

Studi *In Silico* Interaksi Senyawa Bioaktif *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. terhadap Protein mTOR sebagai Kandidat Terapi Antikanker

Felaisya Fani Fatihah^a, Romy Dwipa Yamesa Away^{a*}, Arif Juliari Kusnanda^a

^a Departemen Kimia, Universitas Negeri Padang, Padang - 25132, Indonesia

*Corresponding author: romydwipa@fmipa.unp.ac.id

Abstract

The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a crucial regulator of cell growth and proliferation, making it a promising target for anticancer drug discovery. This study evaluated the potential of major bioactive compounds from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. as mTOR inhibitors using an *in silico* molecular docking approach. Drug-likeness was assessed based on Lipinski's Rule of Five, followed by molecular docking using Molecular Operating Environment (MOE) 2019 against mTOR (PDB ID: 4JT5), PP242 was employed as the native ligand for redocking validation and as the reference compound for molecular docking. The docking protocol was validated by redocking the native ligand, yielding an RMSD value of 1.2 Å, indicating a reliable docking procedure. Four compounds fulfilled Lipinski's Rule of Five, while xanthorrhizol exhibited a single violation related to its LogP value. *Curcumin* showed the strongest binding affinity with a docking score of -9,3485 kcal/mol, followed by *demethoxycurcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *xanthorrhizol*, and *germacrone*. Curcuminoids formed hydrogen bond and hydrophobic interactions with key active-site residues. The docking results indicate that *curcumin* demonstrated a favorable binding profile among the tested compounds, however, further experimental studies are required to confirm its biological activity.

Keywords

Curcuma xanthorrhiza Roxb.
mTOR
molecular docking
computational chemistry
cancer therapy
PP242

Received: Mei 2026
Revised: Juli 2026
Accepted: Juli 2026
Available online: Juli 2026

1. Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dan masih menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan. Berdasarkan laporan *Global Cancer Statistics 2020*, diperkirakan terdapat sekitar 19,3 juta kasus baru dan hampir 10 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Peningkatan angka kejadian kanker dipengaruhi oleh pertumbuhan populasi, penuaan, perubahan gaya hidup, serta meningkatnya paparan faktor risiko lingkungan. Selain menyebabkan tingginya angka mortalitas, terapi kanker konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi juga sering menimbulkan efek samping yang cukup berat akibat rendahnya selektivitas terhadap sel kanker. Oleh karena itu, pengembangan kandidat obat antikanker yang lebih efektif, selektif, dan memiliki toksisitas yang lebih rendah masih menjadi fokus berbagai penelitian^{[1], [2]}.

Salah satu target molekuler yang banyak dikembangkan dalam terapi antikanker adalah mammalian target of rapamycin (mTOR). Protein ini merupakan protein kinase dari keluarga

phosphatidylinositol-3-kinase-related kinase (PIKK) yang berperan penting dalam mengatur pertumbuhan sel, proliferasi, metabolisme, sintesis protein, autofagi, dan kelangsungan hidup sel. Aktivasi jalur pensinyalan PI3K/Akt/mTOR yang tidak terkendali telah dikaitkan dengan perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kanker paru, kanker kolorektal, kanker ginjal, dan kanker hati. Oleh karena itu, penghambatan jalur mTOR menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan dalam pengembangan terapi kanker berbasis target molekuler^[2].

Salah satu inhibitor mTOR yang banyak digunakan sebagai senyawa referensi dalam penelitian adalah PP242 (P2X; 2-[4-amino-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-1H-indol-5-ol), yaitu inhibitor kompetitif ATP yang secara langsung menargetkan domain kinase mTOR. PP242 mampu menghambat aktivitas mTORC1 dan mTORC2 sehingga sering digunakan sebagai *native ligand* dan pembanding (*gold standard*) dalam studi *molecular docking* terhadap protein mTOR. Oleh karena itu,

PP242 dipilih sebagai senyawa pembanding untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa bioaktif *Curcuma xanthorrhiza* terhadap protein mTOR^[3].

