

IN SILICO MOLECULAR DOCKING SENYAWA AKTIF DAUN BUNGUR (*LAGERTROEMIA SPECIOSA (L.)*) SEBAGAI INHIBITOR RESEPTOR ANDROGEN PADA KANKER PROSTAT

Agi Wiarti¹, Aji Humaedi^{2*}, Dyah Ayuwati Waluyo³
^{1,2,3}Fakultas Ilmu Kesehatan dan Teknologi, Universitas Binawan
Korespodensi : aji.humaedi@binawan.ac.id

Abstrak

Kanker prostat ialah penyakit ganas yang paling umum dan merupakan penyebab utama kematian. Senyawa aktif daun bungur (asam arjunolat, asam asiatic, asam oleonat, asam ursolat, dan asam virgatat) diketahui memiliki kemampuan dalam menghambat reseptor androgen. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas inhibisi antikanker terhadap reseptor androgen, mengetahui nilai *binding* energi dan interaksinya terhadap reseptor androgen, mengetahui profil farmakokinetik senyawa hasil *docking*. Penelitian ini menggunakan metode docking molecular senyawa aktif daun bungur (*Lagerstroemia speciosa (L.)*) sebagai senyawa uji dan IGS4 sebagai protein target dari reseptor androgen pada kanker prostat. *In silico molecular docking* ini menggunakan software *AutodockTools*, *DiscoveryStudioClient*, *Pubchem*, *MarvinSketch*, dan *Prediksi ADMET* menggunakan webserver *ADMETlab 2.0*. Berdasarkan hasil yang diperoleh berupa grup triterpene pentasiklik termasuk asam 23-hidroksiursolat, asam asiatic, asam oleanolat, asam arjunolat, asam korosolat, dan asam ursolat adalah beberapa senyawa kimia yang ditemukan dalam marga *Lagerstroemia*. Asam virgatat, asam kolosalat, asam ursolat, dan glikosida beta-sitosterol adalah beberapa triterpenoid yang pernah ditemukan di daun bungur hasil diperoleh asam virgatat menunjukkan hasil inhibisi dan nilai binding energi terbaik diantara senyawa aktif lainnya. Serta memiliki nilai farmakokinetik yang baik secara *in silico*.

Kata Kunci: Senyawa Aktif Daun Bungur, Reseptor Androgen, Kanker prostat, *In Silico Molecular Docking*.

IN SILICO MOLECULAR DOCKING AKTIVE COMPOUNDS OD BUNGUR LEAVES (*LAGERSTROEMIA SPECIOSA (L.)*) AS ANDROGEN RECEPTOR INHIBITORS IN PROSTATE CANCER

Abstract

Prostate cancer is the most common malignant disease and the leading cause of death. The active compounds of bungur leaves (arjunolic acid, asiatic acid, oleonic acid, ursolic acid, and virgatat acid) are known to have the ability to inhibit androgen receptors. The purpose of this study was to determine the activity of anticancer inhibition against androgen receptors, determine the value of binding energy and its interaction with androgen receptors, determine the pharmacokinetic profile of docking compounds. This study used molecular docking method of active compounds of bungur leaves (*Lagerstroemia speciosa (L.)*) as test compound and IGS4 as target protein of androgen receptor in prostate cancer. This *in silico molecular docking* uses *AutodockTools*, *DiscoveryStudioClient*, *Pubchem*, *MarvinSketch*, and *ADMET Prediction* software using *ADMETlab 2.0* webserver. Based on the results obtained, pentacyclic triterpene groups including 23-hydroxyursolic acid, asiatic acid, oleanolic acid, arjunolic acid, corosolic acid, and ursolic acid are some of the chemical compounds found in the *Lagerstroemia* genus. Virgatat acid, colosalic acid, ursolic acid, and beta-sitosterol glycosides are some of the triterpenoids that have been found in

bungur leaves. The results obtained by virgata acid show the best inhibition results and binding energy values among other active compounds. And has a good pharmacokinetic value in silico.

Keywords: Active Compounds in Crescent Leaf, Androgen Receptors, Prostate Cancer, In Silico Molecular Docking

PENDAHULUAN

Kanker prostat ialah penyakit ganas yang paling umum dan merupakan penyebab utama kematian. Kanker mempengaruhi kesehatan pria, membunuh hingga 94.000 pria di Eropa pada 2008 dan lebih dari 28.000 di Amerika Serikat pada 2012. Di Asia, rata-rata insiden kanker prostat adalah 7,2KI per 100.000 pria. Data dari Amerika Serikat menunjukkan bahwa >90% kanker prostat terdeteksi pada stadium dini dan lokal dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun mendekati 100%¹. Pada tahun 2020, terdapat 1.414.259 insiden yang dilaporkan dan 375.304 kematian di dunia. Pada awalnya, kanker prostat mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun. Namun, seiring berjalannya waktu, gejala seperti buang air kecil, nokturia, hematuria, retensi urin, dan nyeri panggul saat buang air kecil dapat muncul². Patologi kanker prostat sendiri dimainkan oleh reseptor androgen sebagai peran utama.

