



Interaksi Molekuler Senyawa Kuersetin dan Eugenol terhadap Protein Regulator Lintasan Penuaan SIR2, pada Khamir *Saccharomyces cerevisiae*

Molecular Interaction of Quercetin and Eugenol Compounds towards Regulatory Protein of Aging Pathway SIR2, in Yeast *Saccharomyces cerevisiae*

Annisa Nourma Alfaridza, Rika Indri Astuti*, Nisa Rachmania Mubarik

Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB University

Jl. Agatis, Kampus Dramaga, Bogor 16680, Indonesia

Email: rikaindiastuti@apps.ipb.ac.id *Penulis Korespondensi

Abstract

The aging process may be affected by many factors, such as oxidative stress and inflammation in which antioxidant compounds such as natural quercetin and eugenol can reduce it. Quercetin and eugenol compounds have antioxidant activity in yeast cells and mammalian cells. However, the mechanisms by which these compounds regulate aging at the molecular level are still unclear. This study aimed to understand the interaction of quercetin and eugenol compounds on the protein Sir2 of *Saccharomyces cerevisiae*, which acts as a regulator of the aging pathway. Quercetin and eugenol were used as test ligands for molecular docking studies. On the other hand, the receptor used was Sir2 with the PDB code of 2HJH. The results show that quercetin and eugenol compounds could bind to Sir2 protein molecules. The binding affinity parameter was considered a high negative value. The binding affinity of the quercetin compound is -8.5 kcal/mol, and the binding affinity of the eugenol compound is -6.5 kcal/mol. In addition, the presence of chemical bonds and amino acid residues indicates that the tested ligand compounds have the potential to compete with natural ligands. However further study is required to determine the effect of these ligand in regulating aging, *in vivo*.

Keywords: Antiaging, *in silico*, ligand-receptor, yeast

Abstrak

Proses penuaan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti peningkatan cekaman oksidatif dan inflamasi di mana senyawa antioksidan seperti kuersetin dan eugenol dapat mengatasi hal tersebut. Kuersetin dan eugenol merupakan senyawa antioksidan yang dapat ditemukan di alam. Kuersetin dan eugenol memiliki aktivitas antioksidan pada sel khamir maupun sel mamalia. Namun, mekanisme kedua senyawa ini dalam meregulasi penuaan di level molekuler belum tersedia. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui interaksi senyawa kuersetin dan eugenol pada protein Sir2 pada *Saccharomyces cerevisiae* yang memiliki peran sebagai regulator sistem penuaan. Penelitian menggunakan studi penambatan molekuler dengan senyawa kuersetin dan eugenol sebagai ligan uji, sedangkan reseptornya menggunakan Sir2 asal *Saccharomyces cerevisiae* dengan kode PDB, 2HJH. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa kuersetin dan eugenol dapat berikatan secara molekuler dengan protein Sir2. Parameter afinitas ikatan (ΔG) dilihat dengan nilai negatif yang tinggi. Senyawa kuersetin memiliki afinitas ikatan (ΔG) sebesar -8.5 kkal/mol, sedangkan pada senyawa eugenol memiliki afinitas ikatan (ΔG) sebesar -6.5 kkal/mol. Selain itu, adanya ikatan kimia dan residu asam amino menunjukkan bahwa senyawa ligan uji memiliki potensi untuk bersaing dengan ligan alami. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan efek ligan uji terhadap lintasan penuaan, *in vivo*.

Kata kunci: Antipenuaan, *in silico*, khamir, ligan-reseptor

Disubmit : 13 Januari 2024 ; Direvisi : 16 Januari 2025 ; Diterima : 30 Januari 2025

Copyright© 2025. Annisa Nourma Alfaridza, Rika Indri Astuti, Nisa Rachmania Mubarik



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

How to Cite : Alfaridza, A. N., Astuti, R. I., & Mubarik, N. R. (2025). Interaksi Molekuler Senyawa Kuersetin dan Eugenol terhadap Protein Regulator Lintasan Penuaan SIR2, pada Khamir *Saccharomyces cerevisiae*. *Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati* 10(1):44-52.

Pendahuluan

Proses penuaan (*aging*) dapat ditandai dengan adanya kerusakan pada sel. Proses penuaan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti peningkatan cekaman oksidatif dan inflamasi. Senyawa antioksidan dilaporkan dapat menjadi salah satu kandidat dalam mengatasi proses penuaan (*anti aging*) karena secara efektif dapat melawan cekaman oksidatif dan inflamasi (Vaiserman *et al.*, 2020). Contoh senyawa yang dapat berperan sebagai antioksidan adalah kuersetin dan eugenol.

