit kendur [5].

Sinar matahari memiliki tiga jenis radiasi ultraviolet yakni UVA, UVB, dan UVC. Namun, ultraviolet C (UVC) memiliki panjang gelombang yang pendek yakni 200-290 nm sehingga tidak sampai pada permukaan bumi. Hal ini dikarenakan, radiasi UVC langsung diserap di atmosfer bumi oleh lapisan ozon. Dengan demikian, efek paparannya pada kulit cukup kecil. Kemudian, ultraviolet B (UVB) memiliki panjang gelombang 290-320 nm dan sifatnya dapat menembus kulit sampai lapisan epidermis. Sinar UVB juga menyebabkan terjadinya eritema (*sunburn*) dan mutasi pada keratinosit. Sedangkan, sinar ultraviolet A (UVA) memiliki panjang gelombang 320-400 nm sehingga menjadi tipe radiasi UV yang mampu menembus lebih dalam lagi sampai ke dermis, dapat merusak jaringan ikat, kolagen, dan elastin yang dapat menyebabkan penuaan kulit [6],[3]. Meskipun demikian, iradiasi ultraviolet-B (UVB) diketahui bertanggung jawab atas kerusakan biologis pada kulit lebih dari UVA, dan menyebabkan foto-penuaan kulit (*photoaging*) [7]. Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki iklim tropis. Sehingga Indonesia senantiasa mendapatkan sinar matahari sepanjang tahun. Kondisi ini menyebabkan masyarakat Indonesia sangat rentan untuk mengalami *photoaging*. Dengan demikian, diperlukan suatu agen anti-*photoaging* untuk menjaga dan melindungi kesehatan kulitnya agar terhindar dari penuaan dini.

Metalloproteinase-1 (MMP-1) adalah protein yang memecah matriks ekstraseluler dan dapat menyebabkan degradasi kulit. MMP-1 dikenal sebagai salah satu protein pembatas laju dalam penguraian kolagen yang disebabkan oleh sinar ultraviolet pada kulit. Oleh karena itu, penghambatan ekspresi protein MMP-1 untuk mencegah kerutan dapat digunakan sebagai strategi terapi potensial untuk mengurangi *photoaging* [8]. Vitamin C telah diketahui dan digunakan secara luas sebagai agen anti-*photoaging*. Hal ini dikarenakan vitamin C telah dibuktikan aktivitasnya yakni mampu meningkatkan sintesis kolagen, memperbaiki kulit yang telah mengalami *photodamage*, menghambat MMP-1, sehingga mampu menurunkan keriput [9]. Salah satu rempah

yang telah banyak digunakan bagi masyarakat Indonesia adalah rimpang lengkuas dengan nama ilmiah *Alpinia galanga* L. suku Zingiberaceae. Rimpang lengkuas sering digunakan dalam bahan bumbu masak selama bertahun-tahun. Selain itu, rimpang lengkuas secara tradisional sering dimanfaatkan untuk membantu meredakan sakit perut, sebagai karminatif, antiinflamasi, antijamur, antihipoglikemik, dan antialergi, [10].



Gambar 1. Struktur Galangin [11]

Galangin (3,5,7-trihydroxyflavone) merupakan senyawa flavonol yang dinyatakan sebagai senyawa biomarker dari rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.) [11]. Galangin diketahui banyak memiliki efek farmakologi seperti antioksidan [10], kanker tulang [12], dan kanker payudara [13]. Penelitian terbaru melaporkan bahwa galangin secara pada konsentrasi terkecil 5 g/mL telah mampu meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan fibroblast 60,8% dan prokolagen tipe 1 75,7%. Hasil ini menunjukkan bahwa fibroblas kulit yang disinari dengan UVB dapat dipulihkan dengan mengobati galangin [7]. Selain itu, dilaporkan juga secara *in vivo* bahwa pemberian galangin pada kulit punggung mencit telanjang secara signifikan mengurangi *photodamage* kulit yang diinduksi UVB dengan mempromosikan pensinyalan sintesis kolagen, mengurangi hiperplasia epidermal, pembentukan kerutan, dan penuaan kulit [14].

Berdasarkan studi pustaka yang telah dilakukan, perbandingan potensi galangin sebagai anti-*photoaging* dengan agen anti-*photoaging* yang sudah ada belum dilaporkan. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mendukung pembuktian potensi senyawa galangin sebagai anti-*photoaging* melalui *molecular docking* terhadap MMP-1 dengan vitamin C sebagai kontrol positif. *Molecular docking* merupakan simulasi komputasi untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara calon obat dengan protein target. Metode ini digunakan untuk melihat ikatan antara ligan dengan protein dengan menambatkan molekul *ligand* pada sisi aktif dari protein. Metode *molecular docking* sampai saat ini telah banyak digunakan dalam proses penemuan maupun pengembangan obat baru yang memiliki aktivitas yang lebih baik dari obat yang telah ada. Hasil penambatan *molecular docking* yang diperoleh dapat memprediksi kemampuan berikatan (afinitas) dan aktivitas dari suatu molekul calon obat serta melihat geometri tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif protein. Dengan demikian, *docking* sangat berperan penting dalam hal desain obat rasional [15].