Reseptor androgen diyakini penting untuk perkembangan kanker prostat, dibuktikan dengan fakta bahwa ia tidak hanya berperan pada transkripsi jaringan tetapi juga stabilitas genom dan perbaikan DNA dalam sel kanker prostat. Selain itu, lingkungan mikro tumor juga mempengaruhi pertumbuhan kanker prostat dengan berinteraksi dengan reseptor androgen. Dengan demikian, reseptor androgen mengatur berbagai peristiwa seluler seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis, migrasi, dan infiltrasi. Salah satu potensi pengobatan kanker prostat adalah menargetkan reseptor androgen adalah strategi awal untuk pengobatan kanker prostat³. Spesifik koaktivator berinteraksi dengan ligan sehingga menyebabkan metabolisme reseptor androgen menyebabkan defisiensi androgen⁴. Selain itu, androgen atau antiandrogen dapat bertindak sebagai agonis androgen, yang berpotensi menyebabkan perkembangan kanker prostat. Salah satu tanaman yang bisa digunakan dalam penghambatan pada kanker prostat ialah *Lagerstroemia speciosa* (L.).

Lagerstroemia speciosa (L.) Pers. umumnya dikenal sebagai banaba atau di Indonesia sering dikenal dengan bungur telah banyak digunakan di Indonesia dan negara-negara lain sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit kronis seperti diabetes melitus, kanker, dll. *Lagerstroemia speciosa* (L.) diyakini mampu menghambat reseptor androgen pada kanker, selain itu telah banyak digunakan di Indonesia dan negara lain sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit kronis seperti diabetes melitus, kanker, dll. Daunnya juga dapat digunakan sebagai obat diuretik dan dekonjestan [1]. Kandungan asam elagic adalah salah satu senyawa bioaktif utama yang diisolasi dari ekstrak daun etanol *L. speciosa*⁵. Aktivitas anti-kanker asam elagic sebelumnya dilaporkan pada berbagai jenis kanker baik dalam studi in vivo maupun in vitro. Asam elagic secara signifikan mengurangi aktivitas proteolitik *Matriks Metaloproteinase-2* (MMP-2)⁵. Proteinase matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) memiliki kemampuan untuk menghancurkan bagian matriks ekstraseluler, yang menyebabkan penyusutan sel tumor. Kemampuan asam elagic untuk menekan jalur pensinyalan reseptor VEGF-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor*) melalui penghambatan fosforilasinya⁶.

BAHAN dan METODE

Alat yang digunakan pada penelitian ini menggunakan perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras terdiri dari seperangkat laptop ACER dengan spesifikasi internal windows 10 pro, RAM 2,00 GB, dan *system type 32-bit operating system, x64-based processor* dan perangkat lunak berupa *MarvinSketch*, *DiscoveryStudioBiovia*, dan *Autodock Tools* dilengkapi program *Autodock*

4.2.3_win32.exe, preADMET. Bahan yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari senyawa aktif daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* (L.)) dan protein target dari reseptor androgen dengan kode PDB 1GS4.

Penelitian dengan menggunakan metode docking molecular dimulai dari mencari database penelitian dilakukannya proses pencarian makromolekul, reseptor dan ligan apa yang akan digunakan dalam penelitian yang akan dilakukan. Skrining senyawa aktif daun bungur dilakukan dengan cara studi literatur pada penelitian sebelumnya, senyawa aktif apa saja yang terdapat dalam daun bungur. Studi farmakokinetika secara in silico dilakukan terhadap senyawa aktif daun bungur untuk memprediksi data absorpsi dan distribusi dengan menggunakan perangkat lunak preADMET. Penelusuran dan skrining makromolekul pada reseptor androgen dilakukan dengan mencari kode pada PDB (Protein Bank Data) pada website RCSB yang didownload dalam bentuk (*.pdb). Selanjutnya, makromolekul tersebut dipisahkan dari ligan menggunakan software autodock. Pada proses redocking pada makromolekul ini bertujuan untuk mendapatkan nilai GridBox yang nantinya akan divisualisasikan dengan struktur senyawa aktif daun bungur. Tahapan selanjutnya yaitu preparasi ligan yaitu Studi preparasi dilakukan untuk memperoleh struktur protein target tanpa ligan alami dalam bentuk file .pdbqt dan ligan yang telah dipisahkan juga disimpan dalam bentuk (*.pdbqt). Kemudian, hasil preparasi diproses lebih lanjut dengan menambah atom hidrogen polar, yang membentuk muatan parsial (partial charges) dalam protein target tersebut dan disimpan dalam bentuk (.pdbqt). Setelah dilakukan preparasi protein target selanjutnya dilakukan input ligan dengan perintah Open Ligand pada aplikasi AutoDockTools.