Salah satu tanaman obat yang banyak dimanfaatkan sebagai sumber senyawa bioaktif adalah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (temulawak). Rimpang temulawak diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti *curcumin*, *demethoxycurcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *xanthorrhizol*, *germacrone*, serta beberapa turunan kurkuminoid lainnya yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa kurkuminoid mampu menghambat proliferasi sel kanker melalui modulasi berbagai jalur pensinyalan, termasuk jalur PI3K/Akt/mTOR, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor mTOR berbasis bahan alam^{[4], [5], [6]}.

Pendekatan *molecular docking* merupakan salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan dalam tahap awal penemuan obat berbasis struktur (*structure-based drug design*). Metode ini mampu memprediksi orientasi pengikatan (*binding pose*), afinitas ikatan (*binding affinity*), serta pola interaksi antara ligan dan protein target, sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian secara eksperimental. Dalam penelitian ini, proses *docking* dilakukan menggunakan *Molecular Operating Environment* (MOE) karena menyediakan fasilitas preparasi protein dan ligan, validasi melalui *redocking*, simulasi *docking*, serta analisis interaksi protein–ligan secara terintegrasi sehingga banyak digunakan dalam penelitian penemuan obat modern^[4].

Pada penelitian ini, mTOR dipilih secara langsung sebagai target molekuler utama berdasarkan perannya yang penting dalam regulasi pertumbuhan dan proliferasi sel kanker. Dengan demikian, penelitian difokuskan pada evaluasi afinitas pengikatan senyawa bioaktif *Curcuma xanthorrhiza* terhadap protein mTOR menggunakan pendekatan *molecular docking*^[14]. Oleh karena itu, penelitian ini sengaja tidak melakukan penapisan virtual (*virtual screening*) terhadap berbagai macam protein target, melainkan menetapkan mTOR (PDB ID: 4JT5) secara langsung sebagai target molekuler utama. Hal ini didasarkan pada peran penting mTOR sebagai regulator pertumbuhan, proliferasi, metabolisme, dan kelangsungan hidup sel sehingga menjadi salah satu target molekuler yang banyak digunakan dalam pengembangan terapi antikanker^[9]. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan

informasi awal mengenai potensi senyawa tersebut sebagai kandidat awal inhibitor mTOR, yang selanjutnya memerlukan validasi melalui simulasi dinamika molekuler maupun pengujian biologis secara *in vitro* dan *in vivo*.

2. Metode

Software dan Hardware

Perangkat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi perangkat keras seperti laptop yang dilengkapi dengan prosesor AMD Ryzen™ 5. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan perangkat lunak seperti *Molecular Operating Environment* (MOE) 2019.0102, *ChemDraw Professional 16.0*, *Discovery Studio Visualizer 2021* (BIOVA), pkCSM, dan SwissADME. Penelitian ini menggunakan 5 turunan *Curcuma xanthorrhiza* beserta struktur kimianya sebagaimana dilaporkan dalam literatur^{[5], [6]}. Selain itu, struktur protein reseptor target mTOR (PDB ID : 4JT5) dapat diunduh dari *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/structure/4JT5>). Native ligand PP242 (<https://www.rcsb.org/ligand/P2X>) digunakan sebagai ligan pembanding (*gold standard*) karena merupakan inhibitor mTOR ATP-kompetitif yang terko-kristalisasi pada struktur protein 4JT5, sehingga sesuai digunakan untuk validasi *redocking* dan evaluasi hasil *docking* senyawa uji.

3. Prosedur Penelitian

3.1. Preparasi Protein

Struktur kristal protein *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dengan kode PDB ID 4JT5 diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB). Preparasi protein dilakukan menggunakan *Molecular Operating Environment* (MOE) 2019 melalui modul *QuickPrep* dengan menghilangkan molekul air dan molekul non-esensial, mempertahankan ligan ko-kristal PP242 (P2X), serta menambahkan atom hidrogen dan melakukan protonasi menggunakan fitur *Protonate3D*. Selanjutnya dilakukan minimalisasi energi menggunakan *Amber10 force field* untuk memperoleh struktur protein yang stabil sebelum proses *molecular docking* dilakukan^[9].

