Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research
Journal homepage: https://idjpcr.usu.ac.id

MOLECULAR DOCKING MENIRAN (*Phillanthus niruri* L.) TERHADAP PENGHAMBATAN ENZIM TYROSINE KINASE SEBAGAI ANTIKANKER

Widya Ayu Kartika[1],Ali Affan Silalahi[2],Athaillah[3],Robiatun Rambe[4],Fajar Putra Fattara[5]
[1,2,3,4] *Universitas Haji Sumatera Utara, Medan, Indonesia*
[5] *Universitas Islam Negeri Sumatera Utara, Medan, Indonesia*
*Corresponding Author ; wdyaayu04@gmail.com

ARTICLE INFO
Article history:
Received 08 August 2024
Revised 25 November 2024
Accepted 26 November 2024
Available online 23 December 2024

E-ISSN: 2620-3731
P-ISSN: 2615-6199

How to cite:
Kartika, W. A., Silalahi, A., Rambe, R., Fattara, F. P., & Ali, A. (2024). Molecular docking meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap penghambatan enzim tyrosine kinase sebagai antikanker. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 07(02), 013–023.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.
http://doi.org/10.32734/idjpcr.v7i2.17993

ABSTRACT

Meniran plant (Phyllanthus niruri L.) is a plant of the genus Phyllanthus. It Is known that plants of the genus Phyllanthus contain the compounds corilain, geranin, gallic acid, phyllanthin, hypophyllanthin, ellagic acid, filtetralin, nirantin, catechin, quercetin, astragalin, which is one the tannin derivatives that can function as an antivirus and anticancer. This type of research is a research through a Computer-Aided Drug Design(CADD) or in silico approach based on computers with the aim of obtaining optimal interaction bonds between proteins and ligands so that they can produceagents that inhibit the development of cancercells.Based on the results of molecular docking simulations, the geranin compou nd has the best affinity compared to other compounds which is -9.4, kcal/mol,while compared to its native ligand, which is -8.3 or in other words,the geranin compound derived from the meniran plant (Phillanthus niruri L.) can react as a drug when it binds to the target receptor in cancer. The conclusion of this study can be seen based on the results of docking visualization also showing several bonds in the form of conventional hydrogen bonds that dominate and several hydrophobic bonds. The interactions that occur on the active

side of the target protein indicate that the compound has the ability to penetrate cell walls, in other words, the compound can is react as a drug when it binds to the target receptor molecule in cancer.
Keyword: Anticancer, Geranin, In silico, Meniran, Molecular Docking

ABSTRAK

Tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tumbuhan genus *Phyllanthus*. Diketahui tumbuhan genus *Phyllantus* memiliki kandungan senyawa corilagin, geranin, asam galat, filantin, hipofilantin, asam elagat, filtetralin, nirantin, katekin, kuersetin, astragalin, yang merupakan salah satu turunan tannin yang dapat berfungsi sebagai antivirus dan antikanker. Jenis peneliian ini merupakan penelitian melalui pendekatan *Computer-Aided Drug Design* (CADD) atau *in silico* yang berbasis komputer dengan tujuan untuk memperoleh ikatan interaksi yang optimal antara protein dan ligan sehingga dapat menghasilkan agen penghambat perkembangan

sel kanker. Berdasarkan hasil simulasi *molecular docking*, senyawa geranin memiliki afinitas paling baik dibandingkan senyawa lainnya yaitu -9,4 kcal/mol sedangkan dibanding dengan *nativ ligand*-nya yaitu -8,3 atau dengan kata lain senyawa geranin yang berasal dari tumbuhan meniran *(Phillanthus niruri* L.) dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor target pada kanker. Kesimpulan dari penelitian ini dapat dilihat berdasarkan hasil visualisasi docking juga menunjukkan beberapa ikatan berupa ikatan *hydrogen conventional* yang mendominasi dan beberapa ikatan *hydropobic*. Interaksi yang terjadi pada sisi aktif protein target tersebut, mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan dalam menembus dinding sel dengan kata lain senyawa tersebut dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan molekul reseptor target pada penyakit kanker

Kata Kunci : *Antikanker, Geranin, In silico, Meniran, Moleculer Docking*

1. Pendahuluan

Pada tahun 2020, *The International Agency for Research Cancer* (IARC) *Global Burden of Cancer Study (*GLOBOCAN) melaporkan sekitar 19,3 juta kasus baru kanker dan 10 juta kematian secara global dengan data dari 185 negara/wilayah. (Ferlay *et* al.,2021). Kanker merupakan sebuah penyakit kronis akibat pertumbuhan sel yang membelah secara tidak normal dan tidak terkendali. Sel tersebut tumbuh, menyebar dan menyerang jaringan dengan bentuk dan keganasan berbeda-beda di sekitar atau ke bagian tubuh lainnya yang mengakibatkan kematian. Saat ini terapi kanker umumnya melibatkan tindakan pembedahan dan radiasi yang biasanya diikuti dengan kemoterapi sistemik menggunakan zat sitotoksik (Rayan *et* al,2017). Dalam penggunaannya, zat sitotoksik bekerja tidak selektif sehingga sering menimbulkan efek samping. Oleh karena itu hingga saat ini terus dikembangkan jenis terapi bertarget dengan selektivitas yang lebih baik dibandingkan kemoterapi sitotoksik (Bagnyukova *et* al 2010). Terapi bertarget bekerja dengan memblok penyebaran dan pertumbuhan sel kanker dengan mempengruhi molekul spesifik atau jalur penting yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker (Carrington, 2015), salah satunya adalah jalur tansduksi sinyal intraseluler yang dimediasi oleh sekelompok enzim tirosin kinase (Bagnyukova *et* al,2010).