Aplikasi AutoDockTools yang masih terbuka kemudian dipilih bagian Grid dan dipilih ligan melalui fungsi Set Map Types dan dilanjutkan penyiapan GridBox. GridBox merupakan penentuan area untuk simulasi docking. Selanjutnya, hasil grid disimpan dalam format grid parameter file (*.gpf). Untuk preparasi docking parameter file diawali dengan memilih protein target dan ligan melalui pilihan docking pada aplikasi AutoDockTools. Proses docking dapat dilakukan pengaturan melalui perintah Search Parameters dan Docking Parameters. Selanjutnya pada bagian output dipilih Lamarckian Genetic Algorithm dan disimpan dalam format docking parameter file (*.dpf). Proses docking dilakukan dengan menggunakan AutoGrid 4.2 dan AutoDock 4.2 melalui Cygwin Terminal. File hasil preparasi sebelumnya yang meliputi Target.pdbqt, Ligand.pdbqt, parameter file (*.gpf), dan docking parameter file (*.dpf) disimpan dalam 1 folder pada Cygwin Terminal. Hasil simulasi docking ini berupa file dengan format *.dlg yang berisi informasi 10 konformasi dan file complex.pdb untuk kebutuhan visualisasi hasil. Tahapan terakhir yaitu analisis dan visualisasi dimana energi ikatan dan ikatan hidrogen yang dihasilkan sebagai hasil dari proses molecular docking menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan protein. Ikatan yang terbentuk lebih kuat dan stabil dengan nilai energi yang lebih rendah. Mekanisme interaksi yang terbentuk dipelajari melalui jenis ikatan hidrogen yang terbentuk.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik senyawa aktif daun bungur

No	Nama Senyawa	Jumlah Donor Hidrogen	Berat Molekul (BM) (g/mol)	LogP	Jumlah Akseptor Hidrogen
1.	AsamArjunolat	4	488,7	4,64	5
2.	AsamAsiatat	4	488,7	4,98	5
3.	Asam 23-hidroksiursolat	3	472,7	6,05	4
4.	AsamKorosolat	3	472,7	6,28	4
5.	Asam Oleanat	2	456,7	7,45	3
6.	AsamUrsolat	2	456,7	7,35	3
7.	Asam Virgatat	4	470,7	7,21	1

Hasil penelitian yang diperoleh dalam penelitian ini yaitu semua senyawa uji memenuhi syarat dari aturan Lipinski dimana $BM < 500$; nilai $\text{LogP} < 5$; jumlah donor hidrogen < 5 ; dan jumlah akseptor hidrogen < 5 yang ditunjukkan oleh Tabel 1.

Tabel 2. Nilai binding energi senyawa hasil docking (PDB: 1GS4)

No	Nama Senyawa	Nilai Binding Energy	Nilai Konstanta Inhibitor
1.	Asam Arjunolat	-3.02	6.17
2.	Asam Asiatat	-3.02	6.17
3.	Asam Oleanic	-7.18	5.49
4.	Asam Ursolat	-0.45	-
5.	Asam Virgatat	-7.58	2.77
6.	Ligan Pembanding (Finasterid)	-7.59	2.73

Senyawa yang diduga berpotensi sebagai penghambat reseptor androgen pada kanker prostat jika dilihat dari nilai binding energinya yaitu asam oleonat dan asam virgatat, dimana memiliki nilai binding energi yang mendekati dengan ligan pembandingnya yaitu finasterid. Sedangkan jika dilihat dari nilai konstanta inhibisinya senyawa yang berpotensi sebagai penghambat reseptor androgen pada kanker prostat yaitu asam virgatat dimana memiliki nilai konstanta inhibisi paling kecil dibandingkan senyawa uji lainnya yang ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 3. Hasil interaksi asam amino dengan ligan asli 1GS4 dan ligan uji

Senyawa	Nilai Binding Energi	Asam amino yang ditambahkan yang terlibat dalam ikatan	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Van Der Waals
Ligan 1GS4 (ZK5)	-12,25	Asn705, Arg752, His701	Val889, Phe891, Leu880, Phe876, Ala877, Met742, Leu873, Val746, Met745, Met749, Gln711, Leu707, Phe764, Gly708, Trd741, Leu704, Met780
Asam Arjunolat	-3,02	Asn705, His701, Arg752	Leu707, Gln711, Met745, Met749, Met787, Leu873, Trp741, Met742, Phe876, Ala877, Ile899, Phe891, Leu880, Val889, Ser702, Met780, Gly708, Ile764
Asam Asiatat	-3,02	Met745, Arg752	Leu707, Gln711, Met749, Met787, Leu873, Trp741, Met742, Phe876, Ala877, Ile899, Leu881, Phe891, Val889, Ser702, Met780, Gly708
Asam Oleonat	-7,18	Asn705, Arg752	Leu707, Gln711, Met780, Met749, Gly708, Met787, Leu873, Trp741, Met742, Phe876, Ala877, Ile899, Phe891, Leu880, Val889, Met780, His701, Leu704, Phe764
Asam Ursolat	-0,45	Asn705, Arg752	Met780, Gly708, Leu707, Phe764, Met749, Met787, Leu873, Trp741, Met742, Phe876, Ala877, Ile899, Leu880, Phe891, Met745
Asam Virgatat	-7,58	Asn705, Arg752	Leu707, Gln711, Met745, Met749, Leu873, Trp741, Met742, Phe876, Ala877, Ile899, Phe891, Leu880, Val889, Leu704, Gly708, Phe764, Met780, Met787
Finasterid	-7,59	Arg752, His701, Asn705	Met787, Phe876, Ala748, Gln711, Met745, Leu707, Ala877, Leu704