3.2. Preparasi Ligan

Struktur tiga dimensi ligan uji, yaitu *curcumin*, *demethoxycurcumin*, *bisdemethoxycurcumin*, *xanthorrhizol*, dan *germacrone*, diperoleh dari basis data PubChem dalam format *Structure Data File* (SDF). Seluruh ligan dipreparasi menggunakan *Molecular Operating Environment* (MOE) version 2019 melalui penambahan atom hidrogen, penentuan keadaan

protonasi, serta minimisasi energi menggunakan *MMFF94x force field* hingga diperoleh konformasi dengan energi minimum. Struktur ligan yang telah dipreparasi selanjutnya digunakan pada proses validasi *docking* dan *molecular docking*^[10].

3.3 Validasi *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan melalui proses *redocking* terhadap ligan ko-kristal PP242 pada kantong aktif protein mTOR. Situs aktif ditentukan berdasarkan posisi *native ligand* pada struktur kristal protein. Proses *docking* dilakukan menggunakan metode *Triangle Matcher* dengan *London dG* sebagai fungsi penilaian awal, *Forcefield* sebagai metode penyempurnaan pose, dan *GBVI/WSA dG* sebagai fungsi penilaian akhir. Keberhasilan validasi dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara pose hasil *redocking* dan pose kristal, dengan nilai RMSD < 2,0 Å menunjukkan bahwa protokol *docking* dapat mereproduksi posisi *native ligand* secara baik^[11].

3.4. *Molecular Docking*

Simulasi *molecular docking* dilakukan terhadap seluruh ligan uji menggunakan parameter yang sama dengan proses validasi. Pose hasil *docking* dengan nilai *binding affinity* paling rendah dipilih sebagai konformasi terbaik untuk masing-masing ligan. Nilai *binding affinity* dinyatakan dalam satuan kcal/mol, di mana nilai yang lebih negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap protein target. Hasil *docking* kemudian dibandingkan dengan ligan pembanding PP242 untuk mengevaluasi potensi relatif setiap senyawa sebagai kandidat awal inhibitor mTOR.

3.5. Analisis Interaksi Protein–Ligan

Kompleks protein–ligan hasil *docking* dianalisis menggunakan MOE 2019 dan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* untuk mengidentifikasi residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan. Analisis meliputi identifikasi ikatan hidrogen (*hydrogen bond*), interaksi hidrofobik, π – π interaction, π –alkyl, serta interaksi *Van der Waals*. Pola interaksi setiap ligan dibandingkan dengan *native ligand* PP242 untuk mengevaluasi kesesuaian lokasi pengikatan dan potensi penghambatan terhadap protein mTOR.

4. Hasil dan Diskusi

Curcuma xanthorrhiza merupakan tanaman herbal yang mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti *demeth-*

oxycurcumin, *curcumin*, *germacrone*, *xanthorrhizol*, dan *bisdemethoxycurcumin*. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas biologis, termasuk sebagai antikanker. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi penghambatan keenam senyawa tersebut terhadap protein mTOR, sebuah target molekuler penting yang terlibat dalam jalur proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Aktivitas mTOR yang berlebih telah banyak dikaitkan dengan perkembangan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kolorektal, dan paru-paru. Oleh karena itu, mTOR menjadi sasaran potensial dalam pengembangan obat antikanker berbasis senyawa alami.

Pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* digunakan dalam penelitian ini untuk memprediksi afinitas ikatan dan interaksi antara senyawa-senyawa dari *Curcuma xanthorrhiza* dengan protein mTOR. Proses *docking* dilakukan menggunakan MOE dan hasilnya divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer*.