Reseptor tirosin kinase (RTKs) adalah sekelompok reseptor terikat membran yang memainkan peran penting dalam fungsi pertumbuhan dan perkembangan sel. Mereka bertindak sebagai tranduser sinyal yang memediasi komunikasi sel-ke-sel dengan memfosforilasi tirosin pada protein substrat intraseluler utama. Pada dasarnya, mereka terletak di pusat jalur pensinyalan yang saling berhubungan dan secara aktif terlibat dalam pemeliharaan homeostatis seluler melalui regulasi profilerasi sel, diferensiasi, metabolisme, migrasi, dan lain-lain (Wheeler dan Yarden,2015).

Epidermal growth factor receptor (EGFR) merupakan sub kelompok reseptor tirosin kinaseyang sering diovereks̀presikan pada beberapa jenis kanker. Inhibitor tirosin kinase EGFR generasi pertama yang telah disetujui oleh FDA adalah gefitinib, dan erlotinib. Obat ini merupakan kelompok *small molecule tyrosine kinase inhibitor* (TKI) yang bekerja sebagai antagonis ATP di daerah intraseluler (Yewale *et* al, 2013). Dalam penggunaannya, inhibitor-inhibitor ini memiliki keterbatasan terkait dengan masalah resistensi atau berkurangnya respon tumor. Oleh karena itu upaya mengembangkan inhibitor baru dengan peningkatan efikasi merupakan hal yang sangat penting untuk mengatasi masalah tersebut (Huang & Fu,2015). Dalam upaya penemuan dan pengambangan obat baru, senyawa bahan alam dengan keragaman kimia dan aktivitas biologinya dapat menjadi sumber obat yang baik dan telah menjadi fokus banyak penelitian karena dinilai jauh lebih aman ditinjau dari tingkat toksisitasnya (Yuan *et* al, 2016). Salah satu tumbuhan di lingkungan sekitar yang memiliki potensi untuk dikembangkan adalah meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

Tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tumbuhan genus *Phyllanthus*. Diketahui tumbuhan genus *Phyllantus* memiliki kandungan senyawa corilagin, geranin, asam galat, filantin, hipofilantin, asam elagat, filtetralin, nirantin, katekin, kuersetin, astragalin, asam cebulagat dan lain-lain (Oktarina *et* al.,2021). Senyawa corilagin merupakan metabolit sekunder yang terdapat pada meniran. Senyawa ini merupakan salah satu turunan tannin yang dapat berfungsi sebagai antivirus dan antikanker. Dalam beberapa tahun terakhir, corilagin telah didokumentasikan memiliki banyak atribut biologis dan

farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, antimikroba, antidiabetik, dan aktivitas antitumor (Lipinska *et* al.,2014). Senyawa corilagin ini juga dapat menghambat aktivitas *reverse transcriptase* virus tumor RNA (Gupta et al.,2019). Selain digunakannya senyawa corilagin sebagai senyawa utama penelusuran, dilakukan pula perbandingan terhadap senyawa yang terkandung dalam meniran sebagai obat antikanker yang dapat berikatan dengan reseptor tirosin kinase melalui pendekatan *Computer-Aided Drug Design* (CADD) atau *in silico.*

Salah satu metode *in silico* yang digunakan adalah *moleculer docking*. *Docking moleculer* merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasangkan suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. Prediksi ini penting karena digunakan sebagai virtual screening untuk senyawa yang memiliki potensi sehingga dapat dikembangkan menjadi obat baru (Pratama *et* al.,2017; Pinzi & Rastelli, 2019).

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur tiga dimensi senyawa tumbuhan yaitu corilagin, geranin, astragalin, katekin, quercetin, dan hypophyllanthin. Serta menggunakan model struktur tiga dimensi protein Tyrosyne Kinase dan struktur senyawa tiga dimensi obat sunitinib.

2.2 Pencarian dan Penyiapan Struktur 3D Senyawa

Struktur 3D senyawa corilagin, geranin, hipofilantin, katekin, kuersetin, astragalin dan erlotinib dapat diunduh pada situs *website* PubChem dengan pilihan 3D conformer dalam format *sdf serta menyalin rantai *canonical smiles* masing-masing senyawa.

2.3 Prediksi Aktivitas Biologi

Dalam menentukan aktivitas biologis masing-masing senyawa yang akan digunakan, dilakukan dengan cara memasukkan salinan rantai *canonical smiles* kedalam situs website PASS Online (*Way2Drug*) untuk menentukan aktivitas biologis yang sesuai dengan pemilihan target yang hendak dilakukan. Senyawa yang ditampilkan pada situs *website* tersebut akan menunjukkan nilai banding afinitas yang berbeda. Terdapat P1 dan P2 yang menentukan besar atau tidaknya pengaruh aktivitas biologis terhadap target biologis yang dipilih. Semakin besar nilainya, maka semakin besar juga pengaruhnya.

2.4 Identifikasi Protein Target

Senyawa yang telah dipersiapkan struktur 3D nya dan telah diketahui aktivitas biologisnya, selanjutnya dimasukkan pada situs *website Swiss target prediction* dengan memilih *homo sapiens* sebagai objek perlakuannya. Selanjutnya akan keluar semua protein target yang bisa terhubung dengan aktivitas biologis senyawa tersebut lalu didownload data protein target dalam format excel.

2.5 Penyiapan Struktur 3D Protein Target (Makromolekul)

Protein target yang dipilih sebagai target penghambatan perlu disiapkan struktur 3D nya untuk memudahkan dalam proses *docking*, dengan cara menyalin nama protein target kedalam situs *website* NCBI. Dipilih target pada pilihan homo sapiens dan diunduh file fasta nya untuk dilakukan pemodelan. Pemodelan 3D protein target dilakukan di website SwissModel dengan memasukkan file Fasta yang telah didownload sebelumnya lalu klik Build Model untuk menjalankan pemodelan. Setelah hasil pemodelan keluar maka dipilih model 3D protein target yang memiliki nilai seq identity paling tinggi.