Singkatan: Asn: Asparagin, Arg: Arginin, Leu: Leusin, Trp: Tryptofan, Met: Metionon, Phe: Phenylalanin, Ala: Alanin, Ile: Isoleusin, Val: Valina, His: Histidin, Gly: Glisin, Gln: Glutamin, Ser: Serina

Hasil interaksi asam amino anantara ligan uji dengan ligan pembanding diperoleh hasil dimana terjadi ikatan van der Waals, dan ikatan hidrogen pada ligan ZK5 yaitu Asn705, Arg752, dan His701 yang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 4. Prediksi ADME

No	Senyawa	Absorpsi		Distribusi	Metabolisme		Ekskresi
		HIA (%)	CaCO ₂ cell (nm sec)	Plasma Protein Binding (%)	CYP2C19	CYP3A4	MDCK (Madin-Darby Canine Kidney)
1.	Asam Arjunolat	91,128	21,012	100,000	Inhibitor	Inhibitor	0,043
2.	Asam Asiatat	91.239	20,977	96,455	Inhibitor	Inhibitor	0,043
3.	Asam Oleanat	95,996	21,887	100,000	Inhibitor	Inhibitor	0,043
4.	Asam Ursolat	95,996	21,861	100,000	Inhibitor	Inhibitor	0,045
5.	Asam Virgatat	96,776	21,427	100,000	Inhibitor	Inhibitor	0,043
6.	Ligan Pembanding (finasterid)	93,071	22,327	90,982	Non-Inhibitor	Non-Inhibitor	0,076

Hasil dari prediksi ADME senyawa aktif daun bungur memiliki profil farmakokinetik secara *in silico* yang baik dimana asam virgatat memiliki hasil HIA terbaik sebesar 96,776%; asam asiatat memiliki nilai CaCO₂ terbaik sebesar 20,977; asam asiatat dengan PPB sebesar 96,455%; asam ursolat memiliki hasil MDCK terbaik sebesar 0,045; dan seluruh senyawa aktif daun bungur yang telah didocking inhibitor terhadap enzim metabolisme CYP2C19 dan CYP3A4 yang dapat dilihat pada tabel 4.

PEMBAHASAN

Lagerstroemia speciosa (L.) umumnya dikenal sebagai banaba atau di Indonesia sering dikenal dengan bungur, banyak ditemukan di Filipina, India, dan Malaysia. Grup triterpene pentasiklik termasuk asam 23-hidroksiursolat, asam asiatat, asam oleanolat, asam arjunolat, asam korosolat, dan asam ursolat adalah beberapa senyawa kimia yang ditemukan dalam marga *Lagerstroemia*. Asam virgatat, asam kolosolat, asam ursolat, dan glikosida beta-sitosterol adalah beberapa triterpenoid yang pernah ditemukan di daun bungur⁷.

Sebelum simulasi *docking* dapat dilakukan, sifat-sifat ligan yang akan digunakan untuk simulasi *docking* harus diuji apakah memenuhi aturan Lipinski berikut¹⁴:

1. Berat molekul (BM) <500
2. Nilai logP <5
3. Jumlah donor ikatan hidrogen <5
4. Jumlah akseptor ikatan hidrogen <10

Hasil Simulasi Docking

Reseptor Androgen dengan Kode PDB 1GS4

Penelitian ini menguji senyawa antikanker dari bahan alam daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* (L.)) untuk mengetahui bagaimana ia berinteraksi dengan reseptor androgen. Para peneliti dari berbagai referensi juga menyelidiki aktivitasnya sebagai antikanker baik *in vivo* maupun *in vitro*. Dalam penelitian ini, senyawa target adalah reseptor androgen dengan kode PDB 1GS4. Ligan asli reseptor 1GS4, ZK5, memberikan kontrol positif.

