

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN FENILPROPANOID PADA TUMBUHAN LENGKUAS (ALPINA GALANGAL (L.) WILLD.) SEBAGAI OBAT ANTIKANKER OTAK

Riska Prasetiawati*¹, Aristiyani Arnefia², Benny Permana³,
Novriyanti Lubis^{4*}

¹Departemen Kimia Farmasi Analisis Fakultas MIPA,
Universitas, Garut 1, Indonesia

²Prodi S1 Farmasi, Universitas Garut; Jl Jati No 42 B, telp
(0262) 540007 Tarogong kaler Garut 44151

³Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10,
Bandung 40132

e-mail: *⁴novriyantilubis@uniga.ac.id

Article Info

Article history:

Submission Oktober 2021

Accepted Mei 2022

Publish Mei 2022

Kanker otak adalah tumor otak ganas yang dapat tumbuh dan menyebar dengan cepat mengalahkan sel-sel normal untuk mengambil tempat, darah, dan nutrisi sel-sel tersebut. Lengkuas merupakan salah satu tumbuhan khas Indonesia yang senyawanya telah diteliti menunjukkan aktivitas sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang menjadi cikal bakal aktivitas antikanker. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mendapatkan kandidat senyawa baru sebagai antikanker otak yang berasal dari senyawa turunan fenilpropanoid sehingga dapat menjadi alternatif sumber bahan baku obat melalui metode penambatan molekul. Semua turunan senyawa fenilpropanoid ditambatkan pada reseptor target menggunakan program AutoDock Tools. Validasi metode telah dilakukan dengan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang diperoleh 0,804Å. Analisis hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa galanganol C dapat diprediksi memiliki interaksi yang paling baik dengan nilai ikatan energi sebesar -12,69 kkal/mol daripada obat pembanding temozolomid sebesar -5,90 kkal/mol. Untuk uji preADME sawar darah otak sebesar 3,10; sel Caco-2 sebesar 21,20 nm/sec; HIA sebesar 87,27%; dan ikatan protein plasma sebesar 85,13%. Senyawa ini pun memenuhi aturan 5 Lipinski serta tidak bersifat mutagen maupun karsinogen.

Kata kunci— Kanker Otak, Penambatan Molekul, Senyawa Turunan Fenilpropanoid

Ucapan terima kasih:

Abstract

Brain cancer is a malignant tumour can grow and spread aggressively, overpowering healthy cells by taking their position, [blood](#), and [nutrients](#). Galangal is one of the typical Indonesian plants whose compounds have been studied showing activity as anti-inflammatory and antioxidant which became pioneer of anticancer activity. The purpose of this study is to obtain candidates for new compounds as brain anticancer from phenylpropanoid derivatives so that it can be an alternative source of medicinal materials through molecular docking method. All phenylpropanoid derivatives were docked to the target receptor by using the AutoDock Tools program. Validation of method did gave the value of Root Mean Square Deviation (RMSD) is 0,804Å. Analysis of the molecular docking result showed that galanganol C compound can be predicted to have the most well interaction with an energy bond value of -12,69 kcal/mol than the temozolomide comparator drug of -5,90 kcal/mol. PreADME test were

blood brain barrier of 3,10; Caco-2 cell of 21,20 nm/sec; HIA of 87,27%; and protein plasma binding of 85,13%. This compound fullfilling the value lipinski rule of five, and not mutagenic or carsinogenic.

Keyword – *Brain cancer, molecular docking, derivative phenylpropanoid compound*

DOI : <http://dx.doi.org/10.30591/pjif.v11i2.2919>

©2020Politeknik Harapan Bersama Tegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal

Gedung A Lt.3. Kampus 1

Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122

Telp. (0283) 352000

E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN: 2089-5313

e-ISSN: 2549-5062

A. Pendahuluan

Kanker adalah istilah umum untuk satu kelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma. Salah satu ciri khas kanker adalah munculnya sel abnormal yang tumbuh secara cepat melampaui batas normalnya kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan menyebar ke organ lain yang merupakan proses metastasis. Metastasis adalah penyebab utama kematian akibat kanker [1].

Kanker terutama berasal dari kerusakan atau mutasi dari protoonkogen yang dikode untuk protein yang terlibat dalam induksi proliferasi dan diferensiasi sel dan tumor supresor gen yang dikode untuk protein yang menghasilkan sinyal penghambatan pertumbuhan sel dan merangsang apoptosis [2].

