

Analisis *in Silico* Pengaruh Kurkumin Terhadap Stabilitas Protein Frataxin

Anjas Wilapangga^{1*}, Errol Rakhmad Noordam², Dian Yudianto³, Nurfadilah⁴, Ela Amelia⁵, Apriyani Pramudiyawati Yunar⁶, Desi Eka Putri⁷

^{1,2,3} Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Dan Ilmu Kesehatan Universitas Ibnu Chaldun Jl. Pemuda I Kav. 97 Rt.5/Rw.2 Rawamangun, Jakarta Timur, Jakarta 13220

^{4,5,6,7} Akademi Farmasi Persada Sukabumi Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

*Penulis Korespondensi. Email: anjas@uic.ac.id

ABSTRAK

Frataxin adalah protein yang dijumpai secara universal pada prokariota dan eukariota. Protein ini berperan penting dalam regulasi homeostasis besi seluler. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi kurkumin, senyawa bioaktif dari kunyit, sebagai modulator protein frataxin. Menggunakan pendekatan docking molekuler *molegro virtual docker*, kami mengidentifikasi interaksi spesifik antara kurkumin dan residu asam amino Glu108, Asp112, dan Glu111 pada protein frataxin. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara kurkumin dan residu-residu ini menunjukkan kompleks protein-ligan yang stabil. Hasil ini mengindikasikan bahwa kurkumin dapat berinteraksi secara spesifik dengan frataxin dan berpotensi memodulasi fungsinya. Temuan ini membuka jalan untuk pengembangan terapi baru berbasis kurkumin untuk mengatasi ataksia Friedreich.

Kata Kunci:

Frataxin; Curcumin; Docking molekuler; *in silico*

Diterima:
24-11-2024

Disetujui:
11-01-2025

Online:
16-01-2025

ABSTRACT

Frataxin is a universally conserved protein in prokaryotes and eukaryotes, playing a crucial role in cellular iron homeostasis. This study aimed to evaluate the potential of curcumin, a bioactive compound derived from turmeric, to modulate the frataxin protein. Using molecular docking *molegro virtual docker*, we identified specific interactions between curcumin and amino acid residues Glu108, Asp112, and Glu111 on the frataxin protein. The hydrogen bonds formed between curcumin and these residues indicate a stable protein-ligand complex. These findings suggest that curcumin can specifically interact with frataxin and potentially modulate its function. This discovery paves the way for the development of novel curcumin-based therapies to address Friedreich's ataxia.

Copyright © 2025 Jsscr. All rights reserved.

Keywords:

Frataxin; Curcumin; Molecular Docking; *in Silico*

Received:
2024 -11-24

Accepted:
2025 -01-11

Online:
2025 -01-16

1. Pendahuluan

Protein frataxin, yang dihasilkan oleh gen FXN pada kromosom 9q21, memiliki fungsi utama dalam homeostasis besi di mitokondria. Protein ini berperan penting dalam mengatur kadar ion besi, yang esensial untuk produksi energi seluler dan menjaga kesehatan mitokondria¹³⁵. Frataxin juga berkontribusi terhadap pengurangan stres oksidatif, yang dapat merusak sel-sel tubuh, termasuk neuron [1]. Frataxin adalah

protein yang dijumpai secara universal pada prokariota dan eukariota. Protein ini berperan penting dalam regulasi homeostasis besi seluler [2]. Meskipun menarik bagi banyak ahli kimia dan biologi, peran eksak frataxin dalam membantu sel mengatur kimia besi dan ketersediaan logam masih kontroversial.

Frataxin telah diusulkan untuk berpartisipasi dalam setidaknya lima kapasitas berbeda: Sebagai chaperon besi selama produksi heme dan kluster besi-sulfur (Fe-S) seluler [3]. Sebagai protein penyimpanan besi selama kondisi kelebihan besi. Sebagai bantuan dalam perbaikan kluster Fe-S aconitase yang rusak akibat oksidasi. Sebagai faktor yang mengendalikan stres oksidatif seluler dengan memoderasi konsentrasi spesies oksigen reaktif (ROS) [4]. Sebagai peserta aktif dalam jalur yang melibatkan konversi energi dan fosforilasi oksidatif. Meskipun fungsi-fungsi ini tidak selalu eksklusif, tampaknya luar biasa bahwa satu protein dapat secara langsung mengendalikan begitu banyak jalur biologis dalam sel [5].