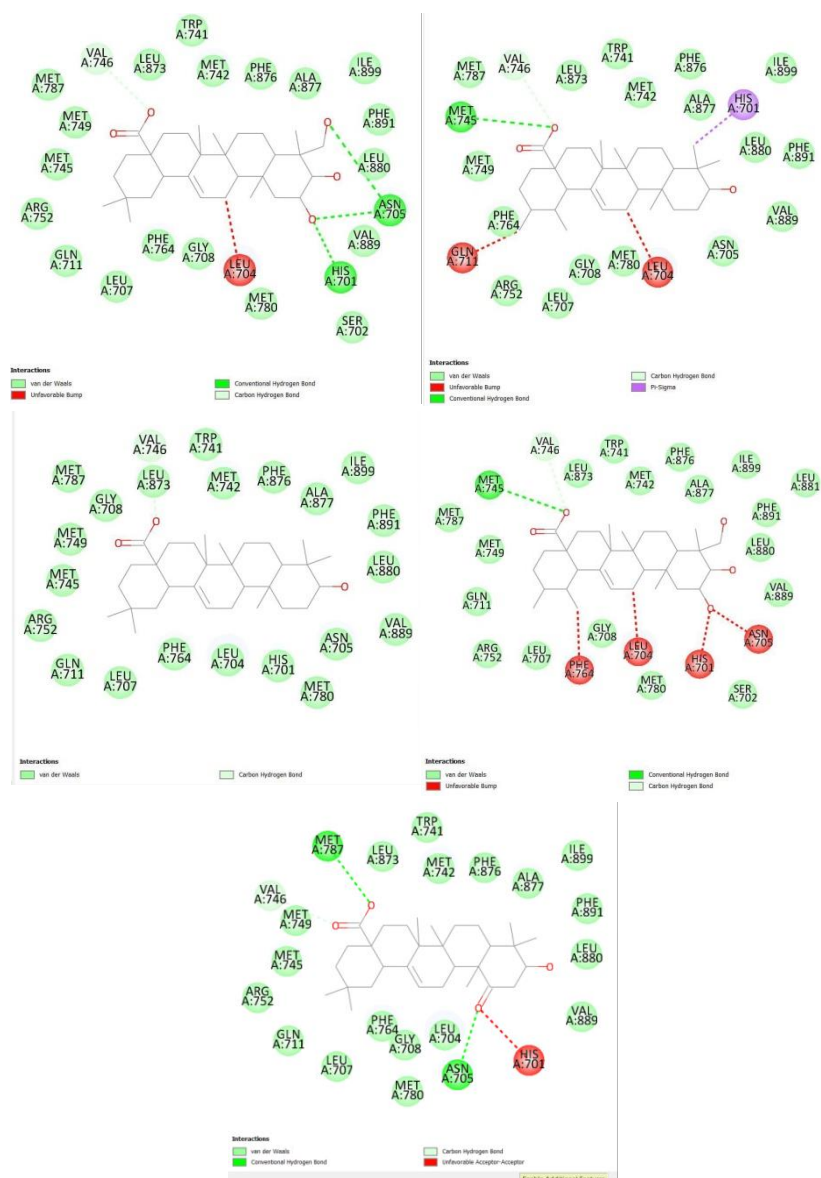
In silico molecular docking yang telah dilakukan berguna untuk memprediksi mekanisme *molecular* yang terjadi antara reseptor androgen dengan ligan sehingga dapat berperan sebagai agen antikanker prostat. Kekuatan anatara ligan dan protein IGS4 diprediksi melalui nilai *binding energy* yang diperoleh dari hasil *docking* dan nilai konstanta inhibisi.

Nilai binding energi adalah kekuatan interaksi antara dua molekul atau lebih. Semakin besar nilai binding energi, maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin rendah. Begitu pula sebaliknya, semakin rendah nilai binding energi maka nilai afinitas reseptor dengan ligan akan semakin tinggi⁸. Tabel 2. menunjukkan bahwa besaran nilai binding energi yang diperoleh dari *docking* untuk beberapa senyawa terpilih. Secara keseluruhan, metode *docking* mempunyai kemampuan yang lebih cepat dan lebih akurat dengan menggunakan *AutodockVina*. Nilai binding energi terendah diperoleh dengan besaran nilai sebesar -7,58 kkal/mol, dimana algoritma nilai binding energi lebih tinggi sedikit dibandingkan dengan ligan pembanding. Terdapat 2 senyawa yang memiliki nilai binding energi yang mendekati ligan pembanding yaitu asam oleonat dan asam virgatat yang masing-masing sebesar -7,18 kkal/mo dan -7,58kkal/mol dibandingkan dengan senyawa yang lainnya, karena semakin kecil nilai binidng energi suatu senyawa uji maka semakin berpotensi senyawa tersebut dalam menghambat reseptor androgen pada kanker prostat. Senyawa asam oleonat dan asam virgatat dipilih karena berpotensi dalam penghambatan terhadap reseptor androgen, karena pada uji yang telah dilakukan oleh peneliti senyawa asam arjunolat, asam asiatat, dan asam virgatat memiliki hasil nilai binding energi yang cukup besar dan berbeda dengan ligan pembanding dimana semakin kecil nilai binding energi senyawa uji maka semakin besar pula potensi senyawa uji dalam menghambat reseptor androgen pada kanker prostat. Hal ini sesuai dengan penelitian Stry bahwa nilai binding energi untuk IGS4 dengan berbagai komponen senyawa kimia yang diuji diperoleh nilai binding energi yang direntang angka dibawah -7,00 sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa asam oleonat dan asam virgatat yang diuji dalam penelitian ini berpotensi sebagai agen antikanker secara *in silico*⁹.