Kuersetin merupakan anggota flavonoid yang biasanya berbentuk serbuk kristal berwarna kuning yang sedikit larut dalam air (Ozgen *et al.*, 2016). Senyawa kuersetin dapat ditemukan pada berbagai buah-buahan atau sayur-sayuran seperti apel, anggur, mentimun, ceri, aprikot, brokoli, kembang kol, paprika, kacang hijau, wortel, kubis, teh, bawang-bawangan, kecambah, dan terong belanda (Dabeek & Marra, 2019; Volmanella *et al.*, 2024). Senyawa kuersetin ini dilaporkan memiliki berbagai aktivitas seperti antioksidan, anti kanker, anti aging, anti inflamasi, anti diabetes dan lain sebagainya (Alugoju *et al.*, 2020; Asfahani *et al.*, 2023; Messer *et al.*, 2015; Yamazaki *et al.*, 2014)

Eugenol adalah zat aromatik fenolik yang memiliki rasa dan bau yang khas. Senyawa ini berbentuk cairan yang berwarna kuning dan bersifat volatil (Ahmed Khalil *et al.*, 2017; el Ghallab *et al.*, 2019). Eugenol merupakan salah satu antioksidan alami yang sebagian besar dapat ditemukan di dalam minyak esensial cengkeh (Gülçin, 2011; Gülçin *et al.*, 2012). Keberadaan senyawa eugenol di alam juga dapat ditemukan pada rempah-rempah, seperti pala, kayu manis dan kapulaga (Ahmed Khalil *et al.*, 2017; Huyut *et al.*, 2017). Eugenol dilaporkan berperan sebagai antioksidan, senyawa eugenol ini dapat dimanfaatkan sebagai anti aging, antitoxin, antioksidan, dan antibakteri (Afrendi *et al.*, 2023; Amini *et al.*, 2022; Anwar *et al.*, 2021; Dany *et al.*, 2023; Rahmi *et al.*, 2021)

Senyawa kuersetin dan eugenol yang memiliki aktivitas antioksidan berpotensi untuk diaplikasikan sebagai agen anti penuaan. Namun, hingga saat ini belum tersedia informasi terkait mekanisme kedua senyawa ini dalam meregulasi penuaan di level molekuler. Salah satu protein regulator penting dalam

lintasan penuaan adalah Sirtuin. Sirtuin merupakan kelompok protein deasetilase yang dapat ditemukan pada organisme uniseluler dan multiseluler (Pitt & Kaeberlein, 2015). Selain meregulasi penuaan seluler, protein sirtuin ini memiliki peranan yang sangat penting dalam proses biologi lainnya, seperti regulasi sistem metabolisme, respon cekaman oksidatif, dan apoptosis (Wątruba & Szukiewicz, 2016; Wierman & Smith, 2014). Protein Sir2 pada khamir merupakan ortholog dari SIRT1 pada mamalia (Shinmura, 2013; Wierman & Smith, 2014)

Sir2/sirtuin (*silent information regulator 2*) merupakan gen pada khamir yang menjadi penentu masa hidup induk sel (Pitt & Kaeberlein, 2015). Dalam memperpanjang masa hidup sel, ekspresi protein terjadi akibat perlakuan pembatasan kalori (Taormina & Mirisola, 2014). Pembatasan kalori ini akan membuat Sir2 memiliki aktivitas tinggi sehingga akan memperpanjang masa hidup sel. Dalam penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa untuk meningkatkan kelangsungan hidup sel adalah dengan merangsang deasetilase yang bergantung pada Sir2 (Longo & Fabrizio, 2015). Pada penelitian lainnya dinyatakan bahwa penghapusan Sir2 akan menyebabkan sel memiliki masa hidup yang pendek, sedangkan salinan ekstra Sir2 menyebabkan sel memiliki masa hidup yang Panjang (Chen & Runge, 2014; Khan *et al.*, 2019). Dalam rangka melihat potensi eugenol dan kuersetin sebagai agen anti penuaan, maka penelitian ini ingin menganalisis potensi penambatan molekuler (*docking*) protein Sir2 oleh ligan uji, yakni senyawa kuersetin dan eugenol. *Docking* merupakan salah satu metode komputasi untuk mengetahui suatu interaksi antara molekul dan protein secara spesifik (Meng *et al.*, 2011). Penelitian ini bertujuan menganalisis interaksi molekuler senyawa kuersetin dan eugenol pada protein Sir2 *Saccharomyces cerevisiae* yang memiliki peran sebagai regulator sistem penuaan.