2.6 Preparasi Ligan dan Makromolekul

Ligan yang telah diunduh dari website PubChem dalam bentuk 3D dimasukkan kedalam aplikasi PyRx pada bagian open babel untuk di minimasi energinya agar menjadikan ligan lebih stabil selama proses *docking* lalu disimpan satu persatu dalam bentuk format *pdbqt. Preparasi makromolekul dilakukan menggunakan aplikasi Pymol, dengan cara memasukkan hasil pemodelan 3D makromolekul yang telah diunduh sebelumnya dari website Swiss model kedalam aplikasi Pymol untuk menghapus air ataupun senyawa lainnya selain protein dan active site lalu disimpan dalam bentuk format *pdb.

2.7 Penambatan molekul (Molecular Docking)

Prosedur kerja dalam penambatan molekul dilakukan menggunakan PyRx dengan cara ligan dan makromolekul (protein) yang telah dipreparasi dan diunduh dalam format pdb ditambahkan kedalam *vina wizard* yang terdapat pada aplikasi PyRx kemudian di klik *forward* untuk mengunci ligan dan protein yang akan di docking. Setelah muncul *grid box* yang mengelilingi *active site* dengan sempurna, dilanjutkan dengan *run vina* dan ditunggu hingga hasil scoring docking tersebut keluar untuk menilai mana senyawa yang memiliki potensi paling bagus dalam penambatan serta mendownload hasil docking dalam format *pdb untuk di analisis. Setelah proses docking selesai maka dilakukan analisis docking untuk melihat ikatan antara ligan dan protein target menggunakan aplikasi Pymol, dengan cara memasukkan file hasil docking dan file protein target yang bersih. Setelah penggabungan keduanya maka akan muncul visualilasi 3D dari ikatan senyawa dengan protein target dalam model cartoon lalu diunduh. Kemudian file yang telah diunduh dimasukkan ke dalam situs *website Discovery Studio* untuk melihat hasil bahwa ligan tersebut dapat berhubungan dengan protein target sebagai kandidat obat atau tidak.

2.8 Analisis ADME dan Toksisitas

Setelah proses analisis docking, perlu dilakukan analisis ADME dan toksisitas untuk melihat kemampuan absorbsi, distribusi, metabolisme, dan eksresi jika senyawa tersebut digunakan sebagai obat dengan menggunakan situs website SwissADME. Selain itu analisis tingkat toksisitas pada senyawa juga sangat diperlukan untuk mempertimbangkan efek samping dari senyawa tersebut jika digunakan sebagai obat menggunakan situs website Protox.

3. Hasil

3.1 Analisis Prediksi Aktivitas Biologis

Senyawa bioaktif meniran yang telah dikoleksi akan di unifikasi menggunakan database PubChem untuk mengetahui struktur dari senyawa bioaktif dengan mengunduh canonical *SMILES* yang diperlukan utuk skrining. Skrining dilakukan untuk pencarian senyawa bioaktif dari meniran yang paling potensial sebagai antikanker menggunakan database PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substance)* didasarkan pada hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya (Filimonov dkk., 2014).

Prediksi dengan PASS *Online* dilakukan untuk mengidentifikasi aktivitas biologis yang relevan berdasarkan *probable activity* (Pa) dan *probable inactivity* (Pi). Interpretasi nilai Pa lebih dari 0,7 (Pa > 0,7) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi berdasarkan uji pada skala laboraturium dan memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan senyawa obat pada bioaktivitas yang sama. Nilai Pa lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboraturium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan. Sedangkan nilai Pa kurang dari 0,5 (Pa < 0,5) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang rendah dalam uji skala laboraturium dan memiliki potensi rendah untuk berhasil apabila dikembangkan menjadi senyawa obat (Chelliah, 2008). Berdasarkan hasil skrining koleksi senyawa bioaktif pada meniran seluruhnya memiliki aktivitas sebagai antikanker disajikan pada tabel berikut;

Tabel 1. Analisis aktivitas biologis senyawa

Senyawa	Aktivitas Biologis	Probabilitas Aktif (Pa)	Probabilitas Inaktif (Pi)
Corilagin	*Antineoplastic*	0,869	0,005
Geranin	*Antineoplastic*	0,481	0,078
Astragalin	*Antineoplastic*	0,834	0,008

Quercetin	*Antineoplastic*	0,797	0,012
Katekin	*Antineoplastic*	0,675	0,030
Hypophyllanthin	*Antineoplastic*	0,630	0,008

Tabel 1. menunjukkan hasil bahwa ditemukan probability activity (Pa) lebih dari 0,7 dari beberapa senyawa uji. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa senyawa sangat mungkin untuk menunjukkan aktivitas biologis dalam percobaan in vivo maupun in vitro (Riyadi *et al*., 2021). Skrining senyawa aktif dengan spesifik target antineoplastik dilakukan terhadap 6 senyawa dari meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