2. METODE

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3D dari senyawa galangin dan vitamin C yang diunduh pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur protein target protein MMP-1 (pdb id: 966C) diunduh pada <https://www.rcsb.org/structure/966C>

2.2. Alat

Alat yang digunakan adalah perangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 64 bit, program Open Babel yang digunakan dalam preparasi senyawa uji, program HyperChem 8 untuk optimasi struktur senyawa uji, dan Chimera 1.11.1 untuk preparasi protein. Program untuk *molecular docking* adalah AutoDockTools 1.5.6 yang telah dilengkapi program Autodock4 dan Autogrid4

2.3. Metode Penelitian

2.3.1. Optimasi Struktur 3D Galangin dan Vitamin C

Struktur 3D dari senyawa galangin dan vitamin C diunduh pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format .sdf. Struktur dari galangin dan vitamin C kemudian diubah ke dalam format .pdb dengan program Open Babel Gui. Struktur galangin dan vitamin C dioptimasi dengan program *Hyperchem* 8. Kedua struktur dioptimasi bersama atom hidrogennya menggunakan metode komputasi semi empiris *Model Austin* (AM1) dengan pengaturan kalkulasi *single point* dan optimasi geometri.

2.3.2. Preparasi Struktur Protein MMP-1

Struktur protein target protein MMP-1 (pdb id: 966C) diunduh pada <https://www.rcsb.org/structure/966C> dipreparasi pada program Chimera 1.11.1. Optimasi dilakukan dengan memisahkan protein MMP-1 dengan *native ligandnya*. Pada pengujian ini dipisahkan *native ligand* inhibitor MMP-1 yakni N-hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-tetrahydro-pyran-4-yl]-acetamide (ID: RS2) untuk studi *docking*.

2.3.3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi *molecular docking* dilakukan menggunakan program Autodock Tools 1.5.6 yang telah dilengkapi Autodock4 dan Autogrid4 dengan melakukan *redocking native ligand* N-hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-tetrahydro-pyran-4-yl]-acetamide (ID: RS2) pada protein MMP-1 yang telah dipreparasi. Koordinat kotak grid (dimensi x, y dan z) telah ditetapkan meliputi pusat grid (*grid center*) pada x = 9,166; y = -10,353; z = 38,398 dan ukuran grid (*grid size*) pada x = 40, y = 40, z = 40. Validasi hasil *molecular docking* didasarkan pada nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) $\leq 2.0 \text{ \AA}$. Besarnya nilai RMSD menunjukkan keakuratan perhitungan bahwa semakin kecil nilainya maka menunjukkan semakin kecil kesalahan dari hasil perhitungan sehingga dikatakan lebih akurat perhitungannya. Sedangkan, apabila nilai RMSD $> 2 \text{ \AA}$, maka menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar [16].

2.3.4. *Docking* Galangin dan Vitamin C pada Protein MMP-1

Docking senyawa galangin dilakukan dengan men-*docking*-kan senyawa galangin dan vitamin C yang sudah dioptimasi pada protein target MMP-1 yang telah dipreparasi yakni telah dihilangkan *native ligandnya* menggunakan metode yang tervalidasi. *Docking* ini dilakukan

menggunakan aplikasi AutoDockTools 1.5.6 dengan program Autodock4 dan Autogrid4. Hasil *docking* senyawa galangin dan vitamin C pada protein target yang diperoleh berupa nilai energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk antara galangin dengan protein target. Kemudian dilakukan analisis data terhadap hasil yang telah diperoleh.

2.3.5. Analisis Data

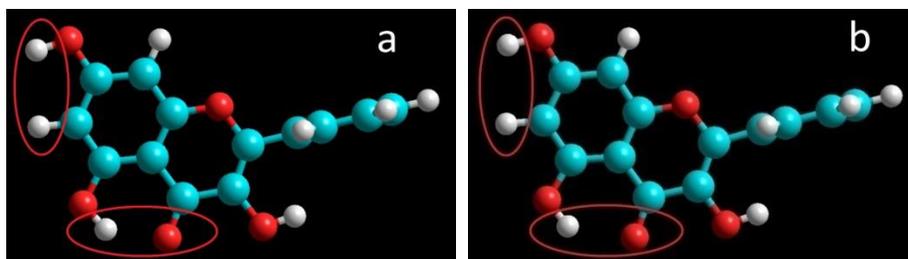
Analisis data yang dilakukan pada perolehan hasil uji menggunakan metode deskriptif. Hasil yang diperoleh dari *molecular docking* adalah berupa energi ikatan antara senyawa dengan protein target. Nilai energi ikatan menunjukkan afinitas atau kekuatan dan kemampuan ikatan antara senyawa dan protein target (reseptor). Semakin stabil interaksi antara senyawa dengan protein maka semakin negatif energi ikatan yang diperoleh [16]. Energi ikatan antara galangin dengan protein MMP-1 dibandingkan dengan energi ikatan yang dihasilkan dengan kontrol positif agen anti-*photoaging* vitamin C dengan protein MMP-1. Model interaksi dapat diketahui dengan melihat ikatan hidrogen yang terbentuk dan residu asam amino dari protein yang berikatan antara galangin dan vitamin C. Sehingga dapat diketahui perbandingan potensi galangin dan vitamin C dalam menghambat protein MMP-1 secara *molecular docking*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