Metode Penelitian

Alat dan Perangkat Lunak Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop Asus X456UF dengan spesifikasi i5-6200U CPU 2.30 GHz dan sistem operasi Windows 10 Professional 64-Bit, serta beberapa

perangkat lunak seperti MarvinView 6.0, Discovery Studio Visualizer 2019, dan AutoDock Vina Tools 1.5.6. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur kristalisasi protein Sir2 *Saccharomyces cerevisiae* 2HJH dengan format PDB yang diunduh melalui www.rcsb.org/pdb serta struktur kimia 3D senyawa ligan uji kuersetin dan eugenol dengan format sdf yang dapat diunduh melalui www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

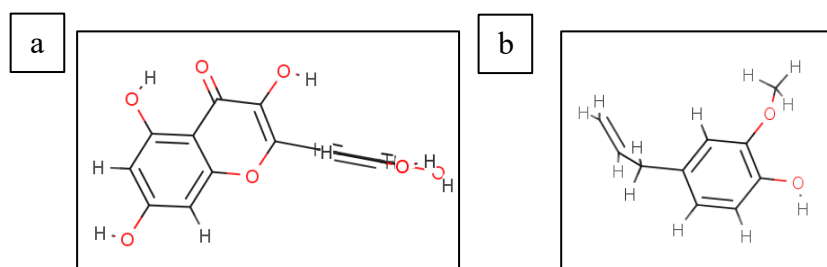
Preparasi Ligan

Ligan kuersetin dan eugenol (Gambar 1) diperoleh dari Pubchem dengan format sdf. Pemilihan ligan uji yang baik dengan mengikuti aturan Lipinski (Lipinski 2004). Ligan yang diperoleh dibuka menggunakan MarvinView dan disimpan dalam format pdb. Setelah itu dilakukan penambahan atom hidrogen polar menggunakan perangkat lunak Discovery Studio dan disimpan dalam format pdb. Ligan kemudian dibuka dengan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5.6 dan disimpan dalam format pdbqt, kemudian dilakukan pengaturan pada torsion tree dan set number of torsion.

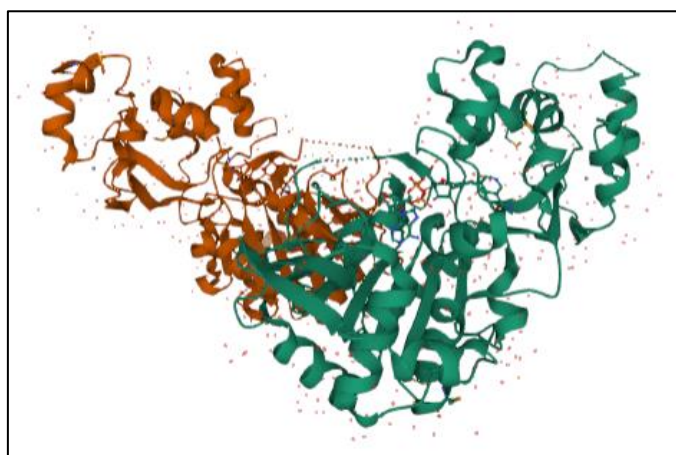
Pengaturan *torsion tree* dengan memilih *choose torsion* dan *set number torsion* dengan memilih *fewest atom*. Setelah itu ligan disimpan kembali dalam format pdbqt.

Preparasi Reseptor

Data yang diperlukan adalah struktur kristalisasi sinar X protein Sir2 dari organisme *Saccharomyces cerevisiae* yang diambil melalui pangkalan data Protein Data Bank (RCSB PDB) dengan kode 2HJH yang digunakan sebagai reseptor (Gambar 2). Data reseptor yang berupa struktur 3D diunduh dan dibuka menggunakan perangkat lunak Discovery Studio. Setelah itu dilakukan pemilihan salah satu monomer (Chain A) yang dilanjutkan dengan pemisahan ligan alami, HMG, CoA dan NADPH yang masih menempel pada struktur enzim Sir2, serta menghilangkan H/water Hetatm. Langkah selanjutnya adalah penambahan atom hidrogen dan disimpan dalam format pdb, kemudian dibuka menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 dan dilakukan pengaturan dengan penambahan atom hidrogen polar kemudian disimpan dalam format pdbqt melalui pilihan *Macromolecule*.



Gambar 1. Struktur 3D senyawa (a) kuersetin dan (b) eugenol (PubChem).