Tabel 1. Analisis *Lipinski's Rule* dari *Curcuma xanthorrhiza*

No	Nama Senyawa	MW <500 g/mol	HBA <10	HBD <5	LogP <5	RB <10	PSA <140 Å
1	Curcumin	368,4	6	2	3,2	8	93,1
2	Demethoxycurcumin	338,4	5	2	3,3	7	83,8
4	Xanthorrhizol	218,33	1	1	5,1	4	20,2
5	Germacrone	218,33	1	0	3,5	0	17,1
6	Bisdemethoxycurcumin	308,33	4	3	3,2	8	74,60

Berdasarkan hasil analisis *Lipinski's Rule of Five*, seluruh senyawa memenuhi kriteria *drug-likeness*, sedangkan xanthorrhizol hanya menunjukkan satu pelanggaran pada nilai LogP (>5). Satu pelanggaran tersebut masih dapat diterima sehingga seluruh senyawa tetap layak untuk dianalisis lebih lanjut melalui *molecular docking*^{[12], [13]}.

Tabel 2. Hasil *re-docking* ligan kristal dengan protein mTOR (PDB ID : 4JT5)

4JT5	Score Docking	RMSD (Å)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Non-Hidrogen
Sebelum <i>redocking</i>	–	–	Asp2191, Glu2190	Asp2357 (Pi-Cation), Lys2187 (Pi-Anion), Glu2190 (Pi-Sigma), Ile2237 (Alkyl), Ile2356 (Alkyl)
Setelah <i>redocking</i>	-7,9963	1,2	Asp2195, Gly2238, Val2240, Asp2357	Trp2239 (Pi-Pi T-shaped), Met2345 (Pi-Sulfur), Ile2356 (Pi- Sigma), Leu2185 (Pi-Sigma), Tyr2225 (Pi-Pi Stacked), Ile2237 (Pi-Alkyl)

Hasil *re-docking* ligan kristal terhadap protein mTOR (PDB ID: 4JT5) menghasilkan skor *docking* sebesar -7,9963 kcal/mol dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebesar 1,2 Å. Nilai RMSD yang kurang dari 2 Å menunjukkan bahwa metode

docking yang digunakan mampu mereproduksi posisi ligan kristal pada sisi aktif protein dengan tingkat akurasi yang baik. Oleh karena itu, protokol *molecular docking* yang digunakan dinyatakan valid dan dapat diterapkan untuk proses docking senyawa uji. Selain itu, nilai *binding affinity* yang bernilai negatif menunjukkan adanya kecenderungan interaksi yang menguntungkan antara ligan dan protein berdasarkan hasil prediksi *molecular docking*.

Analisis interaksi menunjukkan bahwa setelah proses *re-docking*, ligan membentuk tiga ikatan hidrogen dengan residu Asp2195, Gly2238, dan Val2240, yang berperan dalam meningkatkan kestabilan kompleks ligan–protein. Selain itu, terbentuk pula berbagai interaksi non-hidrogen, yaitu π – π *T-shaped* dengan Trp2239, π -sulfur dengan Met2345, π -sigma dengan Leu2185, π – π *stacked* dengan Tyr2225, serta interaksi alkyl dan π -alkyl dengan residu Ile2237 dan Ile2356. Meskipun terdapat sedikit perbedaan pola interaksi dibandingkan dengan struktur kristal sebelum *re-docking*, residu-residu penting pada kantong aktif protein, seperti Ile2237, Ile2356, Met2345, dan Trp2239, tetap terlibat dalam proses pengikatan. Hal ini menunjukkan bahwa ligan tetap menempati *binding site* yang sama dengan struktur kristalnya, sehingga hasil validasi *re-docking* mendukung keandalan metode *docking* yang digunakan untuk analisis senyawa uji terhadap protein mTOR.