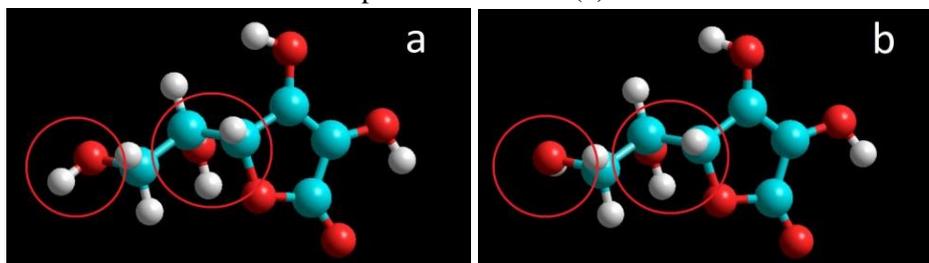
3.1. Optimasi Struktur 3D Galangin dan Vitamin C

Optimasi struktur 3D senyawa galangin dan kontrol positif vitamin C dilakukan menggunakan program *Hyperchem 8* menggunakan metode kalkulasi semi empiris pada model *Austin Model* (AM1). Metode kalkulasi secara empiris memiliki waktu pengoperasian yang lebih singkat jika dibandingkan dengan metode kalkulasi *ab initio*. Selain itu, model AM1 yang dipilih merupakan model dengan beberapa parameter meliputi sifat elektronik, geometri optimasi, total energi, dan pembentukan panas. Dengan demikian, hasil dari pemodelan dengan AM1 dapat memberikan optimasi senyawa dengan karakteristik yang mirip dengan senyawa sintetis [17].

Setelah itu, dilanjutkan dengan kalkulasi *single point* dan optimasi geometri untuk memperoleh struktur galangin dan vitamin C yang paling stabil dengan energi total yang paling rendah. Perhitungan dengan metode kalkulasi *single point* digunakan untuk menentukan energi total molekul dari struktur senyawa tanpa optimasi. Sedangkan, optimasi geometri merupakan proses yang meminimalisasi energi total molekul sehingga diperoleh struktur yang stabil. Minimalisasi energi total molekul yang dilakukan bertujuan untuk mengoptimalkan kemampuan dari senyawa dalam mendonorkan elektronnya ketika berikatan. Dengan demikian, senyawa akan lebih mudah untuk melakukan ikatan dengan protein target yang dalam hal ini adalah protein MMP-1 [18]. Optimasi hasil optimasi dari galangin dan vitamin C ditampilkan pada gambar 2 dan gambar 3.



Gambar 2. Struktur 3D Galangin Hasil Kalkulasi *Single Point* (a) dan Struktur 3D Galangin Hasil Optimasi Geometri (b)



Gambar 3. Struktur 3D Vitamin C Hasil Kalkulasi *Single Point* (a) dan Struktur 3D Vitamin C Hasil Optimasi Geometri (b)

Optimasi struktur senyawa dapat dikatakan berhasil apabila nilai energi dari optimasi geometri lebih negatif daripada kalkulasi *single point*. Hal tersebut mengindikasikan bahwa terjadi penurunan energi total molekul sehingga diperoleh struktur yang lebih stabil. Energi total molekul yang dihasilkan dari kalkulasi *single point* dan optimasi geometri pada struktur galangin dan vitamin C ditampilkan pada tabel 1. Dengan demikian, dapat dilihat bahwa terjadi penurunan energi total yang ditandai dengan lebih negatifnya energi total molekul galangin dan vitamin C pada optimasi geometri daripada energi total pada kalkulasi *single point* galangin. Maka, dapat disimpulkan bahwa optimasi struktur galangin yang dilakukan berhasil dan diperoleh struktur yang stabil dengan energi yang lebih rendah.