Gambar 2. Struktur kristal sinar X protein Sir2 *Saccharomyces cerevisiae* 2HJH (RCSB PDB)

Validasi dan Eksekusi Penambatan Molekuler

File hasil preparasi dari ligan dan reseptor dipindahkan ke folder vina yang berada pada penyimpanan Local Disk (C:). Setelah itu dilakukan pembuatan *grid box* menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools* 1.5.6. Adapun dalam pembuatan *grid box* harus mencakup sisi aktif enzim dan ligan alami HMG. Koordinat *Parameter dimension grid box* ditulis pada *conf.txt* $x=36$ $y=24$ $z=46$ dengan center $x=-5.864$ $y=35.832$ $z=93.702$ di vina (Gambar 3). Selanjutnya *command prompt (cmd)* dibuka kemudian memasukkan perintah sehingga akan muncul output dalam format *pdbqt* yang merupakan file 3D ligan setelah penambatan molekuler sebanyak 3 kali ulangan. *Log.txt* merupakan file yang berisi informasi energi bebas dan RMSD dari 3 kali ulangan hasil penambatan molekuler dan kemudian dipilih moda yang terbaik dengan RMSD yang paling rendah (Arwansyah et al. 2014; Trott dan Olson 2009).

Visualisasi

Visualisasi hasil penambatan molekuler dapat menggunakan software *Discovery Studio Visualizer*. Reseptor hasil preparasi format *pdbqt* dan ligan hasil penambatan molekuler dibuka pada software *Discovery Studio Visualizer* dengan satu lembar kerja yang sama. Hasil visualisasi akan ditampilkan dalam bentuk 2D (Amini et al., 2022).

Hasil dan Pembahasan

Preparasi Ligan dan Reseptor

Penambatan molekuler merupakan suatu metode komputasi yang dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan reseptor pada sisi aktifnya. Penambatan molekuler dapat berbasis protein-protein dan protein-ligan (Cole et al., 2005; Meng et al., 2011). Pada penelitian

ini digunakan penambatan molekuler berbasis protein-ligan secara *blind-docking*, yaitu proses penambatan molekuler yang dilakukan tanpa mengetahui secara tepat letak sisi aktif suatu reseptor. Penambatan molekuler yang digunakan bersifat semi fleksibel, karena ligan yang bersifat fleksibel sedangkan reseptornya bersifat kaku. Langkah awal sebelum melakukan proses penambatan molekuler adalah persiapan ligan dan reseptor. Reseptor yang digunakan adalah protein Sir2 *S. cerevisiae* (PDB ID: 2HJH) yang dikristalisasi sinar-X dengan resolusi 1,85 Å. Terdapat kode lain protein Sir2 *S. cerevisiae*, namun kode lain tersebut tidak digunakan karena terdapat mutasi dan memiliki resolusi yang tinggi. Protein Sir2 yang digunakan pada penelitian ini memiliki panjang 562 dengan berat molekul 63.270,6 Da. Adapun pada penelitian ini, panjang protein yang digunakan adalah 354 yang dimulai dari asam amino ke 209-562. Protein ini terikat dengan ligan alami yaitu senyawa XYQ. Ligan uji yang digunakan pada penelitian ini berupa senyawa kuersetin dan eugenol.

Penentuan awal ligan uji yakni dengan dilakukan skrining berdasarkan kriteria aturan Lipinski (*Rule of Five*). Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa ligan uji sesuai dengan aturan Lipinski. Aturan Lipinski yang dimaksud yaitu, berat molekulnya ≤ 500 Da, tingkat lipofilisitas (LogP) ≤ 5 , jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5 , jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , dan refraksi molarnya antara 40-130. Aturan Lipinski tersebut berkaitan dengan kelarutan senyawa dalam air dan permeabilitasnya dalam tubuh, sehingga dapat mengetahui penyerapan senyawa ligan di dalam tubuh (Lipinski et al., 1997). Selain itu, aturan Lipinski ini digunakan untuk mengetahui suatu senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi dan dapat aktif ketika diberikan secara oral. Berdasarkan aturan Lipinski ini, maka senyawa ligan uji kuersetin dan eugenol diperkirakan memiliki potensi untuk dijadikan pengobatan atau terapi.

Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski

No.	Senyawa ligan	Berat molekul (Da)	Log P	Jumlah donor ikatan H	Jumlah akseptor ikatan H	Refraksi molar
1.	Kuersetin	302	2.01	5	7	74.05
2.	Eugenol	164	2.13	1	2	48.56