Berdasarkan hasil penelusuran menggunakan PASS *Online* terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai *probability activity* (Pa) lebih dari 0,7, yaitu corilagin; Geranin; dan Quercetin pada Tabel 1. Jika nilai Pa lebih tinggi dari 0,7 maka kemungkinan aktivitas secara eksperimental agak tinggi sebagai antineoplastik tetapi senyawa tersebut mungkin mendekati analog struktural obat antineoplastik yang ada. Jika nilai Pa lebih tinggi dari 0,5 maka peluang mempunyai aktivitas antineoplastik secara eksperimental lebih rendah dan senyawa tersebut kurang mirip dengan obat antineoplastik yang sudah ada. Probabilitas terbaik adalah Corilagin, sedangkan probabilitas terendah adalah geranin dapat dilihat pada Tabel 1. Lebih lanjut, nilai Pi < Pa < 0,5 maka senyawa tersebut diprediksi secara ekperimental akan lebih rendah sebagai antineoplastik dan senyawa tersebut secara komputasi berpotensi sebagai antineoplastik (Rodriguez et al., 1989). Disamping itu, nilai Pa yang lebih besar dari nilai Pi menunjukkan senyawa-senyawa tersebut berpotensi untuk dilakukan penelitian di laboraturium (Ivanov *et al*., 2018). Berdasarkan nilai prediksi PASS *Online* maka dapat dilakukan uji docking untuk melihat stabilitas interaksi antara senyawa uji dengan protein target.

3.2 Penambatan Molekul (Molecular docking)

Penambatan molekul senyawaa (ligan) kepada reseptor (protein target) dilakukan menggunakan *software* AutoDock Vina yang dapat diakses melalui aplikasi Pyrx. *Software* ini dapat melakukan proses penambatan molekul dalam jumlah yang lebih dari satu sekaligus dan meminimalisir ukuran senyawa agar proses penambatan molekul dapat dilakukan dengan cepat. Penambatan molekul menggunakan AutoDock Vina akan memperoleh score hasil penambatan dari interaksi antara suatu molekul senyawa dengan protein target (Trott dan Olson, 2009; Fitriah, 2017).

Dalam proses docking menggunakan AutoDock Vina, ligan ditambahkan terlebih dahulu yang kemudian menyusul penambahan makromolekul untuk penentuan *grid box* atau posisi *active side* dari protein. Setelah itu akan di*forward* untuk proses *scoring* energi ikatan antara ligan dan protein target. Jika nilai *afinity* mode 1 dari ligan dan uji semakin rendah atau mencapai (-8,0) kkal/mol maka dikatakan layak untuk dilanjutkan ketahap visualisasi hasil *docking* (Fitriah, 2017; Rastini, 2019). Berikut hasil penambatan molekul dan *scoring* senyawa tanaman meniran (*Phyllantus niruri* L.) dengan reseptor tirosin kinase;

Tabel 2. Data scoring hasil docking ligan dan protein target Tyrosin kinase

Ligan	***Binding Affinity* Kkal/mol**	***Root Mean Square Deveation Lower bound* (RSMD)**	***Root Mean Square Deveation Upper bound* (RSMD)**
Control	-8,3	2,81	4,063
Geranin	-9,2	3,653	6,583
Corilagin	-8,4	4,1263	4,5449
Quersetin	-7,9	3,9	9,208
Astragalin	-8,3	2,812	7,716
Hypofilantin	-6,3	1,874	2,419
Katekin	-7,7	6,4155	6,5954

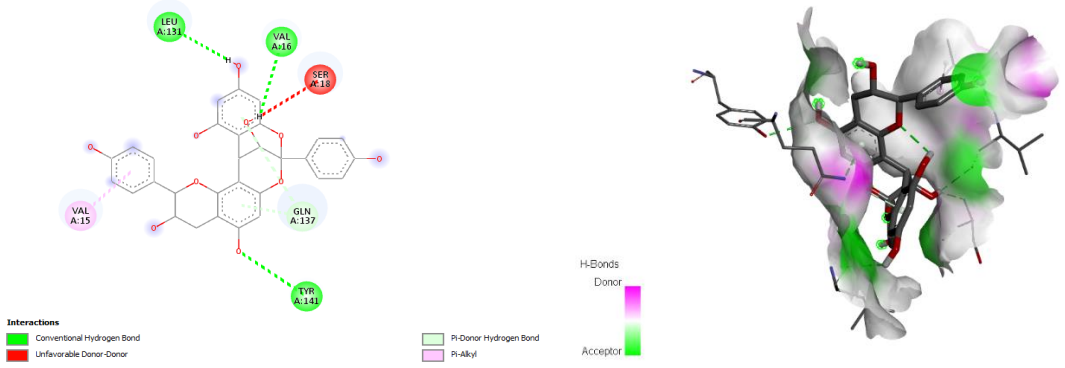
Berdasarkan data *scoring* (*Binding Afinity*) dari hasil *docking* antara ligan *Pylanthus niruri* L. (geranin, corilagin, astragalin, *hypophyllanthin*, katekin, *quercetin*) dengan protein target (*Tyrosin kinase*), diketahui bahwa senyawa tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Di antaranya berhasil memperoleh nilai konformasi ikatan mencapai (-8,0) kkal/mol yaitu senyawa corilagin (-8,4) dan astragalin (-8,3) . Namun hanya ada satu ligan uji yang memiliki nilai *Binding Afinity* melebihi (-8,0) kkal/mol dari interaksinya pada protein

target yaitu senyawa geranin (-9,2) yang mengindikasikan ligan tersebut merupakan senyawa yang memiliki potensi paling bagus sebagai obat apabila berikatan dengan protein target (Nilasari dkk., 2023).