Lebih dari 30% penyakit kanker dapat dicegah dengan cara mengubah faktor risiko perilaku dan pola makan penyebab penyakit kanker. Kanker yang diketahui sejak dini memiliki kemungkinan untuk mendapatkan penanganan lebih baik. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya pencegahan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dalam mengenali gejala dan risiko penyakit kanker sehingga dapat menentukan langkah-langkah pencegahan dan deteksi dini yang tepat [3].

Untuk senyawa antikanker setidaknya senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Beberapa senyawa turunan fenilpropanoid yang diisolasi dari ekstrak air-aseton termasuk galanganol, galanganol B, galanganol C, 1'S-1'-Acetoxychavicol acetate (ACA), 1'S-1'-Acetoxyeugenol acetate, trans-p-Hydroxycinnamaldehyde, trans-p-Coumaryl alcohol, dan trans-p-Coumaryl diacetate menunjukkan aktivitas inflamasi [4].

Sedangkan ekstrak dari tumbuhan lengkuas (*Alpinia galanga* (L.) Willd.) ini, menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan dalam banyak uji *in vitro*. Ekstrak etanolnya mengandung konsentrasi total fenolik tertinggi. Antioksidan utama yang terkandung didalam ekstrak etanol adalah senyawa

1'S-1'-Acetoxychavicol acetate (ACA), katekin, dan tiga zat yang tidak diketahui. [5]

Berdasarkan uraian di atas, senyawa fenilpropanoid mempunyai aktivitas yang

bervariasi salah satunya adalah sebagai antikanker. Untuk mendapatkan senyawa yang diperkirakan memiliki aktivitas antikanker otak maka dilakukan proses penambatan molekul senyawa turunan fenilpropanoid terhadap reseptor kanker otak.

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mendapatkan kandidat senyawa baru sebagai antikanker otak yang berasal dari senyawa turunan fenilpropanoid. Manfaat penelitian ini yaitu dapat menjadi alternatif sumber bahan baku obat yang dapat memberikan manfaat bagi masyarakat, serta dapat dimanfaatkan untuk penelitian selanjutnya yang lebih baik.

B. Metode

Penelitian dilakukan menggunakan metode *in silico* yaitu penambatan molekul untuk memprediksi aktivitas senyawa turunan fenilpropanoid pada tanaman *Alpinia galanga* (L.) Willd. terhadap reseptor kanker otak sebagai reseptor target yaitu PFKFB3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3) kode : 2AXN yang diunduh dari Protein Data Bank dan disimpan dalam format .pdb.

Tahap pertama dilakukan validasi untuk mengetahui nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) (<) 2 dengan cara memisahkan ligan alami dengan reseptornya kemudian ditambahkan kembali menggunakan program AutoDock Tools. Apabila nilai RMSD sudah masuk (<) 2 maka sudah bisa dikatakan tervalidasi, sehingga metode tersebut dapat digunakan.

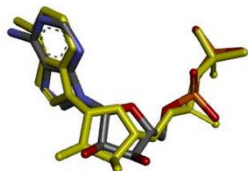
Pada preparasi ligan uji, dibuat struktur 2-dimensi (2D) obat kanker otak dan senyawa turunan fenilpropanoid untuk selanjutnya ditambahkan pada reseptor target. Selanjutnya proses *docking* yaitu dengan menambatkan ligan uji terhadap reseptor dengan melihat parameter berupa nilai ikatan energi terendah (best docking), dan residu asam amino melalui ikatan hidrogen.

Tahap selanjutnya seluruh senyawa turunan fenilpropanoid beserta senyawa pembanding berupa obat kanker pada umumnya dilakukan uji pre ADME dan uji toksisitas. Tahap terakhir melakukan analisis untuk menentukan senyawa terbaik untuk antikanker otak.

C. Hasil dan Pembahasan

Struktur tiga dimensi PFKFB3 diunduh dari situs PDB dengan kode 2AXN. Sebelum dilakukan penambatan molekul dengan

senyawa uji, terlebih dahulu dilakukan validasi dengan cara memisahkan ligan alami dari reseptornya dengan Discovery Studio Visualizer kemudian ditambahkan kembali menggunakan AutoDock Tools untuk mendapatkan nilai RMSD.