Gangguan produksi frataxin memang menyebabkan hilangnya kontrol umum terhadap ketersediaan dan reaktivitas besi seluler; namun, fenotipenya rumit, suatu fakta yang semakin menghambat definisi fungsi eksak protein tersebut [6]. Curcumin, senyawa aktif yang ditemukan dalam kunyit, telah menarik perhatian sebagai potensi terapi untuk berbagai kondisi kesehatan, termasuk penyakit neurodegeneratif seperti ataksia Friedreich (FRDA), yang disebabkan oleh defisiensi frataxin. Meskipun curcumin tidak dapat "menyembuhkan" FRDA, penelitian menunjukkan bahwa ia memiliki beberapa efek positif yang dapat membantu mengatasi gejala dan kerusakan seluler yang terkait dengan penyakit ini [7]. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk memanfaatkan pendekatan *in silico* guna mengevaluasi potensi kurkumin dalam memodulasi stabilitas dan konformasi protein frataxin, sebagai langkah awal dalam pengembangan terapi baru.

2. Metode

Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

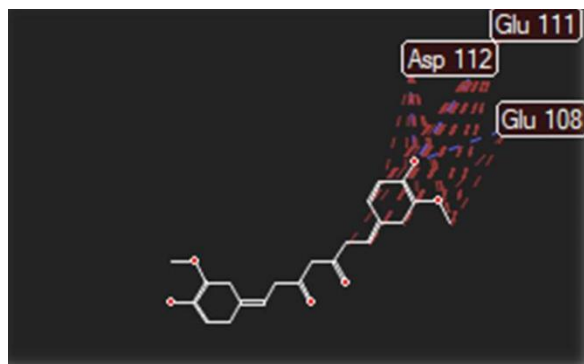
Alat yang digunakan yaitu Laptop Asus dengan spesifikasi Windows 10 dengan 64-bit operating system, x64-based processor (AMD A4-9125 RADEON R3, 4 COMPUTE CORES 2C+2G, 2.30 GHz), Program Docking yang digunakan adalah Molegro Virtual Docker [8]. Kemudian Struktur kurkumin dilanjutkan ke proses penggambaran struktur menggunakan aplikasi Chemdraw 20.0 yang dilanjutkan dengan bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D, Dalam bentuk isomer kurkumin, Kemudian dilakukan optimalisasi menggunakan Tools MMFF94 Pada Chem 3D [9]. Struktur protein reseptor yang digunakan adalah protein Crystal structure of wild-type human frataxin (PDB Kode 3S4M) kode didapatkan dari hasil pencarian di Bank Data Protein [10].

Preparasi Struktur Protein dan Ligan

Data struktur 3D kristal reseptor yang digunakan untuk analisis molekuler docking diperoleh dari situs protein data bank (PDB) [11]. Pada penelitian ini digunakan adalah struktur Crystal structure of wild-type human frataxin. Reseptor berupa makromolekul dipisahkan dari molekul lain seperti molekul air dan ligan alaminya. Ligan yang digunakan adalah kurkumin, Kemudian senyawa kurkumin dilanjutkan penggambaran struktur ke proses menggunakan aplikasi Chemdraw 20.0 yang dilanjutkan dengan bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D, Kemudian dilakukan optimalisasi menggunakan Tools MMFF94 Pada Chem 3D diperoleh energy sebesar 66.0021 kcal/mol. Optimalisasi MMFF94 bertujuan untuk mencari konformasi molekul (susunan atom dalam ruang) yang memiliki energi potensial minimum.

3. Hasil dan Pembahasan

Kurkumin berinteraksi dengan protein frataxin melalui ikatan hidrogen [12]. Interaksi protein frataxin dengan kurkumin dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara kurkumin dan residu asam amino Glu108, Asp112, dan Glu111 menunjukkan bahwa interaksi ini cukup kuat. Residu asam amino Glu108, Asp112, dan Glu111 kemungkinan berperan penting dalam mengikat kurkumin [13].



Gambar 1. Interaksi Protein Frataxin dengan kurkumin.

Residu residu ini mungkin memiliki sifat kimia yang komplementer dengan gugus fungsional pada molekul kurkumin, sehingga memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen. Konformasi kompleks protein-ligan: Posisi relatif antara kurkumin dan protein frataxin menunjukkan konformasi yang stabil, di mana kedua molekul saling melengkapi [14].