Senyawa dalam *Phyllanthus niruri* L. yang telah dioptimasi ditambatkan (docking) satu persatu pada protein Tirosin Kinase yang juga telah di preparasi menggunakan aplikasi AutoDock Vina. Berdasarkan hasil *scoring* dari *docking* yang dilakukan, diperoleh tujuh konformasi ikatan antara senyawa pada *Phyllanthus niruri* L. dengan protein Tirosin Kinase. Senyawa geranin, corilagin, dan astragalin masing-masing memiliki nilai ikatan -9,2 kkal/mol, -8,4 kkal/mol, dan -8,3 kkal/mol yang merupakan nilai konformasi energi terendah dan yang paling stabil. Hasil Docking antara ligan kontrol atau *native ligand* dengan protein target memperoleh nilai ikatan sebesar -8,3 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai ikatan senyawa geranin lebih rendah dari *nativ ligand*-nya atau dapat diartikan bahwa potensi senyawa geranin pada *Phyllanthus niruri* L. dalam berikatan dengan protein target lebih baik dari nativ ligand-nya. Dan hasil docking tersebut merupakan nilai mutlak dari energi ikatan yang terbentuk, atau dengan kata lain senyawa geranin yang berasal dari tumbuhan meniran (*Phillanthus niruri* L.) dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor target pada kanker (Saputri, dkk., 2016).

3.3 Visualisasi Interaksi Ligan dan Protein

Visualisasi hasil docking struktur 3D dilakukan dengan memanfaatkan software PyMOL dengan menggunakan data hasil scoring tiap ligan dan protein yang telah di preparasi sedangkan untuk visualisasi interaksi ikatan struktur 3D dan 2D dilakukan dengan memanfaatkan *software Discovery studio* (Fitriah, 2017). Berikut visualisasi hasil docking dari ligan dengan nilai konformasi terendah yaitu geranin;



Gambar 1. Visualisasi 2D dan 3D interaksi Geranin dengan Tyrosine Protein Kinase

Visualisasi docking antara makromolekul tirosin kinase dengan ligan geranin menunjukkan berbagai ikatan energi yang terbentuk, di antaranya adalah ikatan *hydrophobic* seperti yang terlihat pada residu asam amino VAL A:15 dan GLN A:137 yang menandakan adanya aktivitas *hydrophobic*. Terbentuk pula yang paling mendominasi adalah ikatan *hydrogen conventional* seperti yang terlihat pada residu LEU A:131, VAL A:16, TYR A:141 yang menandakan bahwa terjadinya interaksi antara ligan geranin dengan sisi aktif dari protein tirosin kinase semakin besar jumlah ikatan hidrogen, dengan demikian energi yang dibutuhkan untuk mengabsorbsi suatu ligan akan semakin besar (Syahputra et al.,2014).

Berdasarkan hasil visualisasi *docking* antara reseptor tirosin kinase dengan senyawa geranin pada tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) menunjukkan berbagai ikatan yang terbentuk, di antaranya beberapa residu asam amino adalah ikatan *hydrophobic* yang terlihat pada hasil visualisasi yang menandakan adanya aktifitas hydrophobic. Ikatan *hydropobic* merupakan molekul non polar yang tidak larut dalam air dan ikatan yang penting pada proses penyatuan daerah non polar molekul ligan dengan daeraah non polar reseptor target (Hariz, 2019). Selain itu yang terpenting adalah berhasil terjadi interaksi antara senyawa dengan sisi aktif dari protein target yang ditandai dengan terbentuknya energi berupa ikatan *hydrogen conventional*. Ikatan *hydrogen* dan *hydrophobic* yang menyebabkan perubahan aktivitas biologis dan memberikan efek farmakologi tertentu (Alfisah, 2020) artinya senyawa tersebut dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor penanda pada penyakit

kanker.

3.4 Analisis Parameter ADMET Hasil Docking Molecular

Sejalan dengan penambatan molekular, evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (ADMET). Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*rule of five*) sedangkan prediksi ADMET dapat memberikan informasi mengenai bioavabilitas oral, permease sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas yang menjadi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebuah molekul obat (J. Kalita *et al*., 2019).

Lipinski's (*Lipinski's Rule of Five*) adalah aturan suatu senyawa yang memiliki sifat yang mirip dengan obat *(drug-likeness*). *Rule of Five* yang dimaksud adalah harus memiliki tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (HBD), tidak lebih dari 500 Dalton berat molekulnya (BM), Log (P) (lipofilisitas) tidak lebih dari S, serta memiliki tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen (HBA) dan indeks bias molar antara 40-130 (Astuty and Komari, 2022). Terdapat penilaian lebih lanjut yaitu penambahan kriteria pembuatan bioavaibilitas yang lebih baik dari obat oral yaitu Topological Polar Surface Area (TPSA) dengan nilai ≤ 140À (Chagas et al., 2018). Hasil analisis dengan menggunakan aturan Lipinski's dapat dilihat pada tabel 3 berikut:

Tabel 3. Hasil analisis sifat mirip obat berdasarkan aturan *Lipinski*

Senyawa	**Berat Molekul <500 (g/mol)**	**H-Bond acceptor <10**	**H-Bond donor <5**	**Log P <5**	**Molar Refractivity**	**TPSA**
Sunitinib (Control)	398,47	5	3	3,86	116,31	77,23
Corilagin	634,45	18	11	-0,3	141,85	310,66
Geranin	544,51	10	7	3,38	140,1	169,30
Astragalin	448,38	10	7	-0,24	108,13	190,28
Quercetin	302,24	6	5	1,99	78,04	131,36
Katekin	290,27	6	5	1,55	74,33	110,38
Hypophyllanthin	430,49	7	0	3,65	115,3	64,61

Ligan dengan BM>500 Dalton akan sulit menembus membran, baik di kulit maupun di dalam pencernaan (Kelutur et al.,2020). Sejumlah 4 ligan memiliki nilai BM <500 Dalton yaitu astragalin, quercetin, katekin, dan hypofilantin. Sedangkan sejumlah 2 ligan memiliki nilai BM >500 yaitu corilagin dan geranin. Menurut perhitungan yang dilakukan oleh Moriguchi, perhitungan MlogP relatif digunakan untuk mencari kandidat obat (Moriguchi et al.,1994; Yusriani,2019). MlogP berbanding lurus dengan BM, saat nilai MlogP semakin besar maka BM juga akan semakin besar. Akibatnya semakin sulit suatu ligan untuk dicerna dalam tubuh, maka akan mengganggu metabolisme. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh ligan memiliki nilai LogP <5, namun nilai LogP tidak disarankan bernilai negatif karena akan bersifat hidrofilik sehingga menyebabkan suatu ligan tidak dapat melewati *lipid* (Lipinski, 2001; Adriani, 2018).