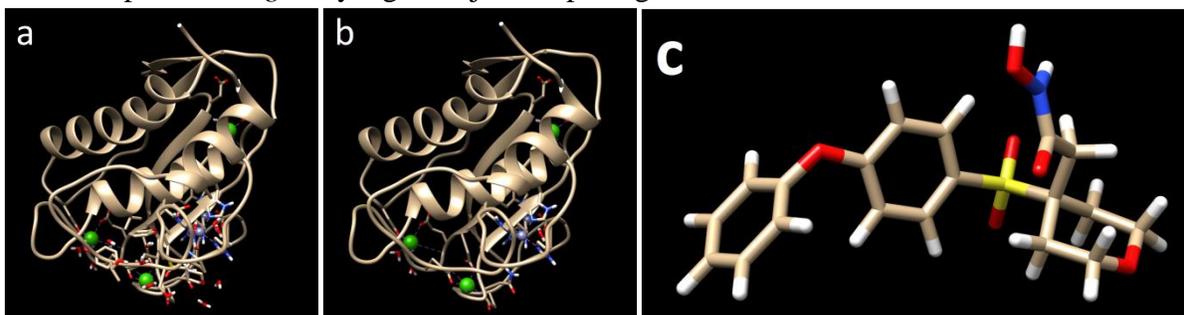
Tabel 1. Energi Total Optimasi Struktur Senyawa Galangin dan Vitamin C

Nama Senyawa	Energi Total Molekul (kcal/mol)	
	Kalkulasi <i>Single Point</i>	Optimasi Geometri
Galangin	-3497,689223	-3504,5314
Vitamin C	-2023,931742	-2037,9665

3.2. Preparasi Struktur Protein MMP-1

Preparasi struktur protein MMP-1 dilakukan dengan pemisahan protein MMP-1 dengan *native ligandnya* menggunakan program Chimera 1.11.1. Struktur protein target protein MMP-1 (pdb id: 966C) diunduh pada <https://www.rcsb.org/structure/966C>. Struktur yang diunduh merupakan struktur protein yang lengkap dan masih berikatan dengan *native ligandnya*. Kemudian dilakukan pemilihan satu rantai pada protein target yang bertujuan untuk memudahkan penentuan koordinat *binding site* senyawa uji ketika dilakukan *molecular docking*. Protein MMP-1 hanya memiliki satu rantai yakni rantai A, sehingga rantai yang dipilih adalah rantai A. Selanjutnya

dihilangkan molekul air yang ada pada protein MMP-1. Dengan demikian, yang tersisa hanya asam amino protein. Hal ini dilakukan dengan tujuan memastikan bahwa ketika *docking* dilakukan, yang berinteraksi pada *binding site* hanya senyawa uji dengan residu asam amino MMP-1. Pada preparasi ini dipisahkan protein dengan *native ligand* inhibitor MMP-1 yakni N-hydroxy-2-[4-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-tetrahydro-pyran-4-yl]-acetamide (pdb id: RS2) yang ada pada rantai A sehingga tersedia ruang (*pocket cavity*). Dengan demikian, diperoleh *native ligand* dan protein MMP-1 tanpa *native ligand* yang ditunjukkan pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Protein Awal (a); Struktur Protein Tanpa *Native Ligand* (b); dan Struktur *Native Ligand* (c)

3.3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode pada *molecular docking* dilakukan untuk membuktikan ada tidaknya penyimpangan pada parameter yang digunakan. Parameter pada *molecular docking* adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh dengan dilakukan *redocking* protein tanpa *native ligand* dengan *native ligand* yang dipisahkan pada preparasi protein sebelumnya. Nilai RMSD adalah pengukuran terhadap dua pose yang membandingkan posisi atom antara struktur percobaan atau eksperimental dengan struktur yang di-*docking* pada protein [19]. Hal ini bertujuan untuk melihat penyimpangan pada posisi atau konformasi *native ligand* sebelum dan sesudah dilakukan *redocking*. Metode *molecular docking* yang dilakukan dinyatakan valid apabila nilai $RMSD \leq 2.0$ Å. Semakin rendah nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa posisi *ligand* yang diprediksi semakin baik. Sehingga, semakin kecil juga penyimpangan yang diperoleh [16]. Hal ini menandakan bahwa posisi atau konformasi *native ligand* hasil *redocking* semakin mendekati konformasi awal *native ligand*. Konformasi yang dimaksud adalah konformasi yang sesuai dengan *binding site* protein untuk berikatan selayaknya sebelum dilakukan pemisahan antara protein dengan *native ligand*nya.

Proses *redocking* dilakukan dengan menggunakan program Autodock Tools 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan Autodock4 dan Autogrid4. Langkah awal yang dilakukan adalah dengan menambahkan atom hidrogen pada makromolekul tanpa *native ligand* yang dalam hal ini adalah protein MMP-1. Hal ini dilakukan untuk memunculkan kembali atom-atom hidrogen pada makromolekul sehingga ikatan hidrogen dapat terjadi. Selain itu, penambahan atom hidrogen juga dapat membantu menyesuaikan suasana pada *docking* yang dilakukan agar mendekati suasana pH sebagaimana protein tersebut ada di dalam tubuh [17].