Gambar 1. Visualisasi tumpang tindih ligan alami 2AXN (Merah-Abu-Biru) dengan ligan hasil *redocking* (kuning)

Tabel 1. *Grid Box*, RMSD, Nilai Ikatan Energi, Ligan Alami, dan Temozolomid

Kode PDB	<i>Grid Box</i>	R M S D	Ikatan	Ikatan
			Energi Temozolomid (kkal/mol)	Energi Ligan Alami (kkal/mol)
2AXN	X : -9,824 Y : 47,857 Z : 8,679	0,804 Å	-5,90	-16,13

Nilai RMSD yang diperoleh dari reseptor dengan kode 2AXN adalah 0,804Å. Metode docking dikatakan valid jika memiliki RMSD (<) 2Å. RMSD (Root Mean Square Deviation) adalah parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan tersebut diukur berdasarkan perbedaan jarak atom sejenis. Nilai RMSD yang semakin kecil menunjukkan posisi ligan hasil redocking yang makin mendekati posisi ligan hasil kristalografi [5].

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa turunan fenilpropanoid pada tumbuhan lengkuas (*Alpinia galanga* (L.) Willd.). Struktur tiga dimensi ligan diunduh dari situs Pubchem dan beberapa senyawa dibuat secara manual menggunakan MarvinSketch kemudian disimpan dalam format PDB untuk dapat ditambahkan pada reseptor target.

Penambatan molekuler pada senyawa uji dilakukan dengan cara yang sama dengan proses validasi dengan menggunakan

penentuan ukuran *grid box* dan parameternya, kemudian kalkulasi autogrid akan menghasilkan parameter *mapping*. Tiap ligan dilihat berdasarkan keberadaan atom-atomnya. Setelah itu akan dihasilkan map aromatis (A), karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), nitrogen aromatis (NA), oksigen aromatis (OA), belerang (S), klor (Cl), bromium (Br), tergantung dari jenis ligan yang akan digunakan. Selain itu, ada juga map elektrostatik (e) dan desolvasi (d). Semua jenis berkas pemetaan (*mapping*) memiliki keluaran berkas .map. Selain *mapping*, *grid* juga menghasilkan keluaran berkas .glg [6].

Sebelum dilakukan penambatan, terlebih dahulu dipersiapkan parameter-parameter yang dibutuhkan untuk melakukan penambatan yaitu parameter *grid* (*Grid Parameter File*) dan parameter penambatan (*Docking Parameter File*). Pengaturan *grid* meliputi penentuan koordinat dan volume.

Koordinat yang digunakan dalam penambatan molekul yakni dengan pusat koordinat (X, Y, Z) berurut-turut, yaitu -9,824; 47,857; dan 8,679. Volume *grid* penambatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 40 x 40 x 40Å dengan spacing 0.375. Pada parameter penambatan, dilakukan perubahan pada Number of GA Runs menjadi 100. Setiap Number of GA Runs digunakan Maximum Number of Evaluation Medium, yaitu 2.500.000.

Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas senyawa uji terhadap reseptor adalah nilai ΔG (ikatan energi), (KI) konstanta inhibisi, dan residu asam amino melalui ikatan hidrogen. Afinitas senyawa uji terhadap reseptor ditentukan oleh nilai ikatan energi dan konstanta inhibisi. Semakin negatif nilai ikatan energi dan semakin kecil nilai konstanta inhibisi menunjukkan afinitas ligan yang semakin tinggi [7]. Selain itu juga, diamati hasil visualisasi penambatan serta interaksi yang terjadi.

Berdasarkan hasil penambatan antara senyawa uji dengan reseptor target, diperoleh konformasi senyawa uji dengan energi terendah. Ikatan energi merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai ikatan energi, maka afinitas antara reseptor dengan senyawa uji semakin tinggi. Begitu pula sebaliknya, jika semakin besar nilai ikatan energi maka afinitas antara senyawa uji dengan reseptor

semakin rendah ^[8].