Pada penelitian ini tidak dilakukan virtual *screening* terhadap berbagai protein target karena mTOR telah ditetapkan sebagai target molekuler utama berdasarkan perannya dalam regulasi proliferasi sel kanker dan banyak digunakan sebagai target terapi antikanker. Oleh karena itu, lima senyawa bioaktif dari *Curcuma xanthorrhiza* langsung dievaluasi terhadap protein mTOR menggunakan pendekatan *molecular docking*^[14].

Tabel 3. Hasil penambatan molekuler turunan senyawa *Curcuma xanthorrhiza* dengan protein mTOR (PDB ID : 4JT5)

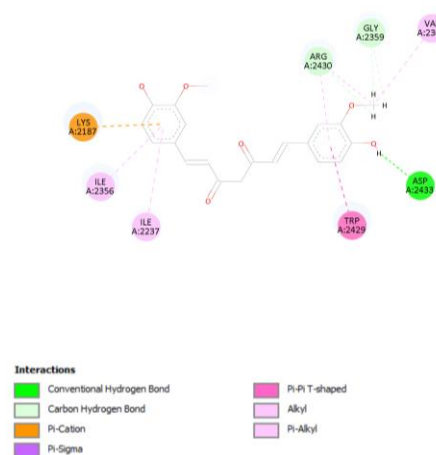
Senyawa	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik / π	Skor Docking (S, kcal/mol)	RMSD (Å)
Bisdemetoksikurkumin	ASP2195, VAL2240	ASP2357, ILE2237, ILE2356, MET2345, TRP2239	-8,3029	1,7158
Germacrone	-	LEU2185, ILE2163, PRO2169, VAL2240, ILE2237, ILE2356, MET2345, TRP2239	-6,1895	1,5310
Demetoksikurkumin	ASP2195, ASP2357, LYS2187, CYS2243	GLU2190, MET2345, TRP2239	-8,9445	1,6168
Kurkumin	GLY2359, ASP2433	LYS2187, ILE2237, ILE2356, ARG2430, VAL2364, TRP2429	-9,3485	1,3470
Xantorizol	-	ASP2357, LYS2187, TYR2225, TRP2239, VAL2240, LEU2185, ILE2237, ILE2356, MET2345	-7,2927	1,7009

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa kelima senyawa uji memiliki kemampuan berikatan dengan protein mTOR yang ditunjukkan oleh nilai skor *docking*

(S) yang seluruhnya bernilai negatif (Tabel 3). Nilai *binding affinity* yang semakin negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi menurut hasil prediksi *molecular docking*^[13]. Di antara seluruh senyawa yang diuji, kurkumin memiliki skor *docking* paling rendah yaitu -9,3485 kcal/mol, diikuti oleh demetoksikurkumin (-8,9445 kcal/mol), bisdemetoksikurkumin (-8,3029 kcal/mol), xantorizol (-7,2927 kcal/mol), dan germacrone (-6,1895 kcal/mol). Seluruh senyawa memiliki nilai RMSD yaitu berkisar antara 1,3470–1,7158 Å.

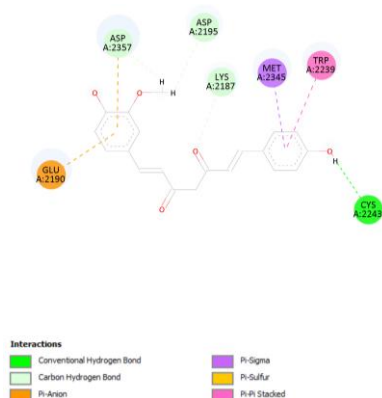
Kurkumin menunjukkan afinitas pengikatan terbaik terhadap protein mTOR dengan skor *docking* sebesar -9,3485 kcal/mol. Senyawa ini membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Gly2359 dan Asp2433, serta beberapa interaksi hidrofobik dengan residu Lys2187, Ile2237, Ile2356, Arg2430, Val2364, dan Trp2429, sehingga hasil ini konsisten dengan keterikatan pada region aktif yang relevan dengan kontrol positif PP242. Keberadaan ikatan hidrogen berperan dalam meningkatkan kestabilan kompleks ligan–protein, sedangkan interaksi hidrofobik membantu mempertahankan posisi ligan pada kantong aktif mTOR^[11]. Kombinasi kedua jenis interaksi tersebut diduga berkontribusi terhadap profil pengikatan kurkumin yang lebih baik dibandingkan senyawa uji lainnya. Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa kurkumin memiliki potensi memodulasi jalur pensinyalan mTOR berdasarkan berbagai studi eksperimental dan komputasional^[4].