Selanjutnya adalah pengaturan *grid box* yakni ruang *native ligand* untuk berinteraksi dengan residu asam amino pada *binding site* dari makromolekul protein [18]. Dengan demikian,

pengaturan *grid box* dilakukan untuk menyediakan ruang untuk *native ligand* membentuk posisi atau konformasi selama proses *redocking*. Penentuan *grid box* bertujuan untuk mengetahui titik koordinat pada *binding site* dari makromolekul. Pengaturan *grid box* dilakukan dengan mengatur titik koordinat pada *grid center* dan *grid size* [17]. Pengaturan *grid size* pada *size x*, *y*, dan *z* bertujuan menentukan besar kecilnya *grid box*. Sedangkan, pengaturan *grid center* pada *center x*, *y*, *z* bertujuan untuk mengatur letak *grid box* protein target. Nilai koordinat *grid size* dan *grid center* pada *grid box* yang digunakan dalam validasi pada penelitian ini ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Pengaturan Grid Box pada protein MMP-1

Protein Target	Grid Size	Grid Center
MMP-1	x = 40 y = 40 z = 40	x = 9,166 y = -10,353 z = 38.398

Proses simulasi pada Autodock Tools 1.5.6 digunakan sistem semi-fleksibel (*semi-rigid*), yaitu enzim bersifat *rigid* agar tidak terjadi perubahan *binding site* sedangkan *native ligand* bersifat fleksibel sehingga dapat dengan mudah membentuk kelat atau ikatan dengan protein [20]. Hasil validasi metode yang dilakukan diperoleh 10 konformasi dengan masing-masing energi ikatan (*binding energi*) dan nilai RMSD seperti yang ditunjukkan pada tabel 3. Berdasarkan tabel tersebut dapat dilihat bahwa semua konformasi yang terjadi memenuhi syarat RMSD yakni $\leq 2.0 \text{ \AA}$. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan adalah valid sehingga *molecular docking* senyawa galangin dan vitamin C dapat dilakukan.

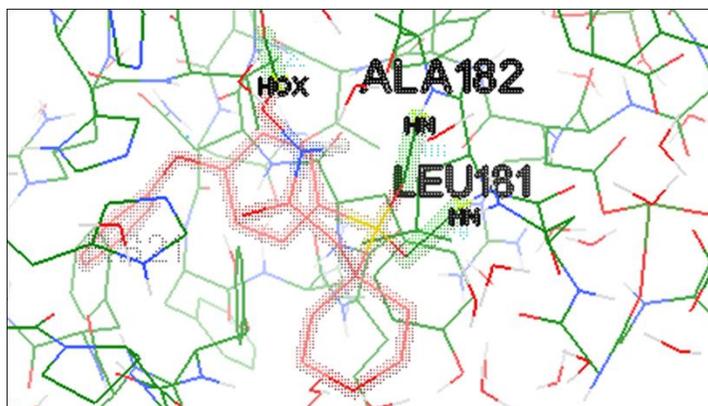
Tabel 3. Hasil *Redocking* antara Protein MMP-1 dengan *Native Ligand*

Konformasi	Energi Ikatan (kkal/mol)	RMSD (\AA)
1	-9,78	1,43
2	-9,62	1,29
3	-9,68	1,45
4	-9,79	1,10
5	-9,56	0,96
6	-9,77	1,40
7	-9,49	1,55
8	-9,75	1,36
9	-9,54	1,44

10	-9,76	1,40
----	-------	------

Keterangan: Warna kuning menandakan konformasi yang dipilih

Konformasi yang dipilih untuk divisualisasi adalah konformasi *native ligand* dengan protein yang dianggap paling baik yakni dengan nilai RMSD paling rendah diantara 10 konformasi yang ada. Konformasi yang dipilih adalah konformasi 5 dengan nilai RMSD 0,96 Å. Visualisasi hasil *redocking native ligand* dengan protein MMP-1 dapat dilihat pada gambar 5. Interaksi antara suatu senyawa dengan protein target dapat berupa ikatan hidrogen, ikatan *Van der Waals*, ikatan elektrostatik, dan ikatan hidrofobik. Namun, ikatan yang dapat teridentifikasi dan tervisualisasi pada program Autodock Tools 1.5.6 hanya ikatan hidrogen. Berdasarkan hasil *redocking* yang divisualisasi, diperoleh interaksi berupa ikatan hidrogen yang ditandai dengan silinder warna hijau. Ikatan hidrogen juga dibuktikan dengan adanya residu asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dengan *native ligand* seperti yang ditunjukkan pada tabel 4. Ikatan hidrogen yang terjadi meliputi residu asam amino leusin (LEU181) yang membentuk ikatan pada gugus protein-*native ligand* berupa HN-O26. Selain itu, terjadi ikatan antara residu asam amino alanin (ALA182) pada gugus protein-*native ligand* berupa HN-O25. Adapun ikatan hidrogen yang terjadi antara residu asam amino glutamin (GLU219) yang membentuk ikatan pada gugus protein-*native ligand* berupa asam oksin (HOX)-OE2.