Semakin rendahnya nilai ikatan energi yang dilepaskan saat interaksi senyawa dan reseptor maka ikatan kompleks senyawa dengan reseptor akan semakin kuat karena terjadi kestabilan dan kekuatan interaksi non-kovalen pada senyawa dengan reseptor, sehingga akan mudah masuk ke dalam sel dan mengganggu replikasi DNA atau proses metabolisme, akibatnya sel akan mati ^[9].

Sifat fisikokimia senyawa turunan fenilpropanoid berdasarkan aturan 5 Lipinski menunjukkan hampir semua senyawa memenuhi aturan 5 Lipinski kecuali senyawa galanganones A, galanganones B, dan galanganones C. Sehingga dapat diprediksi bahwa ke-26 senyawa uji termasuk obat pembanding temozolomid memiliki absorpsi yang baik untuk digunakan sebagai sediaan oral.

Tabel 2. Sifat Fisikokimia Senyawa Turunan Fenilpropanoid Berdasarkan Aturan 5 Lipinski

No	Senyawa Uji	Ikatan Hidrogen		Bobot Molekul (g/mol)	Log P	Molar Refractivity
		Donor	Asceptor			
1.	1'S-1'-Acetoxyc havicol acetate (ACA)	0	4	234	2,40	62,45
2.	1'S-1'-Hydroxy chavicol acetate	1	3	192	1,83	52,91
3.	1'S-1'-Acetoxye ugenol acetate	0	5	264	2,41	69,00
4.	1'S-1'-Ethoxy chavicol acetate	0	3	220	2,88	62,31
5.	Chavicol <i>beta</i> -D-glucopyranoside	4	6	296	-0,41	74,74
6.	Methyleugenol	0	2	178	2,43	53,45
7.	<i>trans-p</i> -Hydroxy cinnamaldehyde	1	2	148	1,60	43,20

8.	<i>trans-p</i> -Hydroxy cinnamic acid	2	3	164	1,49	44,78
9.	<i>trans-p</i> -Hydroxy cinnamaldehyde acetate	0	3	190	1,82	52,85
10.	<i>p</i> -Hydroxy cinnamyl acetate	1	3	192	1,97	55,77
11.	<i>trans-p</i> -Coumaryl alcohol	2	2	150	1,39	44,23
12.	<i>trans-p</i> -Coumaric acid	2	3	164	1,49	44,50
13.	<i>trans-p</i> -Coumaric diacetate	0	4	234	2,19	63,42
14.	(<i>E</i>)-4-Acetoxy cinnamyl ethyl ether	0	3	220	2,66	63,28
15.	(<i>E</i>)-4-Acetoxy cinnamyl alcohol	1	3	192	1,62	53,87
16.	<i>trans</i> -3,4-dimethoxycinnamyl alcohol	1	3	194	1,71	55,67
17.	2-propenal, 3-[4-(acetyloxy)-3-methoxyphenyl]	0	4	220	1,83	59,40
18.	1-(4-hydroxyphenyl)-1-propane [di-(<i>p</i> -hydroxy-	1	2	150	1,98	42,73
19.	<i>cis</i> -styryl)] methane	2	2	252	4,21	78,89
20.	[di-(<i>p</i> -acetoxy- <i>cis</i> -styryl)] methane	0	4	336	4,65	98,19
21.	4,	0	5	366	4,28	104,3

	4'[(2E,2'E)-bis(prop-2-ene)-1,1'-oxy]-diphenyl-7,7'-diacetate					9
22.	Galanganal	2	3	280	3,78	83,91
23.	Galanganol A	4	4	300	2,84	85,40
24.	Galanganol B	4	4	300	2,84	85,40
25.	Galanganol C	4	5	432	4,33	123,22
26.	Galanganones A	4	6	516	7,46	150,26
27.	Galanganones B	4	6	560	8,97	165,88
28.	Galanganones C	3	5	502	7,73	148,65

Kelarutan dan permeabilitas senyawa melalui membran biologis merupakan salah satu pertimbangan penting dalam pengembangan obat. Prediksi permeabilitas tersebut perlu dilakukan untuk mencegah kegagalan pengembangan obat yang disebabkan oleh rendahnya absorpsi atau permeasi kandidat obat yang akan disintesis [10].

Menurut aturan 5 Lipinski, dalam pengembangan obat dan penemuan kandidat obat yang penggunaannya secara oral, harus memenuhi lima syarat yang dikenal dengan "rule of five" yaitu suatu kandidat obat yang memiliki berat molekul tidak lebih dari 500, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, log P tidak lebih dari 5, dan molar refractivity antara 40-130 [11].