Kurkumin tersebut masih sesuai dengan laporan sebelumnya bahwa *active site* mTOR memiliki akses yang terbatas dan sejumlah residu pada ATP-*binding site* berperan penting dalam pengenalan ligan, termasuk Leu2186, Ile2237, Ile2356, Lys2166, dan Val2240. Dengan demikian, hasil *docking* ini dapat dipandang sebagai indikasi awal bahwa kurkumin memiliki profil pengikatan yang lebih baik secara *in silico*, sementara pembuktian aktivitas inhibitor tetap memerlukan validasi eksperimental lanjutan^{[3], [14]}.

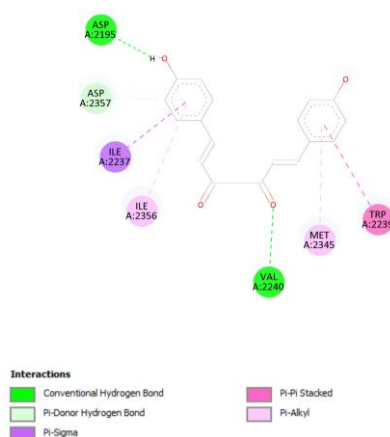


Gambar 1. Interaksi dua dimensi kurkumin dengan protein mTOR

Demetoksikurkumin memiliki skor *docking* sebesar -8,9445 kcal/mol dan membentuk empat ikatan hidrogen dengan residu Asp2195, Asp2357, Lys2187, dan Cys2243, disertai interaksi hidrofobik dengan Glu2190, Met2345, dan Trp2239. Keberadaan beberapa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik tersebut diduga berkontribusi terhadap profil pengikatan demetoksikurkumin pada sisi aktif protein mTOR^[11]. Sementara itu, bisdemetoksikurkumin memiliki skor *docking* -8,3029 kcal/mol dengan dua ikatan hidrogen pada residu Asp2195 dan Val2240, serta interaksi hidrofobik dengan Asp2357, Ile2237, Ile2356, Met2345, dan Trp2239. Perbedaan jumlah gugus metoksi antara demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin diduga memengaruhi orientasi ligan di dalam kantong aktif protein sehingga menghasilkan profil afinitas pengikatan yang berbeda^[4].



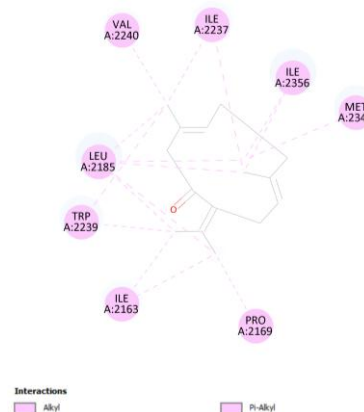
Gambar 2. Interaksi dua dimensi demetoksikurkumin dengan protein mTOR



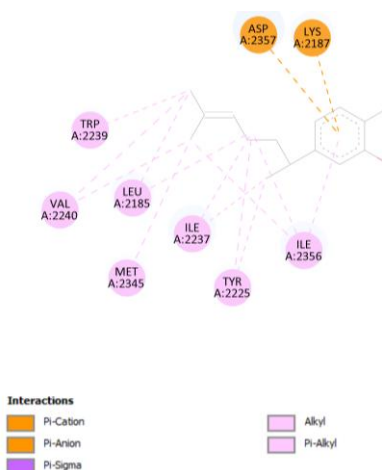
Gambar 3. Interaksi dua dimensi bisdemetoksikurkumin dengan protein mTOR