Validasi dan Eksekusi Penambatan Molekuler

Analisis penambatan molekuler yang dilakukan pada penelitian ini meliputi nilai energi bebas Gibbs (ΔG), RMSD, dan interaksi ligan dengan asam amino protein. Penambatan molekuler dengan perangkat lunak *AutoDock Vina* dilakukan dengan 3 kali pengulangan pada masing-masing senyawa ligan. Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang didapatkan dari hasil penambatan molekuler memiliki nilai yang negatif, dengan pengambilan nilai negatif yang tertinggi. Nilai ΔG yang semakin negatif menunjukkan parameter ligan dan reseptor memiliki kestabilan yang baik, sebaliknya nilai ΔG yang besar menunjukkan kurang stabilnya konformasi yang terbentuk (Lee *et al.*, 2012). Hasil yang disajikan pada Tabel 2 menunjukkan nilai ΔG terbaik dari setiap ligan senyawa. Nilai ΔG dari masing-masing senyawa ligan adalah XYQ (-10,7 kkal/mol), kuersetin (-8.5 kkal/mol) dan eugenol (-6.5 kkal/mol). Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa ligan alami XYQ memiliki konformasi yang lebih stabil dibandingkan ligan uji, kuersetin dan eugenol. Dari data ini, diketahui juga bahwa senyawa kuersetin memiliki nilai ΔG yang mendekati dengan senyawa ligan alami XYQ.

Nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan nilai yang penting dalam studi penambatan molekuler. Nilai RMSD digunakan sebagai parameter proses validasi penambatan molekuler untuk mengetahui nilai penyimpangan perubahan interaksi protein dan

ligan. Validasi penambatan molekuler dilakukan secara terarah (*targeted docking*) dengan nilai $x=36$ $y=24$ $z=46$ dan center $x=-5.864$ $y=35.832$ $z=93.702$. Analisis RMSD yang dilakukan hanya pada senyawa ligan alami dengan acuannya merupakan senyawa ligan alami hasil preparasi. Nilai RMSD senyawa ligan yang didapat (Tabel 3) bernilai kurang dari 2Å. Menurut penelitian sebelumnya, nilai RMSD yang bernilai $\leq 2\text{Å}$ menunjukkan bahwa metode penambatan molekuler yang digunakan telah memenuhi kriteria validasi, sehingga metode penambatan molekuler tersebut dapat digunakan untuk penambatan molekuler senyawa uji (Ramírez & Caballero, 2018). Nilai RMSD yang didapat telah memenuhi kriteria validasi dan dapat dipakai untuk senyawa ligan uji kuersetin dan eugenol (Tabel 3).

Simulasi penambatan molekuler yang dilakukan juga dapat melihat interaksi ikatan kimia antara ligan dengan asam amino protein. Adanya interaksi ini menandakan bahwa ligan telah tertambat pada reseptor protein. Interaksi ikatan yang terjadi antara asam amino protein dan ligan (Tabel 4, Gambar 3) antara lain: ikatan hidrogen, ikatan karbon hidrogen, *van der waals*, ikatan pi, dan ikatan jembatan garam. Terjadinya ikatan selain hidrogen ini dapat dikarenakan ligan yang fleksibilitas dalam berinteraksi dengan reseptor. Ikatan kimia yang terjadi ini mempengaruhi kuat atau tidaknya suatu ligan dalam berinteraksi dengan protein. Selain itu, jarak ikatan juga mempengaruhi kekuatan ligan dalam berinteraksi dengan protein.