Hasil penelitian menunjukkan terdapat dua ligan yang memiliki nilai LogP negatif, yaitu corilagin dan astragalin. Jumlah HD dan HA menandakan bahwa semakin besar jumlah ikatan hidrogen, dengan demikian energi yang dibutuhkan untuk mengabsorbsi suatu ligan akan semakin besar (Syahputra et al.,2014). Hasil penelitian menunjukkan terdapat satu ligan yang memiliki nilai HA >10 atau dengan kata lain tidak memenuhi aturan lipinski yaitu corilagin. Sementara pada nilai HD terdapat hanya sejumlah 2 ligan yang memiliki HD ≤5 yaitu quercetin dan katekin. Aturan lipinski juga digunakan untuk mempertimbangkan senyawa aktif yang dapat diadministrasikan secara oral, sehingga senyawa yang tidak memenuhi syarat lipinski tersebut tidak dapat diubah menjadi sediaan oral (Lipinski, et al., 2012).

Pada parameter *Molar Refracivity* dengan nilai antara 40-130 terdapat dua senyawa yaitu senyawa corilagin dan geranin yang melebihi nilai 130, hal ini dikarenakan senyawa-senyawa tersebut memiliki struktur rantai yang panjang. Kriteria ini diperkuat lagi dengan nilai *Topological Polar*

Surface Area (TPSA) 5 senyawa memenuhi kriteria yaitu ≤ 140À sedangkan corilagin memiliki nilai TPSA diatas 140A atau tidak sesuai (Chagas et al., 2018).

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan dengan webserver SwissADME dengan parameter yang di ujikan meliputi absorbansi (*GI absorbantion* dan *P-gp subtrate*), parameter distribusi (BBB *permeant*), parameter metabolisme (CYP1A2 inhibitor dan *bioavailability score*). Hasil Parameter absorbansi melalui gastrointestinal (*GI absorbantion*) menunjukkan senyawa dengan kategori tinggi (*High*) yaitu quercetin, katekin, dan hypofilantin yang mampu menjalankan proses absorbansi pada organ intestinal (Niva et al., 2018). Berikut tabel hasil nilai parameter farmakokinetika senyawa uji ;

Tabel 4. Nilai parameter farmakokinetika senyawa uji

Senyawa	GI Absorption	BBB Permeant	Pgp substrate	CYP 1A2	Bioavailability Score
Corilagin	Low	No	Yes	No	0,17
Geranin	Low	No	No	No	0,17
Astragalin	Low	No	No	No	0,17
Quercetin	High	No	No	Yes	0,55
Katekin	High	No	Yes	No	0,55
Hypophyllanthin	High	Yes	No	No	0,55

Parameter P-glikoprotein (*P-gp subtrate*) mempunyai fungsi penting yaitu diekspresikan di dalam epitel usus bersama dengan proses metabolisme usus, yaitu sebagai penghalang biokimia dari mukosa usus, bertanggung jawab untuk membatasi ketersediaan hayati dari beberapa obat oral. Hasil uji P-gp subtrate menunjukkan bahwa senyawa corilagin dan katekin tidak berpotensi sebagai P-gp subtrat. Sedangkan senyawa lainnya berpotensi sebagai P-gp subtrat. Menurut senyawa lainnya yang berpotensi sebagai P-gp subtrat maka berpotensi juga sebagai pengaktifan enzim atau protein. Hasil prediksi parameter distribusi obat meliputi BBB permeant (*Brain Blood Barrier*) menunjukkan bahwa senyawa Hypofilantin menunjukkan hasil "Yes" yang artinya senyawa tersebut dapat menembus sistem sawar darah otak, karena memiliki sifat lipofil (larut lemak) yang sama dengan sistem penyusun dari membran sawar darah otak. Senyawa yang baik untuk terapi seharusnya yang tidak dapat menembus sawar darah otak karena dalam proses distribusi akan lebih baik, hal ini tidak akan mempengaruhi sistem saraf pusat pada otak sehingga dapat menuju jaringan target dan cenderung mudah diekskresikan. *Blood Brain Barrier* adalah lapisan difusi esensial penting dimana bertindak sebagai penghalang dari sistem syaraf pusat (SSP) (Pires and Santos, 2018).

Hasil parameter metabolisme menunjukkan 5 senyawa meniran tidak membentuk subtrat enzim CYPIA2, karena karakteristik dari subtran enzim ini terdapat senyawa-senyawa planar, aromatis, poliaromatis, heterosiklis amida dan amina. Enzim ini berada pada retikulum endoplasma dan ekspresinya diinduksi oleh beberapa hidrokarbon aromatik polisiklis (PAH) dan bagian dari sitokrom P450, yaitu suatu enzim katalisasi oksidasi dengan berbagai macam obat eksogen dan karsinogen, memiliki senyawa endogen, serta hormon steroid dan amino neuroaktif (Niwa et al., 2018). Sehingga dapat diartikan bahwa dari 6 senyawa 1 diantaranya dapat di metabolisme dengan baik oleh enzim CYPIA2 yaitu quercetin.