Germacrone memiliki skor *docking* sebesar -6,1895 kcal/mol dan tidak membentuk ikatan hidrogen dengan residu pada sisi aktif Gambar 3. protein. Kompleks ligan–protein distabilkan oleh interaksi hidrofobik dengan residu Leu2185, Ile2163, Pro2169, Val2240, Ile2237, Ile2356, Met2345, dan Trp2239. Xantorizol juga tidak membentuk ikatan hidrogen dan menghasilkan skor *docking* sebesar -7,2927 kcal/mol,

dengan interaksi hidrofobik yang melibatkan residu Asp2357, Lys2187, Tyr2225, Trp2239, Val2240, Leu2185, Ile2237, Ile2356, dan Met2345. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa lebih bergantung pada interaksi hidrofobik dibandingkan ikatan hidrogen dalam mempertahankan kestabilan kompleks dengan protein mTOR^[11].



Gambar 4. Interaksi dua dimensi germacrone dengan protein mTOR



Gambar 5. Interaksi dua dimensi xantorizol dengan protein mTOR

Berdasarkan keseluruhan hasil *molecular docking*, kurkumin menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah disertai kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik yang diduga berkontribusi terhadap profil pengikatannya pada sisi aktif protein mTOR^[11]. Demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin juga menunjukkan prediksi afinitas pengikatan yang baik, sedangkan germacrone dan xantorizol memiliki nilai *binding affinity* yang lebih tinggi dengan pola interaksi yang didominasi oleh interaksi hidrofobik. Selain itu, residu Ile2237, Ile2356, Met2345, dan Trp2239 teridentifikasi pada beberapa kompleks ligan–protein maupun ligan kristal hasil *redocking*, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut diprediksi berinteraksi pada *binding pocket* yang sama dengan ligan referensi^[9]. Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu, yang melaporkan bahwa senyawa

dengan nilai *binding affinity* lebih rendah serta interaksi pada residu-residu penting di sisi aktif mTOR menunjukkan prediksi afinitas pengikatan yang lebih baik berdasarkan analisis *molecular docking*^[9].

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil *molecular docking* terhadap protein mTOR (PDB ID: 4JT5), seluruh senyawa bioaktif utama *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. memenuhi kriteria awal *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* dan menunjukkan kemampuan berinteraksi dengan protein target. Validasi *redocking* menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,2 Å yang mengindikasikan bahwa protokol *docking* yang digunakan valid. Di antara senyawa yang diuji, kurkumin menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah (-9,3485 kcal/mol) serta profil interaksi yang paling baik terhadap sisi aktif mTOR. Hasil ini menunjukkan bahwa kurkumin berpotensi sebagai kandidat awal inhibitor mTOR berdasarkan analisis *molecular docking* dan masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi dinamika molekuler serta pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian tersebut.

Kontribusi Penulis

Konseptualisasi : F.F.F.
 Kurasi Data : F.F.F.; R.D.Y.A.
 Analisis Formal : F.F.F.; R.D.Y.A.
 Investigasi : F.F.F.
 Methodologi : F.F.F.; A.J.K.
 Supervisi : R.D.Y.A.
 Validasi : R.D.Y.A.; A.J.K.
 Visualisasi : F.F.F.; R.D.Y.A.
 Penulisan-draft asli: F.F.F.; A.J.K.
 Penulisan-peninjauan & penyuntingan: F.F.F.; R.D.Y.A.; A.J.K.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pengerjaan dan penulisan manuskrip.