Analisis senyawa uji yang telah ditambatkan dengan reseptor target dilihat melalui skor penambatan dan melalui visualisasi dengan melihat residu asam amino dan jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk dari hasil interaksi dengan masing-masing senyawa uji dan reseptor target. Skor berupa nilai ikatan energi dan konstanta inhibisi, dapat dilihat pada berkas .dlg yang merupakan keluaran berkas pada hasil AutoDock.

Semakin rendah nilai ikatan energi menunjukkan semakin stabilnya ikatan antara ligan dan reseptor target. Sedangkan, semakin

rendah nilai konstanta inhibisi, maka penghambatan yang ditunjukkan oleh ligan terhadap aktivitas reseptor target semakin efektif.

Analisis secara visual dilakukan dengan membandingkan interaksi antara senyawa uji dengan residu asam amino dan ikatan hidrogen pada reseptor target. Dari 28 senyawa uji yang ditambatkan, belum ada nilai ikatan energi yang lebih rendah dari ligan alami. Namun, 27 senyawa diantaranya memiliki nilai ikatan energi yang lebih rendah dari obat pembanding dalam hal ini digunakan obat temozolomid. Hanya satu senyawa uji yang memiliki nilai ikatan energi lebih tinggi dari temozolomid, yaitu senyawa methyleugenol yang memiliki nilai -5,73 kkal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 62880 nM, sedangkan nilai ikatan energi untuk temozolomid sebesar -5,90 kkal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 14360 nM. Namun dari keseluruhan senyawa, diambil satu senyawa yang memiliki nilai ikatan energi paling rendah dan nilai konstanta inhibisi paling kecil, yaitu galanganol C dengan nilai sebesar -12,69 kkal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 0,92 nM. Meskipun memiliki nilai ikatan energi dan konstanta inhibisi yang lebih tinggi dan lebih besar dari ligan alami, tetapi masih lebih rendah dan lebih kecil dari temozolomid yang berarti bahwa senyawa tersebut mempunyai interaksi yang lebih baik dari temozolomid dan merupakan senyawa uji terbaik pada penelitian ini.

Tabel 3. Nilai Ikatan Energi dari Ligan Alami dan Senyawa Uji

No	Ligan/Senyawa	Ikatan Energi (ΔG)	Jumlah Ikatan Hidrogen	Residu Asam Amino	KI (nM)
1.	Ligan Alami	-	6	TYR49, GLY46, ALA44, THR48, TYR424, ARG45, VAL217, ASP216, LYS168, SER152, ARG45, VAL153, VAL214	151x10 ⁻³
2.	Temozolomid	-5,90	7	SER152, ARG45, VAL153, VAL214	14360
3.	1'S-1'	-8,72	3	ARG45,	405