Tabel 2. Energi bebas Gibbs (ΔG) dari senyawa ligan hasil penambatan molekuler

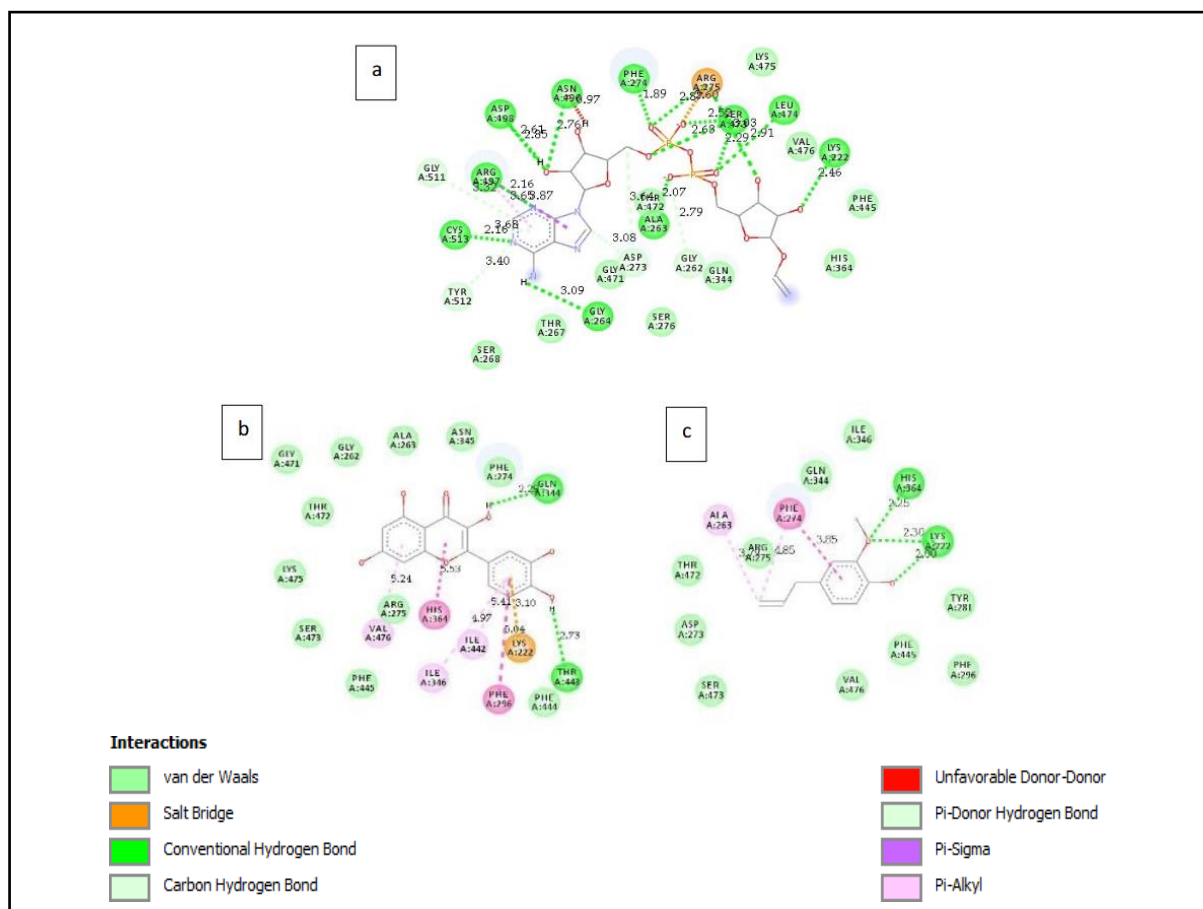
No.	Senyawa ligan	Energi bebas Gibbs (ΔG (kkal/mol))
1.	XYQ (kontrol)	-10.7
2.	Kuersetin	-8.5
3.	Eugenol	-6.5

Tabel 3. Hasil analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

No.	Senyawa ligan	Acuan	RMSD (Å)
1.	XYQ (Kontrol)	XYQ (Kontrol)	0.0000
2.	XYQ 1	XYQ (Kontrol)	0.9138
3.	XYQ 2	XYQ (Kontrol)	0.8986
4.	XYQ 3	XYQ (Kontrol)	0.9221

Tabel 4. Jarak ikatan residu asam amino protein dan ligan

No.	Senyawa ligan	Hasil simulasi penambatan molekuler jarak ikatan (Å) dan asam amino
1.	XYQ	3,09-Gly ²⁶⁴ ; 3,40-Tyr ⁵¹² ; 2,16-Cys ⁵¹³ ; 3,68-Cys ⁵¹³ ; 3,32- Gly ⁵¹¹ ; 3,65-Arg ⁴⁹⁷ ; 3,87-Arg ⁴⁹⁷ ; 2,16-Arg ⁴⁹⁷ ; 2,61- Asp ⁴⁹⁸ ; 2,85-Asp ⁴⁹⁸ ; 2,76-Asn ⁴⁹⁶ ; 0,97-Asn ⁴⁹⁶ ; 1,89- Phe ²⁷⁴ ; 2,87-Arg ²⁷⁵ ; 2,60-Arg ²⁷⁵ ; 3,03-Arg ²⁷⁵ ; 2,52-Ser ⁴⁷³ ; 2,63-Ser ⁴⁷³ ; 2,29-Ser ⁴⁷³ ; 2,91-Leu ⁴⁷⁴ ; 2,46-Lys ²²² ; 2,79- Gly ²⁶² ; 2,07-Ala ²⁶³ ; 3,64-Asp ²⁷³ ; 3,08-Asp ²⁷³
2.	Kuersetin	2,73-Thr ⁴⁴³ ; 3,10-Lys ²²² ; 5,04-Phe ²⁹⁶ ; 5,41-Ile ⁴⁴² ; 4,97- Ile ³⁴⁶ ; 5,53-His ³⁶⁴ ; 5,24-Val ⁴⁷⁶ ; 2,29-Gln ³⁴⁴
3.	Eugenol	2,00-Lys ²²² ; 2,30-Lys ²²² ; 2,25-His ³⁶⁴ ; 3,85-Phe ²⁷⁴ ; 4,85-Phe ²⁷⁴ ; 3,79-Ala ²⁶³

**Gambar 3.** Visualisasi 2D Interaksi residu asam amino protein dengan ligan (a) XYQ, (b) Kuersetin, (c) Eugenol

Visualisasi Penambatan Molekuler

Terdapat residu asam amino yang sama antara senyawa ligan alami dengan senyawa ligan uji. Senyawa kuersetin memiliki 13 dari 19 kontak residu asam amino yang sama dengan senyawa ligan alami XYQ yaitu, Lys222, Gly262, Ala263, Phe274, Arg275, Gln344, His364, Phe445, Gly471, Thr472, Ser473, Lys475, dan Val476. Sedangkan eugenol

memiliki 11 dari 14 kontak residu asam amino yang sama dengan senyawa ligan alami XYQ yaitu, Lys222, Ala263, Phe274, Arg275, Gln344, His364, Phe445, Thr472, Ser473, dan Val476 (Gambar 3).