Tabel 1. Simulasi interaksi kurkumin dengan protein frataxin pada tingkat atom.

Target Atom Molekul	Residu	ID	Atom	Total	EPair
3S4M [A]	Asp 112	190	N	23.9558	23.9558
3S4M [A]	Asp 112	191	CA	3.40864	3.40864
3S4M [A]	Asp 112	192	C	-2.13823	-2.13823
3S4M [A]	Asp 112	193	O	-0.444249	-0.44425
3S4M [A]	Asp 112	194	CB	-1.39964	-1.39964
3S4M [A]	Asp 112	196	OD1	4.56285	4.56285
3S4M [A]	Asp 112	197	OD2	-0.903769	-0.90377
3S4M [A]	Glu 108	150	N	-0.550199	-0.5502
3S4M [A]	Glu 108	151	CA	-2.2003	-2.2003
3S4M [A]	Glu 108	152	C	-2.39079	-2.39079
3S4M [A]	Glu 108	153	O	1.43546	1.43546
3S4M [A]	Glu 108	154	CB	-0.463157	-0.46316
3S4M [A]	Glu 108	155	CG	-0.593575	-0.59358
3S4M [A]	Glu 111	181	N	24.0921	24.0921
3S4M [A]	Glu 111	182	CA	85.4336	85.4336
3S4M [A]	Glu 111	183	C	59.7732	59.7732
3S4M [A]	Glu 111	184	O	18.3288	18.3288
3S4M [A]	Glu 111	185	CB	99.6702	99.6702
3S4M [A]	Glu 111	186	CG	55.0737	55.0737

3S4M [A]	Glu 111	187	CD	6.70828	6.70828
3S4M [A]	Glu 111	188	OE1	0.418108	0.418108
3S4M [A]	Glu 111	189	OE2	-7.3606	-7.3606

Beberapa residu asam amino pada protein frataxin, seperti Val 125, Ala 107, dan Asp 112, terlibat dalam membentuk situs pengikatan untuk molekul kurkumin. Artinya, kurkumin cenderung berikatan pada area tertentu dari protein frataxin. Atom-atom spesifik dari residu protein dan kurkumin membentuk ikatan atau interaksi [15]. Interaksi ini bisa berupa ikatan hidrogen, gaya van der Waals, atau jenis interaksi lainnya. Nilai energi interaksi (E_{Pair}) menunjukkan kekuatan ikatan antara atom-atom yang berinteraksi. Semakin negatif nilai E_{Pair}, semakin kuat ikatannya. Kurkumin memiliki potensi untuk berinteraksi dengan protein frataxin secara spesifik. Artinya, kurkumin tidak berikatan secara sembarangan dengan protein [16], tetapi pada tempat yang telah ditentukan. Interaksi ini dapat mempengaruhi fungsi protein frataxin. Dengan berikatan pada situs aktif atau situs alosterik, kurkumin dapat mengubah aktivitas atau struktur protein frataxin [17].

4. Kesimpulan

Analisis docking molekuler mengungkapkan bahwa kurkumin berinteraksi secara spesifik dengan protein frataxin melalui pembentukan ikatan hidrogen pada residu asam amino Glu108, Asp112, dan Glu111. Interaksi ini menunjukkan potensi kurkumin untuk memodulasi fungsi protein frataxin. Hasil ini memberikan dasar yang kuat untuk penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler di balik interaksi ini dan potensi penerapannya dalam pengembangan terapi untuk penyakit yang terkait dengan disfungsi frataxin. Namun, perlu diingat bahwa hasil simulasi komputer ini perlu divalidasi melalui eksperimen *in vitro* dan *in vivo*.

Referensi

- [1] A. Wilapangga, U. Aziza, and K. Khotim, "STUDI IN SILICO POTENSI FARMAKOKINETIK TUJUH SENYAWA DARI TUMBUHAN BROTOWALI (*Tinospora cordifolia*) UNTUK PREDIKSI TOKSISITAS," *Jurnal Kesehatan Dan Science*, vol. XIX, no. 2, pp. 858–4616, 2023.
- [2] V. Nomor, A. Wilapangga, B. Sutyono, T. Permadi, and E. R. Noordam, "Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Benzyl β -D-Glucoside dari Piper crocatum : Studi In Silico," vol. 6, pp. 1–8, 2024.
- [3] A. Pramudiyawati, D. Eka Putri, and A. Wilapangga, "Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 4, no. 1, pp. 39–46, 2024, doi: 10.37311/ijpe.v4i1.24493.
- [4] S. Wulan Sari, A. Wilapangga, A. Nawang Sari, S. Astriani Program Studi Sarjana Farmasi Klinik dan Komunitas, S. Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada, and K. Purwokerto, "Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) Untuk Prediksi Toksisitas," *Jurnal Bina Cipta Husada*, vol. XIX, no. 2, pp. 70–79, 2023.
- [5] A. Pramudiyawati, D. Eka Putri, and A. Wilapangga, "Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-trimetil-2-pentadekanon