4.	Acetox ychavico l acetate (ACA) 1'S-1'- Hydrox ychavico l acetate 1'S-1'- Acetox yeugen ol acetate 1'S- 1'Etho xy chavivo l acetate Chavico l <i>beta</i> - D- glucop yranosi de	-8,53	3	LYS47, GLY46 ARG45, LYS47, LYS168	558				
5.	yeugen ol acetate 1'S- 1'Etho xy chavivo l acetate Chavico l <i>beta</i> - D- glucop yranosi de	-6,80	3	ASN163, ASP216, VAL217	4070				
6.	xy chavivo l acetate Chavico l <i>beta</i> - D- glucop yranosi de	-8,49	3	ARG45, LYS47, GLY46	598				
7.	ol <i>beta</i> - D- glucop yranosi de	-7,61	3	ASN163, ALA423, GLU166	2660				
8.	Methyl eugenol <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna mic acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde acetate <i>p</i> - Hydrox ycinna myl acetate <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-5,73	1	LYS168	6288 0				
9.	<i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna mic acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde acetate <i>p</i> - Hydrox ycinna myl acetate <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-6,42	2	ARG45, LYS47	1952 0				
10.	<i>p</i> - Hydrox ycinna mic acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde acetate <i>p</i> - Hydrox ycinna myl acetate <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-9,37	3	ARG45, ALA44, LYS47	134				
11.	<i>p</i> - Hydrox ycinna maldeh yde acetate <i>p</i> - Hydrox ycinna myl acetate <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-8,19	5	ARG45, ALA44, GLY46, THR48, ASN163	995				
12.	<i>p</i> - Hydrox ycinna myl acetate <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-7,43	3	ARG45, GLY46, THR48	3600				
13.	<i>p</i> - Couma ryl alcohol <i>trans</i> - <i>p</i> -	-6,50	3	ARG45, LYS47, GLY46	149				
14.	<i>trans</i> - <i>p</i> -	-9,31	2	ARG45, LYS47	1714 0				
15.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-8,72	5	ARG45, GLY46, LYS47, THR48, ASN163	405				
16.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-8,44	3	ARG45, LYS47, GLY46	646				
17.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-8,37	4	ARG45, LYS47, GLY46, ASN163	737				
18.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-7,05	3	ARG45, LYS47, GLY46	6850				
19.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-7,32	4	ASN163, LYS47, GLY46, THR48	4310				
20.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-6,21	3	ARG45, LYS47, ALA44	2808 0				
21.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-9,20	3	LYS168, THR48, VAL217	179				
22.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-	4	ARG45, LYS47, GLY46, SER152	0,95				
23.	Couma ric acid <i>trans</i> - <i>p</i> - Couma ryl diacetat e (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl ethyl ether (<i>E</i>)-4- Acetox y cinnam yl alcohol <i>trans</i> - 3,4- dimeth oxycin namyl alcohol 2- propen al, 3- [4- (acetyl oxy)-3- methox ypheny l] 1-(4- hydrox ypheny l)-1- propan one [di-(<i>p</i> - hydrox y- <i>cis</i> - styryl)] methan e [di- <i>p</i> - acetoxy - <i>cis</i> - styryl)] methan e 4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)- bis(pro p-2- ene)- 1,1'-	-	3	ARG45, GLY46, VAL217	0,99				

	oxy]- diphen yl-7,7'- diacetat e				
24	Galanganal	- 10,04	2	THR48, VAL217 ALA44,	43
25	Galanganol A	- 10,15	4	LYS168, ASN163, VAL217 LYS168,	36
26	Galanganol B	- 10,19	4	ASN163, THR48, VAL217 LYS168,	33
27	Galanganol C	- 12,69	3	ALA44, VAL217 LYS47,	0,92
28	Galanganones A	- 12,57	3	THR48, VAL217	0,99
29	Galanganones B	- 10,07	1	ASN163	41
30	Galanganones C	- 11,87	-	-	1,98

Berdasarkan data yang telah dihasilkan, terdapat interaksi antara ligan alami dengan residu asam amino yang melalui ikatan hidrogen sebanyak 6 ikatan, untuk temozolomid sebanyak 7 ikatan, dan untuk senyawa uji terbaik sebanyak 3 ikatan. Dimana ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif seperti O, N, F [12].

Hasil penambatan temozolomid menunjukkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino VAL217, ASP216, LYS168, SER152, ARG45, VAL153, dan VAL214 sedangkan untuk hasil penambatan senyawa uji galanganol C menunjukkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino LYS168, ALA44, dan VAL217. Dari 7 residu asam amino yang berinteraksi pada temozolomid, ada 2 asam amino yang juga berinteraksi dengan galanganol C, yaitu VAL217 dan LYS168.

Meskipun terdapat perbedaan jenis residu asam amino yang berikatan dengan temozolomid, namun terdapat satu ikatan hidrogen yang terbentuk antara lain LYS168, dimana residu asam amino LYS168 dan ARG45 merupakan residu asam amino penting pada temozolomid yang mempunyai

aktivitas sebagai antikanker otak [13].

Pengujian profil farmakokinetik (absorpsi dan distribusi) serta toksisitas senyawa turunan fenilpropanoid sebagai obat antikanker. Prediksi parameter absorpsi dan distribusi serta toksisitas menggunakan perangkat lunak PreADMET yang dapat diakses melalui situs <http://preadmet.bmdrc.org/>. Struktur kimia dari senyawa digambar atau diunggah dalam format .mol yang menggunakan perangkat lunak ChemDoodle lalu submit kemudian program secara otomatis menghitung dan menampilkan nilai prediksi dari parameter-parameter yang tersedia.