Nilai konstanta inhibisi menunjukkan kekuatan suatu senyawa dalam menghambat kerja dari reseptornya. Semakin kecil nilai konstanta inhibisinya maka kekuatan penghambatnya semakin besar⁸. Pada tabel 4. terdapat senyawa uji yang memiliki nilai konstanta inhibisi yang lebih besar dari ligan pembandingnya. Senyawa asam arjunolat dan asam asiatat mempunyai nilai konstanta inhibisi lebih besar dari ligan pembandingnya yaitu sebesar 6,17mikromolar, kemudian asam oleonat sebesar 5,49 mikromolar, dan asam virgatat 2,77mikromolar serta asam ursolat tidak memiliki nilai konstanta inhibisi. Sehingga, senyawa yang diprediksi memiliki potensi dalam penghambatan reseptor androgen pada kanker prostat yaitu asam virgatat dikarenakan asam virgatat memiliki nilai konstanta inhibisi paling kecil diantara senyawa lainnya. Dimana senyawa asam virgatat tersebut dapat diteliti lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dalam proses penghambatan reseptor androgen pada kanker prostat.

Model Interaksi Ligan Uji Dengan Protein Target

Menurut Nursamsiar, faktor penting adalah seberapa mirip residu asam amino pada ligan uji dengan residu asam amino pada ligan asli. Beberapa asam amimo penting memiliki interaksi ligan-reseptor. Berdasarkan hasil visualisasi 2D yang dilakukan menggunakan *software Biovia Discovery Studio Client* diperoleh hasil sebagai berikut¹⁰:



Keterangan: Gambar 1. Asam arjunolat; Gambar 2. Asam Ursolat; Gambar 3. Asam oleonat; Gambar 4. Asam asiatat; Gambar 5. Asam virgatat

Hasil molecular docking yang divisualisasikan dengan *software Discovery Studio Client* pada tabel 3. Interaksi yang terjadi berupa ikatan hidrogen dan ikatan Van der Waals. Ikatan hidrogen melibatkan antara interaksi atom yang terikat secara kovalen dengan atom yang memiliki sifat keelektronegatifan seperti fluor (F), nitrogen (N), dan oksigen (O)⁸. Ikatan hidrogen pada ligan ZK5 yaitu Asn705, Arg752, dan His701. Jika dibandingkan dengan senyawa aktif yang diprediksi sebagai kandidat inhibitor yang memiliki nilai binding energi terendah yaitu asam virgatat menunjukkan bahwa ikatan hidrogen terbentuk pada residu Asn705 dan Arg752. Pada penelitian yang dilakukan oleh Arwansyah dengan senyawa kurkumin, menunjukkan hasil bahwa ikatan hidrogen pada reseptor androgen terjadi pada residu Arg752, Asn702, dan Thr877. Masing-masing ligan terikat oleh satu residu yang sama yaitu Arg752, sedangkan pada ligan pembandingnya terdapat pada residu Arg752 sehingga ligan dapat menghambat aktivitas reseptor androgen⁸.

Ikatan Van der Waals juga berperan dalam menentukan kepolaran ligan terhadap reseptor androgen. Ikatan Van der Waals merupakan kekuatan tarik-menarik antara molekul satu atau atom satu dengan atom yang lain yang tidak memiliki muatan. Biasanya ikatan Van der Waals terjadi

karena kepolaran molekul atau atom terlibat pada cincin benzene dengan daerah bidang datar reseptor pada interaksi rantai hidrokarbon dengan molekul⁴. Pada ligan ZK5 ikatan Van der Waals yang terbentuk pada ligan terjadi pada residu Val889, Phe891, Leu880, Phe876, Ala877, Met742, Leu873, Val746, Met745, Met749, Gln711, Leu707, Phe764, Gly708, Trd741, Leu704, Met780. Residu yang terlibat pada ikatan Van der Waals residu dari asam amino yang bersifat non polar.

Interaksi yang terjadi pada setiap ligan dan residu asam amino melibatkan beberapa residu yang penting pada interaksi ligan dan makromolekul. Pada Tabel 3. dapat dilihat bahwa residu Met742, Leu707, Phe891, Ala877, Phe876, Leu873, Gly708, selalu muncul di setiap interaksi ligan-reseptor berupa ikatan Van der Waals dan residu Arg752 berupa ikatan hidrogen, sehingga residu-residu tersebut diprediksi berperan penting pada *area binding site* pada reseptor androgen. Hal ini sesuai dengan data eksperimen Arwansyah menunjukkan bahwa ikatan hidrogen pada hormon androgen terjadi pada residu Arg752. Meskipun Asn705 tidak terdapat pada ikatan hidrogen dari interaksi androgen-reseptor namun hasil simulasi menunjukkan bahwa Asn705 diprediksi berperan penting pada area binding site reseptor. *Binding site protein* merupakan area dari pengikatan protein terhadap molekul-molekul dan ion-ion (ligan) yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. *Area binding site* melibatkan residu-residu asam amino yang berperan penting pada pengikatan dengan ligan⁸. Interaksi yang terjadi antara ligan dan residu-residu asam amino makromolekul terbentuk sebagai ikatan hidrogen dan ikatan Van der Waals.