- dari Ekstrak Daun Ekaliptus," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 4, no. 1, pp. 39–46, 2024, doi: 10.37311/ijpe.v4i1.24493.
- [6] A. Wilapangga, "Analisis Potensi Farmakokinetik dan Toksisitas Pada Curcumin (*Curcuma xanthorrhiza*) Sebagai Brightening Terhadap Reseptor Protein Tirosinase Secara in Silico," vol. 3, no. 2, pp. 203–211, 2023, doi: 10.37311/ijpe.v3i2.18878.
- [7] E. R. Noordam, A. Wilapangga, and D. Rahmawati, "Analisis in Silico Potensi Farmakokinetik senyawa Methyl salicylate 2-O- β -D-glucopyranoside dari Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)," vol. 4, no. 2, pp. 317–324, 2024, doi: 10.37311/ijpe.v4i2.26958.
- [8] P. Roozbahani and A. R. Akbarzadeh, "Molecular docking and biological activity exploration of hydrazide- based crystal structures," vol. 10, pp. 28–39, 2024, doi: 10.22036/org.chem.2024.459298.1339.
- [9] S. Lu, Z. Gao, D. He, L. Zhang, and G. Ke, "Data-driven quantum chemical property prediction leveraging 3D conformations with Uni-Mol+," *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, pp. 1–11, 2024, doi: 10.1038/s41467-024-51321-w.
- [10] T. Rojsajakul *et al.*, "Expression and processing of mature human frataxin after gene therapy in mice," *Scientific Reports*, vol. 14, no. 1, pp. 1–14, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-59060-0.
- [11] R. Adolph, "PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF CURCUMA XANTHORRIZA ROXB KANDIDAT ANTI KANKER KOLOREKTAL TERHADAP RESEPTOR LYMPHOCYTE-SPECIFIC PROTEIN TYROSINE KINASE," vol. 9, no. 2, pp. 1–23, 2016, doi: 10.26874/kjif.v9i2.702.
- [12] L. M. A. Da Conceição, L. M. Cabral, G. R. C. Pereira, and J. F. De Mesquita, "An In Silico Analysis of Genetic Variants and Structural Modeling of the Human Frataxin Protein in Friedreich's Ataxia," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 11, 2024, doi: 10.3390/ijms25115796.
- [13] U. Ammarah, A. Kumar, R. Pal, N. C. Bal, and G. Misra, "Identification of new inhibitors against human Great wall kinase using in silico approaches," *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-23246-0.
- [14] M. Ramakrishnan, J. W. Fahey, A. W. Zimmerman, X. Zhou, and A. A. Panjwani, "The role of isothiocyanate-rich plants and supplements in neuropsychiatric disorders: a review and update," *Frontiers in Nutrition*, vol. 11, no. September, pp. 1–17, 2024, doi: 10.3389/fnut.2024.1448130.
- [15] L. O. Aman, M. Sihalo, and A. Arfan, "Pencarian Inhibitor DYRK2 dari Database Bahan Alam Zinc15: Analisis Farmakofor, Simulasi Docking dan Dinamika Molekuler," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, vol. 10, no. 1, p. 100, 2023, doi: 10.25077/jsfk.10.1.100-113.2023.
- [16] A. Abdul, A. A. Winih Kinasih, and F. Qonitah, "Analisis in Silico Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease 6Lu7 Dari Sars-Cov-2," *Duta Pharma Journal*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 2023, doi: 10.47701/djp.v3i1.2904.
- [17] L. Xu *et al.*, "Cur@SF NPs alleviate Friedreich's ataxia in a mouse model through synergistic iron chelation and antioxidation," *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, pp. 1–15, 2022, doi: 10.1186/s12951-022-01333-9.