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu permeabilitas sel Caco-2 (Human colon adenocarcinoma), HIA (Human Intestinal Absorption) sebagai parameter absorpsi di usus dan BBB (Blood Brain Blood) sebagai parameter absorpsi pada otak serta *Plasma Protein Binding* sebagai parameter distribusi. Setelah itu dilanjutkan prediksi toksisitas pada situs yang sama dengan parameter mutagen dan karsinogen.

Pengujian absorpsi menunjukkan bahwa semua senyawa turunan fenilpropanoid pada tumbuhan lengkuas (*Alpinia galanga* (L.) Willd.) memiliki profil absorpsi yang baik pada usus dan hampir semua senyawa memiliki kemampuan permeabilitas sel Caco-2 menengah kecuali terdapat satu senyawa yaitu chavicol beta-D-glucopyranoside memiliki kemampuan permeabilitas sel Caco-2 yang rendah sedangkan untuk parameter HIA, keseluruhan senyawa sangat baik diabsorpsi di usus.

Tabel 4. Uji PreADME (Absorpsi dan Distribusi) Senyawa Turunan Fenilpropanoid dan Obat Perbandingan

No.	Ligan	Absorpsi			Distribusi
		Blood Brain Barrier	Caco-2 cell (nm sec ⁻¹)	HIA (%)	Protein Plasma Binding (%)
1.	Temozolomid	0,12 ^b	20,07 ^b	64,65 ^b	58,35 ^b
2.	1'S-1'-Acetoxychavicol acetate	0,018 ^c	44,24 ^b	98,24 ^a	74,94 ^b

26.	Galanganol C	3,10 ^a	21,20 ^b	87,27 ^a	85,13 ^b
27.	Galanganones A	6,99 ^a	23,00 ^b	92,59 ^a	100 ^a
28.	Galanganones B	8,54 ^a	25,67 ^b	93,31 ^a	100 ^a
29.	Galanganones C	8,84 ^a	29,99 ^b	94,69 ^a	100 ^a

Pengujian absorpsi pada sawar darah otak, terdapat senyawa yang memiliki absorpsi tinggi yaitu 1'S-1'-Hydroxychavicol acetate; galanganol; galanganol C; [di-(p-hydroxy-cis-styryl)] methane; galanganones A; galanganones B; dan galanganones C, senyawa yang memiliki absorpsi sedang yaitu galanganol A; trans-p-Hydroxycinnamaldehyde; p-Hydroxycinnamyl acetate; methyleugenol; 4,4'[(2E,2'E)-bis(prop-2-ene)-1,1'-oxy]-diphenyl-7,7'-diacetate; galanganol B; trans-p-Coumaric acid; trans-p-Coumaryl alcohol; trans-p-Coumaric diacetate; 1-(4-hydroxyphenyl)-1-propane; trans-3,4-dimethoxycinnamyl alcohol; dan trans-p-Hydroxycinnamic acid, sedangkan untuk senyawa yang memiliki absorpsi rendah pada sawar darah otak yaitu [di-(p-acetoxy-cis-styryl)] methane; (E)-4-Acetoxy cinnamyl ethyl ether; 1'S-1'-Acetoxychavicol acetate (ACA); 2-propenal,3-[4-(acetyloxy)-3-methoxyphenyl]; 1'S-1'-Ethoxy chavicol acetate; trans-p-Hydroxycinnamaldehyde acetate; chavicol beta-D-glucopyranoside; dan (E)-4-Acetoxy-cinnamyl alcohol.

Profil distribusi berdasarkan keterikatan pada protein plasma menunjukkan senyawa 1'S-1'-Hydroxychavicol acetate; [di-(p-acetoxy-cis-styryl)] methane; methyleugenol; [di-(p-hydroxy-cis-styryl)] methane; galanganol; galanganones A; 4,4'[(2E,2'E)-bis(prop-2-ene)-1,1'-oxy]-diphenyl-7,7'-diacetate; galanganones B; dan galanganones C terikat kuat pada protein plasma sehingga diprediksi memiliki kemampuan terdistribusi yang kurang baik dalam tubuh.