Pada uji prediksi profil farmakokinetik tabel 4. bertujuan untuk memprediksi proses ADME yang terjadi didalam tubuh manusia. Pengujian ini dilakukan secara *in silico* dengan parameter yaitu nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA), nilai sel CaCO_2 , dan nilai *Protein Plasma Binding* (PPB). Hasil prediksi ADMET senyawa aktif daun bungur (triterpen pentasiklik) sebagai berikut:

- Prediksi absorpsi obat terdiri atas prediksi HIA dan sel CaCO_2 . Parameter HIA merupakan jumlah total dari bioavailabilitas dan absorpsi yang diukur dan dievaluasi dari hasil rasio ekskresi urin, empedu, dan feses kategori parameter HIA yaitu range 70-100% (baik), 20-70% (sedang), dan 0-20% (rendah)¹⁰. Sel CaCO_2 merupakan parameter kemampuan permeabilitas yang digunakan untuk mengetahui perpindahan obat melalui sel epitel usus yang berasal dari adenokarsinoma usus besar manusia dengan jalur transportasi ganda secara *in silico* [10]. Kategori parameter sel CaCO_2 yaitu range >70nm/sec (sangat tinggi), 4-70nm/sec (sedang), dan <4nm/sec rendah¹⁰. Semua senyawa uji menunjukkan nilai HIA dengan kategori baik dan hasil parameter CaCO_2 kategori sedang. Hasil tersebut memiliki kemampuan absorpsi didalam usus dengan baik dan memiliki kemampuan permeabilitas yang sedang. Hasil nilai HIA terbaik terdapat pada senyawa asam virgatat sebesar 96,776% yang terserap pada usus dan nilai terendah pada senyawa asam arjunolat dengan nilai 91,128%. Nilai CaCO_2 dari hasil penelitian yang telah dilakukan nilai terbaik terdapat pada senyawa asam oleonat sebesar 21,887 nm/sec.
- Prediksi distribusi obat terdiri atas parameter *Protein Plasma Binding* (PPB). Nilai %PPB >90% menunjukkan bahwa molekul terikat kuat pada protein plasma. Jika %PPB <90%, maka menunjukkan bahwa molekul berikatan lemah pada protein plasma⁶. Hasil nilai PPB terbaik terdapat pada senyawa asam asiatat dengan nilai PPB 96,455% dibandingkan dengan senyawa lainnya yang diuji. Artinya molekul asam asiatat terikat kuat pada protein plasma dan tidak terikat pada protein plasma sebesar 3,595%.
- Prediksi metabolisme obat terdiri dari parameter uji enzim CYP2C19 dan CYP3A4. Enzim CYP2C19 merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme sebagian besar obat golongan PPI, seperti omeprazole, esomeprazole dan lain-lain. CYP2C19 dapat mengoksidasi senyawa obat yang bersifat basa, basa, atau netral. Enzim CYP2C19 sejauh ini telah banyak diteliti dan beberapa polimorfisme pada gen yang menyandinya telah pula berhasil diidentifikasi¹¹. Enzim CYP3A4 yaitu enzim yang mengkatalis reaksi-reaksi metabolisme obat serta sintesis kolesterol, steroid dan jenis lipid lainnya. CYP3A4 adalah jenis enzim P450 yang paling banyak di hati dan bertanggung jawab untuk metabolisme senyawa-senyawa endogen dan eksogen¹². Hasil profi farmakokinetik yang dilakukan secara *in silico* menunjukkan bahwa enzim CYP2C19 dan CYP3A bersifat inhibitor yan berbeda dengan ligan pembandingnya

(finasteride) yaitu non-inhibitor terhadap reseptor androgen yang diuji secara *in silico*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Setiawan bahwa enzim CYP2C19 dan CYP3A4 bersifat inhibitor terhadap reseptor yang digunakan secara *in silico*¹².

- Prediksi ekskresi obat terdiri atas parameter uji MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*). Uji MDCK digunakan untuk memprediksi ekskresi obat pada ginjal⁶. Menurut hasil studi farmakokinetik secara *in silico*, senyawa aktif daun bungur seperti asam arjunolat, asam asiatat, asam oleonat, dan asam virgatat memiliki nilai MDCK yang jauh lebih rendah dari senyawa ligan uji (finasterid) dan lebih mudah diekskresi. Hal ini sesuai dengan penelitian Hayati hasil profil farmakokinetik senyawa tersebut menunjukkan hasil yang baik terhadap reseptor yang dituju yaitu 1GS4¹³.

SIMPULAN dan SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, peneliti dapat memberikan kesimpulan sebagai berikut diantaranya terdapat 5 senyawa kimia daun bungur yang diprediksi memiliki afinitas inhibisi yang baik terhadap protein target reseptor androgen yaitu asam arjunolat, asam asiatat, asam oleonat, asam ursolat, dan asam virgatat yang telah diuji melalui metode *docking* molekuler. Senyawa kimia asam virgatat menunjukkan hasil nilai binding energi terbaik dari proses *docking* molekuler dibandingkan dengan senyawa aktif lainnya dan memiliki interaksi hidrogen interaksi *van der waals*. Senyawa aktif daun bungur memiliki profil farmakokinetik secara *in silico* yang baik dimana asam virgatat memiliki hasil HIA terbaik sebesar 96,776%; asam asiatat memiliki nilai CaCO₂ terbaik sebesar 20,977; asam asiatat dengan PPB sebesar 96,455%: asam ursolat memiliki hasil MDCK terbaik sebesar 0,045; dan seluruh senyawa aktif daun bungur yang telah *didocking* inhibitor terhadap enzim metabolisme CYP2C19 dan CYP3A4.