Gambar 5. Visualisasi Interaksi Antara Protein MMP-1 dengan *Native Ligand*

3.4. Docking Galangin dan Vitamin C pada Protein MMP-1

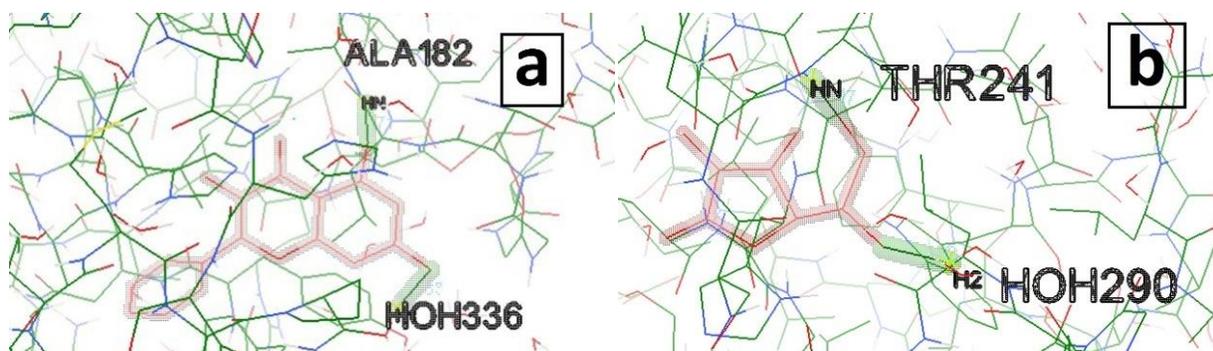
Senyawa galangin dan vitamin C yang strukturnya telah teroptimasi di-*docking*-kan menggunakan Autodock Tools 1.5.6 dengan program Autodock4 dan Autogrid4. Tahapan *docking* senyawa galangin dan vitamin C pada protein MMP-1 yang dilakukan disesuaikan dengan tahapan pada validasi metode. Akan tetapi, yang di-*docking*-kan pada protein MMP-1 bukan *native ligand* melainkan senyawa uji dan kontrol positif. Penambatan galangin dengan vitamin C dilakukan dengan pengaturan ukuran *grid box* dan koordinat yang sama dengan pengaturan pada validasi metode. Model yang digunakan juga sama dengan model yang digunakan pada validasi metode yakni *semi-rigid*.

Hasil *docking* yang diperoleh sama seperti saat validasi metode yakni 10 konformasi dilengkapi dengan energi ikatan dan nilai RMSDnya. Konformasi yang dipilih untuk divisualisasi pada galangin dan vitamin C adalah konformasi dengan energi ikatan yang paling negatif. Hal ini

dikarenakan, semakin kecil energi ikatan yang diperoleh, semakin stabil juga ikatan yang terbentuk [19]. Dengan demikian, pemilihan konformasi yang paling negatif diasumsikan sebagai konformasi dengan kemungkinan pembentukan ikatan dengan protein yang paling stabil. Visualisasi hasil *docking* galangin dan vitamin C dengan protein MMP-1 dapat dilihat pada gambar 6. Berdasarkan visualisasi yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pada galangin dan vitamin C terjadi interaksi dengan protein MMP-1 berupa ikatan hidrogen yang ditandai dengan silinder berwarna hijau. Hal tersebut dibuktikan dengan ditunjukkannya residu asam amino dan gugus dalam ikatan hidrogen. Hasil visualisasi galangin menunjukkan adanya pembentukan dua ikatan hidrogen yakni antara residu asam amino HOH336 yang membentuk ikatan pada gugus protein-galangin berupa H1-O dan residu asam amino alanin ALA182 yang membentuk ikatan pada gugus protein-galangin berupa HN-O.