Protox web server adalah laboraturium virtual untuk prediksi tokisisitas pada molekul kecil . Prediksi toksisitas senyawa merupakan bagian penting dari proses pengembangan desain obat. Perkiraan toksisitas komputasi tidak hanya lebih cepat dari penentuan dosis toksik pada hewan, tetapi juga dapat membantu mengurangi jumlah percobaan hewan. Dalam pelaksanaan uji toksisitas virtual, Protox web server memprediksi berbagai titik akhir toksisitas seperti toksisitas akut, hepatotoksisitas, sitotoksisitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, immunotoksisitas, hasil buruk pada jalur dan target toksisitas (Banerjee P et al., 2018). Berikut hasil prediksi toksisitas pada senyawa uji :

Tabel 5. Hasil Prediksi Toksisitas

Senyawa	LD50 (mg/kg)	Kelas Toksisitas

Sunitinib (control)	**500**	**4**
Corilagin	2260	5
Geranin	2500	5
Astragalin	5000	5
Quercetin	159	3
Katekin	10000	6
Hypofilantin	500	4

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas menggunakan protox web server didapat data hasil prediksi toksisitas seperti pada Tabel 5 yaitu diperoleh data sejumlah 1 senyawa terdapat pada kelas 6 (katekin), sejumlah 3 senyawa terdapat pada kelas 5 (corilagin, geranin, astragalin), sejumlah 1 senyawa pada kelas 4 (Hypofilantin), dan 1 senyawa pada kelas 3 (Quercetin). Pada *penjelasan Protox Web Server* prediksi toksisitas dijelaskan bahwa semakin kecil angka atau bilangan maka semakin toksik prediksi suatu senyawa, sebaliknya jika semakin besar angka atau bilangan maka semakin aman suatu senyawa tersebut (Banerjee P *et al*., 2018; Yang H *et al*., 2018).

Tabel 6. Toksisitas Target Organ

Senyawa	**Hepatotoksik**	**Karsinogen**	**Imunotoksisitas**	**Mutagen**	**Sitotoksitas**
Sunitinib	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Ya
Corilagin	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
Geranin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Astragalin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Quercetin	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Katekin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Hypofilantin	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak

Berdasarkan Tabel 6 diperoleh data bahwa sunitinib sebagai ligan pembanding memiliki toksisitas pada imun dan sitotoksik, quercetin memiliki toksisitas pada karsinogen dan mutagen, dan hypofilantin memiliki toksisitas pada hepar dan imun. Sedangkan ketiga senyawa alami lainnya yaitu geranin, astragalin, dan katekin tidak memiliki efek toksisitas pada target organ secara virtual sehingga dinyatakan lebih aman dibandingkan dengan sunitinib jika digunakan sebagai obat antikanker.

4. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini telah berhasil dilakukan uji in silico senyawa corilagin, geranin, katekin, astragalin, kuersetin, dan hypofilantin dalam tumbuhan meniran dengan protein target tirosin kinase sebagai penghambat perkembangan sel kanker. Dengan hasil simulasi molecular docking, senyawa geranin memiliki afinitas paling baik dibandingkan senyawa lainnya yaitu -9,4 kcal/mol sedangkan dibanding dengan nativ ligand-nya yaitu -8,3 atau dengan kata lain senyawa geranin yang berasal dari tumbuhan meniran (Phillanthus niruri L.) dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor target pada kanker. Hasil visualisasi docking juga menunjukkan beberapa ikatan berupa ikatan hydrogen conventional yang mendominasi dan beberapa ikatan hydropobic. Interaksi yang terjadi pada sisi aktif protein target tersebut, mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan dalam menembus dinding sel dengan kata lain senyawa tersebut dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan molekul reseptor target pada penyakit kanker namun tidak dapat digunakan sebagai obat oral.

Daftar Pustaka

[1]. Adriani., 2018. Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (Lunasia amara Blanco) sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan Molecular Docking. Jurnal Ilmiah Pena, 1(1), 6-11.

[2]. Alfisah, N. 2020. "Molecular docking Potensi Senyawa Aktif Bawang Merah (Allium ascalonicum) sebagai Antifungi dalam Menghambat Enzim Lanosterol 14-Alpha Demethylase dan Squalene Monooxygenase". Skripsi. UIN Alauddin Makassar.