Kontak residu asam amino senyawa XYQ berada pada asam amino 222-513, sedangkan senyawa kuersetin dan eugenol pada asam amino 222-476. Perbedaan ini disebabkan senyawa XYQ memiliki molekul yang lebih

panjang daripada senyawa kuersetin dan eugenol. Walaupun demikian ketiga senyawa tersebut terikat pada daerah aktif protein Sir2, yaitu 237-555 dengan Gln344 dan His364 sebagai asam amino penting pada daerah aktifnya (uniprot.org). Pada penelitian lain dijelaskan asam amino penting pada protein Sir2 yaitu, Asn345 dan dan His364 (Armstrong *et al.*, 2002). Ketiga senyawa ligan tersebut juga berinteraksi dengan residu asam amino Phe445, yang mana asam amino ini merupakan tempat pengikatan substrat asetil lisin pada protein Sir2. Asam amino Lys222 bukan bagian dari daerah aktif protein Sir2, namun asam amino ini merupakan asam amino penting tempat pengikatan substrat yang menjadi kode pos intraseluler protein Sir2 (Hsu *et al.*, 2013). Hasil visualisasi 2D interaksi ligan-reseptor dapat dilihat pada Gambar 3. Dari hasil yang didapat hampir semua interaksi asam amino protein dengan ligan berada di daerah aktif yang juga berinteraksi dengan asam amino penting protein Sir2.

Simpulan dan Saran

Senyawa kuersetin dan eugenol dapat berinteraksi secara molekuler dengan protein regulator lintasan penuaan Sir2, yang ditunjukkan dengan adanya ikatan kimia dan residu asam amino. Interaksi yang terjadi berpotensi untuk diaplikasikan sebagai agen anti penuaan di level seluler. Berdasarkan hasil penelitian ini, Perlu dilakukan studi *in vivo* lanjutan untuk mengetahui aktivitas senyawa kuersetin dan eugenol sebagai modulator penuaan.

Daftar Pustaka

- Afrendi, E., Prastya, M. E., Astuti, R. I., Wahyuni, W. T., & Batubara, I. (2023). Bioactivity of the Ethanol Extract of Clove (*Syzygium aromaticum*) as Antitoxin. *International Journal of Food Science* 2023(3245210):1-8.
- Ahmed Khalil, A., ur Rahman, U., Rafiq Khan, M., Amna Sahar, Tariq Mehmood, & Muneeb Khan. (2017). Essential oil eugenol: sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Advances* 7(52): 32669–32681.
- Alugoju, P., Periyasamy, L., & Dyavaiah, M. (2020). Protective effect of quercetin in combination with caloric restriction against oxidative stress-induced cell death of *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Letters in Applied Microbiology* 71(3) :272-279
- Amini, S., Astuti, R. I., & Batubara, I. (2022). Apoptosis in Yeast is Modulated by Clove Leaf Extract and Eugenol Potentially by Interfering Caspase YCA. *OnLine Journal of Biological Sciences* 22(3): 388–394.
- Anwar, S. A., Astuti, R. I., & Solihin, D. D. (2021). Activity of Ethanol-derived Fraction of Clove Leaves and Eugenol Compound as Antiaging Agent in the Yeast Model Organism *Schizosaccharomyces pombe*. *Advances in Biological Sciences Research* 14: 515–522.
- Armstrong, C. M., Kaeberlein, M., Ichiro Imai, S., & Guarente, L. (2002). Mutations in *Saccharomyces cerevisiae* gene SIR2 can have differential effects on *in vivo* silencing phenotypes and *in vitro* histone deacetylation activity. *Molecular Biology of the Cell* 13(4): 1427–1438.
- Asfahani, N. F., Astuti, R. I., Listiyowati, S., & Batubara, I. (2023). Quercetin-Containing Extract from Clove *Syzygium aromaticum* L. Endophytic Bacteria, *Fictibacillus phosphorivorans* P1U2, Exhibits Antimutagenic Activity in Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *HAYATI Journal of Biosciences* 30(4): 734–742.
- Chen, B.-R., & Runge, W. kurt. (2014). A New *Schizosaccharomyces pombe* Chronological Lifespan Assay Reveals that Caloric Restriction Promotes Efficient Cell Cycle Exit and Extends Longevity. *Exp Gerontol* 23(1): 1–7.
- Cole, J. C., Murray, C. W., Nissink, J. W. M., Taylor, R. D., & Taylor, R. (2005). Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins* 60(3): 325–332.
- Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients* 11(10): 1-19.
- Dany, R. R., Astuti, R. I., & Priyanto, J. A. (2023). The clove essential oil and its combination with galangal oil exhibit antibacterial