Tabel 4. Hasil *Docking* antara *Native Ligand*, Galangin, dan Vitamin C pada protein MMP-1

Protein	Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Gugus dalam Ikatan Hidrogen (Protein - Ligand)
MMP-1	<i>Native Ligand</i>	-9,56	LEU181 ALA182 GLU219	HN-O26 HN-O25 HOX-OE2
	Galangin	-7,92	HOH336 ALA182	H1-O HN-O
	Vitamin C	-5,47	THR241 HOH290	HN-O H2-O



Gambar 6. Visualisasi Interaksi Antara Protein MMP-1 dengan Galangin (a); dan Vitamin C (b)

Berdasarkan hasil *docking*, dapat disimpulkan bahwa senyawa galangin memiliki afinitas dan potensi dalam menghambat protein MMP-1 ditandai dengan energi ikatan yang negatif. Selain itu, dapat diketahui bahwa energi ikatan yang dimiliki oleh galangin terhadap protein MMP-1 adalah -7,92 kkal/mol. Energi ini nilainya lebih negatif daripada energi ikatan yang dimiliki oleh vitamin C terhadap protein MMP-1 yakni -5,47 kkal/mol. Akan tetapi, energi ikatan galangin tidak lebih negatif dari *native ligand* terhadap MMP-1 yang memiliki energi ikatan -9,56 kkal/mol. Meskipun

demikian, energi yang negatif telah menunjukkan kemampuan afinitas atau kemampuan berikatan dari suatu senyawa pada protein target. Karena, apabila semakin rendah energi ikatan yang dimiliki maka menandakan bahwa ikatan yang terbentuk saat penambatan lebih kuat dan stabil. Apabila dibandingkan berdasarkan energi ikatan yang terjadi, afinitas galangin lebih baik daripada kontrol positif agen anti-*photoaging* yakni vitamin C dalam menghambat protein MMP-1. Namun, jika dibandingkan kembali dengan energi ikatan yang dimiliki ligan asli (*native ligand*) dari MMP-1, baik dari galangin maupun kontrol positif vitamin C energinya tidak lebih negatif dari ligan asli (*native ligand*) dari MMP-1. Meskipun demikian, galangin memiliki potensi yang bahkan lebih baik daripada vitamin C dalam menghambat MMP-1 melalui pembentukan ikatan hidrogen dan dapat dianjurkan untuk dikembangkan sebagai agen anti-*photoaging*.

4. KESIMPULAN

Senyawa galangin menunjukkan afinitas yang lebih kuat dengan energi ikatan -7,92 kkal/mol dari agen anti-*photoaging* vitamin C yang memiliki energi ikatan -5,47 kkal/mol terhadap protein MMP-1. Galangin mampu menghambat protein MMP-1 dengan membentuk dua ikatan hidrogen yakni ikatan antara residu asam amino HOH336 yang membentuk ikatan pada gugus protein-galangin berupa H1-O dan residu asam amino alanin (ALA182) yang membentuk ikatan pada gugus protein-galangin berupa HN-O. Berdasarkan hasil *docking*, dapat disimpulkan bahwa galangin memiliki potensi yang bahkan lebih baik dari vitamin C dalam menghambat protein MMP-1 melalui pembentukan ikatan hidrogen. Dengan demikian, hasil penelitian yang dilakukan tersebut telah mendukung penelitian sebelumnya bahwa galangin memiliki potensi sebagai anti-*photoaging* dan dapat dianjurkan untuk dikembangkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, dosen pembimbing, keluarga, teman-teman, dan semua pihak yang telah memberikan dukungan baik secara moril maupun materiil dalam penelitian maupun penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Z. Ahmad, "Penuaan Kulit: Patofisiologi dan Manifestasi Klinis (Skin Aging: Pathophysiology and Clinical Manifestation)." *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, vol. 30, no. 3, p. 208-215, Des 2018.
- [2] Y. Nilla Permata, and A. Husaana, "Pengaruh Krim Ekstrak Ubi Ungu (*Ipomoea Batatas* Var *Ayumurasaki*) Terhadap Matriks Metalloproteinase-1 Dan Jumlah Kolagen Dermis Tipe-I Dan Tipe-III (Penelitian Eksperimental Pada Mencit BALB/c yang Dipapar Sinar UV-B)." *T. Medika Jurnal Kedokteran*, vol. 7, no. 1, 2021 [Online]. Available: <http://jurnal.ugj.ac.id/index.php/tumed>
- [3] S. N. Yusharyahya, "Mekanisme Penuaan Kulit sebagai Dasar Pencegahan dan Pengobatan Kulit Menua," *eJournal Kedokteran Indonesia*, vol. 9, no. 2, p. 150, Sep. 2021, doi: 10.23886/ejki.9.49.150.