[3]. Astuty, F. And Komari, N. (2022) Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B Dari Tanaman Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia (L.) Merr) Sebagai Inhibitor Enzim ukonnase.
[4]. Bagnyukova, T., Serebriiskii, Zhou, Y., HopperBorge, E. A., Golemis, E. A., Astsaturov, I. (2010). Chemotherapy and Signaling How can Targeted Therapies Supercharge Cytotoxic Agents?, Cancer Biology & Therapy, 10(9), 839-853.
[5]. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Res. 2018;46(W1):W257–63.
[6]. Carrington, C. (2015). Oral Targeted Therapy for Cancer, Australian Prescriber, 38(5), 171-176.
[7]. Chagas, C.M., Moss, S. And Alisaraie, L. (2018) 'Drug Metabolites And Their Effects On The Development Ot Adverse Reactions: Revisiting Lipinski's Kule Of rive. International Journal Of Pharmaceutics. Elsevier Https://Doi.Org/10.1016/J.Jpharm.2018.07.046.
[8]. Chelliah, D. A, (2008), Biological Activity Prediction of An Ethno Medicinal Plant Cinnamomum Camphora Through Bio-Informatics, Ethnobotanical Leaflets, pp. 181–190.
[9]. Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Gloriozova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V, (2014), Prediction of The Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using The Pass Online Web Resource, Chemistry of Heterocyclic Compounds, pp. 444–457.
[10]. Fitriah, A. 2017 "Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (Artocarpus Altilis) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (Era) Secara In Silico Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara". Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
[11]. Gupta A, AK Singh, R Kumar, R Ganguly, HK Rama, PK Pandey, G Sethi, A Bishayee & AK Pandey (2019). Corilagin in cancer: a critical evaluation of anticancer activities and molecular mechanisms. Molecules 24(18), 1-19.
[12]. Hariz, M, F. "Uji Sitotoksik, Toksisitas, dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin dan Oxyresveratrol Terhadap Reseptor BSel Lymphoma 2 (4AQ3) dan Vaskular Endotelia Growth Factor Reseptor-2 (2RLS) Sebagai Terapi Kanker Servic Secara In Silico". Skripsi, Universitas islam Negeri ferMaulana Malik Ibrahim Malang, 2019.
[13]. Huang, L., Fu, L. (2015). Mechanisms of Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, Acta Pharmacetica Sinica B, 5(5), 390-401.
[14]. J. Kalita, D. Chetia, and M. Rudrapal, “Molecular docking, drug-likeness studies and ADMET prediction of quinoline imines for antimalarial activity,” J. Med. Chem. Drug Des., vol. 2, no. 1, pp. 1-7, 2019. [16] R. S. Hunoor, B. R. Patil, D. S. Badiger, V. M. Chandrasekar, I. S. Muchchandi, and K. B. Gudasi, "Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes ofisatinyl-2-aminobenzoylhydrazone:synthesis, characterization and anticancer activity," Appl. Organometal. Chem. vol. 29, no. 2, pp. 101-108, 2014.
[15]. Kelutur, F.J., Mustarichiea, R., and Umar, A.K., 2020. Virtual screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (Gorgonia mariae) sebagai Antiasma. ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia, 16(2), 199-210.
[16]. Lipinska L, E Klewicka & M Sojka (2014). The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: a general review. Acta Sci Pol Technol Aliment 3(2), 89-99.
[17]. Lipinski, C. A., F. Lombardo, B. W. Dominy,S. Ali, J. A. Shilpi, L. Nahar, E. Tiralongo, dan P. J. Feeney. 2012. Experimental and dan S. D. Sarker. 2020. Antiviral-Potential Computational Approaches to Estimate of Garlic (Allium sativum) and Its Solubility and Permeability in Drug Organosulfur-Compounds: A Systematic Discovery and Development Settings. Update of Pre-Clinical and Clinical Data. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. Trens Food Sci Technol. Vol. 104: 2019- 64(1-3): 4-17.
[18]. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J., 2001. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Advanced Drug Reviews, 46, 3-26.
[19]. Moriguchi, I., Hirono, S., Nakagome, I., and Hirano, H., 1994. Comparison of Reliability of log P Values
[20]. Niva, T. Et 11. (2018) Effect Of Cytochrome P450 (Cyp) 2d6 Genetic Polymorphism On The Inhibitory Action Of Antidepressants On Cyp2d6-Mediated Dopamine Formation From P-Tyramine, J Pharm Pharm Sci (Www.Cspscanada.Org). Available At: Www.Cspscanada.Org.
[21]. Oktarina DR, Y Susilawati & E Halimah (2021). The potential of Phyllanthus genus plants as immunomodulatory and inflammatory. Indonesian Journal of Biological Pharmacy 1(2), 47-77.
[22]. Pires, P.C. And Santos, A.O. (2018) 'Nanosystems In Nose-To-Brain Drug Delivery: A Review Of Non-Clinical Brain Targeting Studies', Journal Of Controlled Release. Elsevier B.V., Pp. 89-100. Available At: Hitos:/Doi.Org/10.1016/J.Jconrel.2017.11.047.
[23]. Rastini, M, B, O., et al. 2019. "Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap

Kanker Payudara Secara In Silico." Jurnal Kimia. 13(2): h. 180-184.
[24]. Rayan, A., Raiyn, J., Falah, M. (2017). Nature is the Best Source of Anticancer Drugs: Indexing Natural Products for Their Anticancer Bioactivity, PloS ONE, 12(11),1-12.
[25]. Rodríguez, R., Nuñez, M., Medina, M., Talarico, T. L., Casas, I A., Chung, T. C., Dobrogosz, W. J., Axelsson, L., Lindgren, S. E., Dobrogosz, W. J.,Kerkeni, L., Ruano, P., Delgado, L. L., Picco, S., Villegas, L., Tonelli, F., Merlo, M.,.Masuelli, M., 1989. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. Intech, 32(tourism), 137-144.
[26]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and MortalityWorldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Ca Cancer J Clin. 2021; 71: 209-49
[27]. Syahputra G, Ambarsari L, Sumaryada T. 2014, Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. Jurnal Biofisika. 10(1) : 55-67.
[28]. Trott, O., & Olson, A. (2009). Software News and Update Autodock Vina: Improving the Speed and Accuary of Docking with a New Scoring Function, Eficient Optimization, and Multithreading. Journal of Computation Chemistry. 31(2): 455-46. Rodríguez, E., Arqués, J. L.
[29]. Wheeler DL, Yarden Y. (2015). Kinase Tirosin Reseptor: Keluarga dan Subfamili . New York, Amerika Serikat: Springer.
[30]. Yewale, C., Baradia, D., Vhora, I., Patil, S., Misra, A. (2013). Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Cancer: a Review of Trends and Strategies, Biomaterials, 34(34), 8690-8707.
[31]. Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., Piao, G. (2016). The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Product, Molecules, 21(5), 2-18.
[32]. Yusriani, M., 2019. Penapisan Senyawa Aktif Mahkota Dewa, Lidah Buaya, dan Pare sebagai Inhibitor Enzim.