- activity, potential as antiseptic agent. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 1271(1): 012076.
- el Ghallab, Y., al Jahid, A., Jamal Eddine, J., Ait Haj Said, A., Zarayby, L., & Derfoufi, S. (2019). Syzygium aromaticum L.: phytochemical investigation and comparison of the scavenging activity of essential oil, extracts and eugenol. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 20(2):153-158.
- Gülçin, I. (2011). Antioxidant activity of eugenol: A structure-activity relationship study. *Journal of Medicinal Food* 14(9): 975–985.
- Gülçin, I., Elmastaş, M., & Aboul-Enein, H. Y. (2012). Antioxidant activity of clove oil - A powerful antioxidant source. *Arabian Journal of Chemistry* 5(4): 489–499.
- Hsu, H. C., Wang, C. L., Wang, M., Yang, N., Chen, Z., Sternglanz, R., & Xu, R. M. (2013). Structural basis for allosteric stimulation of Sir2 activity by Sir4 binding. *Genes & Development* 27(1): 64–73.
- Huyut, Z., Beydemir, Ş., & Gülçin, I. (2017). Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds. *Biochemistry Research International* 2017(616791):1-10.
- Khan, A. H., Zou, Z., Xiang, Y., Chen, S., & Tian, X. L. (2019). Conserved signaling pathways genetically associated with longevity across the species. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1865(7): 1745–1755.
- Lee, H. S., Jo, S., Lim, H. S., & Im, W. (2012). Application of Binding Free Energy Calculations to Prediction of Binding Modes and Affinities of MDM2 and MDMX Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling* 52(7): 1821.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 23(1-3):3-5.
- Longo, V. D., & Fabrizio, P. (2015). Chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Subcellular Biochemistry* 57:101–121.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design* 7(2):146.
- Messer, J. G., Hopkins, R. G., & Kipp, D. E. (2015). Quercetin Metabolites Up-Regulate the Antioxidant Response in Osteoblasts Isolated From Fetal Rat Calvaria. *Journal of Cellular Biochemistry* 116(9): 1857–1866.
- Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoglu, Z. (2016). Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture Food Science and Technology* 4(12):1134–1138.
- Pitt, J. N., & Kaeberlein, M. (2015). Why Is Aging Conserved and What Can We Do about It? *PLoS Biology* 13(4): 1–11.
- Rahmi, D., Yunilawati, R., Jati, B. N., Setiawati, I., Riyanto, A., Batubara, I., & Astuti, R. I. (2021). Antiaging and Skin Irritation Potential of Four Main Indonesian Essential Oils. *Cosmetics 2021, Vol. 8, Page 94* 8(4): 94.
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules* 2018, Vol. 23, Page 1038 23(5): 1038.
- Shinmura, K. (2013). Effects of caloric restriction on cardiac oxidative stress and mitochondrial bioenergetics: Potential role of cardiac sirtuins. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013(528935): 1–11.
- Taormina, G., & Mirisola, M. G. (2014). Calorie Restriction in Mammals and Simple Model Organisms. *BioMed Research International* 2014(308690):1-10.
- Vaiserman, A., Koliada, A., Zayachkivska, A., & Lushchak, O. (2020). Nanodelivery of Natural Antioxidants: An Anti-aging Perspective. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10(447):1-19.
- Vollmannová, A., Bojnanská, T., Musilová, J., Lidiková, J., & Cifrová, M. (2024). Quercetin as one of the most abundant

- represented biological valuable plant components with remarkable chemoprotective effects - A review. *Heliyon* 10(12): e33342.
- Wałtropa, M., & Szukiewicz, D. (2016). The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Advances in Medical Sciences* 61(1): 52–62.
- Wierman, M. B., & Smith, J. S. (2014). Yeast sirtuins and the regulation of aging. *FEMS Yeast Research* 14(1): 73–88.
- Yamazaki, S., Miyoshi, N., Kawabata, K., Yasuda, M., & Shimoi, K. (2014). Quercetin-3-O-glucuronide inhibits noradrenaline-promoted invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells by blocking β_2 -adrenergic signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 557(1): 18–27.