Daftar Pustaka

- [1] Sung, Hyuna, Ferlay, Jacques, Siegel, Rebecca L., Laversanne, Mathieu, Soerjomataram, Isabelle, Jemal, Ahmedin, dan Bray, Freddie. (2021). Global cancer statistics 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249.
<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Zou, Zhilin, Tao, Tao, Li, Hongmei, Zhu, Xiao, et al. (2020). mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. Cell & Bioscience, 10(31), 1–19.
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
- [3] Feldman, M. E., Apsel, B., Uotila, A., Loewith, R., Knight, Z. A., Ruggero, D., & Shokat, K. M. (2009). Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2. PLoS Biology, 7(2), e38.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000038>
- [4] Tamaddoni, Ahmad, Mohammadi, Elahe, Sedaghat, Fatemeh, Qujeq, Durdi, dan As'Habi, Atefeh. (2020). The anticancer effects of curcumin via targeting the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling pathway. Pharmacological Research, 156, 104798.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104798>
- [5] Mansouri, Kamran, Rasoulpoor, Shna, Daneshkhan, Alireza, Abolfathi, Soroush, Salari, Nader, Mohammadi, Masoud, Rasoulpoor, Shabnam, dan Shabani, Shervin. (2020). Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. BMC Cancer, 20, 791.
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07256-8>
- [6] Yang, Zhi-Jun, Huang, Si-Yu, Zhou, Dan-Dan, Xiong, Ruo-Gu, Zhao, Cai-Ning, Fang, Ai-Ping, Zhang, Yun-Jian, Li, Hua-Bin, dan Zhu, Hui-Lian. (2022). Effects and mechanisms of curcumin for the prevention and management of cancers: An updated review. Antioxidants, 11(8), 1481.
<https://doi.org/10.3390/antiox11081481>
- [7] Yuandani, Jantan, Ibrahim, Rohani, Ade Sri, dan Sumantri, Imam Bagus. (2021). Immunomodulatory effects and mechanisms of Curcuma species and their bioactive compounds: A review. Frontiers in Pharmacology, 12, 643119.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643119>
- [8] Rahmadansah, Rahmadansah, Rahayu, Dyah Sulistyani, Raisyadikara, Fadila, Priosoeryanto, Bambang Pontjo, dan Nurcholis, Waras. (2023). Meta-analysis on extraction methods, pharmacological activities, and cultivation techniques of Curcuma xanthorrhiza Roxb. Indonesian Journal of Agronomy, 51(2), 163–172.
<https://doi.org/10.24831/ija.v51i2.44657>

- [9] Yang, Haijuan, Rudge, Derek G., Koos, Joseph D., Vaidialingam, Bhamini, Yang, Hyo J., dan Pavletich, Nikola P. (2013). mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*, 497(7448), 217–223.
<https://doi.org/10.1038/nature12122>
- [10] Kim, Sunghwan, Chen, Jie, Cheng, Tiejun, Gindulyte, Asta, He, Jia, He, Siqian, Li, Qingliang, Shoemaker, Benjamin A., Thiessen, Paul A., Yu, Bo, Zaslavsky, Leonid, Zhang, Jian, dan Bolton, Evan E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51(Database issue), D1373–D1380.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- [11] Ferreira, Leonardo G., Dos Santos, Ricardo N., Oliva, Glaucius, dan Andricopulo, Adriano D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421.
<https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- [12] Lipinski, Christopher A., Lombardo, Franco, Dominy, Beryl W., dan Feeney, Paul J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- [13] Das, Arka, Matada, Gurubasavaraja Swamy Purawarga, Dhiwar, Prasad Sanjay, Raghavendra, Nulgumnalli Manjunathaiah, Abbas, Nahid, Singh, Ekta, Ghara, Abhishek, dan Shenoy, Ganesh Prasad. (2023). Molecular recognition of some novel mTOR kinase inhibitors to develop anticancer leads by drug-likeness, molecular docking and molecular dynamics based virtual screening strategy. *Computational Toxicology*, 25, 100257.
<https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100257>
- [14] Beevers, C. S., Chen, L., Liu, L., Luo, Y., Webster, N. J. G., & Huang, S. (2009). Curcumin disrupts the mammalian target of rapamycin-raptor complex. *Cancer Research*, 69(3), 1000–1008.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2367>