Saran

Hasil data ilmiah interaksi antara protein target dan ligan uji perlu dikembangkan dengan melakukan pengamatan menggunakan metode *molecular dynamics*. Dapat dilakukan penelitian menggunakan aplikasi penambatan molekuler lainnya seperti PLANTS, YASARA, dan lain sebagainya. Penelitian ini merupakan prediksi afinitas pengikatan senyawa secara komputasi *in silico* dan perlu dilakukan pengujian selanjutnya baik secara *in vitro* ataupun *in vivo* dari masing-masing senyawa kimia daun bungur. Perlu dilakukan studi lebih lanjut terkait farmakofor senyawa serta desain senyawa untuk memaksimalkan aktivitas senyawa kimia daun bungur. Dapat dilakukan prediksi profil farmakokinetik terhadap senyawa dengan model interaksi dan afinitas yang baik menggunakan *web server* lain seperti *SwissPrediction*, *SwissAdme*, ataupun PKCSM.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Allah SWT yang telah memberikan kesempatan dan karunia-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan ini dengan baik. Taklupa penulis berterimakasih kepada kedua orang tua penulis serta keluarga besar penulis yang telah mensupport penulis sampai sekarang ini, terima kasih kepada bapak dan ibu dosen pembimbing yang telah membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam penulisan kali ini, terima kasih kepada rekan-rekan penulis yang telah memberikan dukungan kepada penulis. Tak lupa pula penulis ucapkan terimakasih kepada penulis sendiri yang telah mampu bertahan samapai titik ini dengan penuh rasa bangga. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada rekan-rekan penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu karena telah me support dan membantu penulis dalam mengerjakan tulisan ini. Terimakasih juga penulis ucapkan kepada Luthfan Fasshan Al Fataah karena telah memberikan dukungan penuh kepada penulis dari awal sampai selesainya naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arafah, A. B. R., & Notobroto, H. B. Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal of Public Health*, 12(2), 143 (2018).
2. Agustina, L., & Kasmui, K. Studi Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Santon Sebagai Antikanker Leukemia Myeloid Kronik K562. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 44(1), 1–11(2021).
3. Gan, X., Huang, H., Wen, J., Liu, K., Yang, Y., Li, X., Fang, G., Liu, Y., & Wang, X. α -Terthienyl induces prostate cancer cell death through inhibiting androgen receptor expression. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 152(May), 113266 (2022).
4. Humaedi, A., & Halimatushadyah, E. Computational Studies on The Relationship of the Activity of Gallic Acid Derivatives as Androgen Receptor Inhibitors in Prostate Cancer. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 10(1), 65–76 (2021).
5. Pitchakarn, P., Chewonarin, T., Ogawa, K., Suzuki, S., Asamoto, M., Takahashi, S., Shirai, T., & Limtrakul, P. Ellagic acid inhibits migration and invasion by prostate cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(5), 2859–2863 (2013).
6. Wang, N., Wang, Z. Y., Mo, S. L., Loo, T. Y., Wang, D. M., Luo, H. Bin, Yang, D. P., Chen, Y. L., Shen, J. G., & Chen, J. P. Ellagic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenesis effects via VEGFR-2 signaling pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(3), 943–955 (2012).
7. Riyanti, S., M A, S., & E, K. Potensi Daun Bungur (*Lagerstroemia loudonii* Teijsm.) (2021).
8. Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19 (2014).
9. Stry, C. H. E. M. I., Cal, C. I., Ology, T., Onoabedje, E. A., Okafor, S. N., Akpomie, K. G., & Okoro, U. C. *The Synthesis And Theoretical Anti-Tumor Studies Of Some New Mono Oaza-10H-Phenothiazine And 10H-Phenoxazine heterocycles*. 13(3), 288–295 (2019).
10. Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. Studi In Silico Senyawa Turunan kalkon dan pirimidin Sebagai Antiinflamasi Prediksi Absorpsi, Distribusi dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100 (2016).
11. Triwani, T., Saleh, I. Single Nucleotide Polymorphism Promoter -765/C Gen Cox-2 Sebagai Faktor Resiko Terjadinya Karsinoma Kolorektal. *Biomedical Journal of Indonesia* 1(1), 2-10 (2015).
12. Setiawan, A. *Analisis In Silico Inhibisi Enzim Sitokrom P450 3A4 Oleh Senyawa Golongan Inhibitor HIV-Protease Dengan Teknik Molecular Docking* (2009).
13. Hayati, L., & Yoga, F. S. Prevalensi Polimorfisme Gen CYP2C19 dan Pengaruhnya Dalam Metabolisme Omeprazole Sebagai Prediktor Intoksikasi Obat Pada Etnis Melayu Di Sumatera Selatan. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 1(2), 108-114 (2018).
14. Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67 (2014).