- [4] K. R. Kwon, M. B. Alam, J. H. Park, T. H. Kim, and S. H. Lee, "Attenuation of UVB-induced photo-aging by polyphenolic-rich *spatholobus suberectus* stem extract via modulation of MAPK/AP-1/MMPs signaling in human keratinocytes," *Nutrients*, vol. 11, no. 6, Jun. 2019, doi: 10.3390/nu11061341.
- [5] W. Puspita Sari, K. Nisa Berawi, N. Karima, and M. Penuaan pada Kulit dan Pendekatan Anti-Aging, "Managemen Topikal Anti-Aging pada Kulit." *Medula*, vol. 9, no. 1, p. 237-243, Jul 2019.
- [6] D. P. Wijaya, A. Amriani, "Edukasi Melindungi Kulit Dari Sinar Uv dan Pemanfaatan Tumbuhan *Pachyrhizus Erosus* sebagai Tabir Surya Di Desa Pulau Semambu Indralaya." *Jurnal Pengabdian Sriwijaya*, vol. 7, no. 3, 2019, doi: 10.37061/jps.v7i3.10223.
- [7] Y. J. Kim *et al.*, "Protective effects of galangin against UVB irradiation-induced photo-aging in CCD-986sk human skin fibroblasts," *Appl Biol Chem*, vol. 62, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13765-019-0443-3.
- [8] Y. A. Jung, J. Y. Lee, P. Lee, H. S. Shin, and J. E. Kim, "Inhibition of solar uv-induced matrix metalloproteinase (Mmp)-1 expression by non-enzymatic softening cherry blossom (*prunus yedoensis*) extract," *Plants*, vol. 10, no. 5, May 2021, doi: 10.3390/plants10051016.
- [9] A. M. Anshori, A. A. G. P. Wiraguna, and W. Pangkahila, "Pemberian oral ekstrak kulit buah lemon (*Citrus limon*) menghambat peningkatan ekspresi MMP-1 (matrix metaloproteinase-1) dan penurunan jumlah kolagen pada tikus putih galur wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang dipajan sinar UV-B ," *Jurnal e-Biomedik (e-Bm)*, vol. 5, no. 1, pp. 1–5, 2017.
- [10] S. Lallo, A. C. Lewerissa, A. Rafi'i, Usmar, Ismail, and R. Tayeb, "Pengaruh Ketinggian Tempat Tumbuh Terhadap Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksik Ekstrak Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga* L.)," *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, vol. 23, no. 3, pp. 118–123, 2019.
- [11] Kemenkes RI, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017.
- [12] Z. Yang *et al.*, "Galangin suppresses human osteosarcoma cells: An exploration of its underlying mechanism," *Oncol Rep*, vol. 37, no. 1, pp. 435–441, Jan. 2017, doi: 10.3892/or.2016.5224.
- [13] D. Liu, P. You, Y. Luo, M. Yang, and Y. Liu, "Galangin Induces Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells Through Mitochondrial Pathway and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Inhibition," *Pharmacology*, vol. 102, no. 1–2, pp. 58–66, Aug. 2018, doi: 10.1159/000489564.
- [14] J.-J. Lee *et al.*, "Protective effects of galangin against H₂O₂/UVB-induced dermal fibroblast collagen degradation via hsa-microRNA-4535-mediated TGFβ/Smad signaling," *Aging*, vol. 13, no. 23, p. 25342-25364, 2021, doi: 10.1862/aging.203750, [Online]. Available: www.aging-us.com

- [15] M. Farmasi, D. Farmakologi, A. A. Pratama, Y. Rifai, and A. Marzuki, "Docking Molekuler Senyawa 5,5'-Dibromometilsesamin," *Original Article MFF*, vol. 21, no. 3, pp. 67–69, 2017, doi: 10.20956/mff.v.
- [16] S. Ferwadi, R. Gunawan dan Winni Astuti, "Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya sebagai Inhibitor Protein 1J4x Pada Sel Kanker Serviks Molecular Docking Study Of Cinnamate Acid Compound and Its Derivatives As Protein 1j4x Inhibitor To Cervical Cancer Cell." *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 14, no. 2, Mei 2017, [Online]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?>
- [17] N. M. P. Susanti, N. P. L. Laksmiani, N. K. M. Noviyanti, K. M. Arianti, and I. K. Duantara, "Molecular Docking Terpinen-4-Ol sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Silico," *Jurnal Kimia*, p. 221, Jul. 2019, doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16.
- [18] N. L. P. L. Dewi and N. M. A. Ginarsih, "Molecular Docking Ellagic Acid sebagai Agen Anti-Photoaging Secara In Silico," *Acta Holist. Pharm.*, vol. 3, no. 1, pp. 22–30, 2019.
- [19] N. M. P. Susanti, D. P. D. Saputra, P. L. Hendrayati, I. P. D. N. Parahyangan, and I. A. D. G. Swandari, "Molecular Docking Sianidin dan Peonidin Sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico," *Jurnal Farmasi Udayana*, vol. 7, no. 1, pp. 28–33, 2018, [Online]. Available: <https://www.rcsb.org/>
- [20] A. Yuliana, O. A. Saputri, and S. Adlina, "Molecular Docking dan Uji Toksisitas Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir dan Favipiravir Terhadap M-Protease SARS-CoV-2," *Pharmacoscript*, vol. 5, no. 1, pp. 38–55, 2022.