Prediksi absorpsi obat dikaji berdasarkan kemampuan obat terabsorpsi pada usus (HIA) dan kemampuan permeabilitas pada sel Caco-2. Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenokarsinoma

kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Sedangkan HIA merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio ekskresi melalui urin, empedu, dan feses [10].

Parameter distribusi yang diprediksi berdasarkan keterikatan pada protein plasma. Pada umumnya hanya obat dalam bentuk yang tidak terikat yang dapat berdifusi menembus membran sel dan berinteraksi dengan target farmakologi reseptor [10].

Pengujian toksisitas dilihat dari parameter mutagenik dan karsinogenik. Perbandingan hasil toksisitas antara temozolomid dan galanganol C, yaitu jika temozolomid bersifat mutagen dan karsinogen sedangkan untuk galanganol C tidak memiliki sifat mutagen maupun karsinogen. Hal ini dapat menjadi bahan pertimbangan untuk senyawa galanganol C dapat digunakan sebagai alternatif obat untuk antikanker.

Tabel 5. Uji Toksisitas Senyawa Turunan Fenilpropanoid dan Obat Perbandingan

No.	Ligan	Muta-genik	Karsino-genik
1.	Temozolomid	Mutagen	Positif
2.	1'S-1'-Acetoxychavicol acetate (ACA)	Mutagen	Positif
3.	1'S-1'-Hydroxychavicol acetate	Mutagen	Positif
4.	1'S-1'-Acetoxyeugenol acetate	Mutagen	Positif
5.	1'S-1'-Ethoxy chavicol acetate	Mutagen	Negatif
6.	Chavicol beta-D-glucopyranoside	Mutagen	Negatif
7.	Methyleugenol	Mutagen	Positif
8.	trans-p-Hydroxycinnamaldehyde	Mutagen	Negatif
9.	trans-p-Hydroxycinnamic acid	Mutagen	Positif
10.	trans-p-Hydroxycinnamaldehyde acetate	Mutagen	Positif

11.	<i>p</i> -Hydroxycinnamyl acetate	Mutagen	Negatif
12.	<i>trans-p</i> -Coumaryl alcohol	Mutagen	Negatif
13.	<i>trans-p</i> -Coumaric acid	Mutagen	Positif
14.	<i>trans-p</i> -Coumaric diacetate	Mutagen	Negatif
15.	(<i>E</i>)-4-Acetoxy cinnamyl ethyl ether	Mutagen	Negatif
16.	(<i>E</i>)-4-Acetoxy cinnamyl alcohol	Mutagen	Negatif
17.	<i>trans</i> -3,4-dimethoxycinnamyl alcohol	Mutagen	Negatif
18.	2-propenal, 3-[4-(acetyloxy)-3-methoxyphenyl]	Mutagen	Positif
19.	1-(4-hydroxyphenyl)-propane	Mutagen	Negatif
20.	[di-(<i>p</i> -hydroxycis-styryl)]methane	Mutagen	Negatif
21.	[di-(<i>p</i> -acetoxycis-styryl)]methane	Mutagen	Positif
22.	4, 4'[(2 <i>E</i> , 2' <i>E</i>)-bis(prop-2-ene)-1,1'-oxy]-diphenyl-7,7'-diacetate	Mutagen	Negatif
23.	Galanganal	Non-mutagen	Negatif
24.	Galanganol A	Non-mutagen	Negatif
25.	Galanganol B	Non-mutagen	Negatif
26.	Galanganol C	Non-mutagen	Negatif
27.	Galanganones A	Non-mutagen	Positif
28.	Galanganones B	Non-mutagen	Positif

D. Simpulan

Berdasarkan penelitian *in silico* yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa dari ke-28 senyawa turunan fenilpropanoid yang berasal dari tumbuhan lengkuas (*Alpinia*

galanga (L.) Willd.), diambil satu senyawa turunan uji yang terbaik yaitu galanganol C yang memiliki nilai ikatan energi sebesar -12,69 kkal/mol dan konstanta inhibisi sebesar 0,92 nM yang lebih rendah dan lebih kecil dari temozolomid yang merupakan obat pembanding serta tidak bersifat mutagen ataupun karsinogen. Sehingga senyawa galanganol C dapat dijadikan alternatif pada pengobatan antikanker otak dengan keterikatan pada reseptor PFKFB3 yang lebih baik.

Pustaka

- [1] WHO. (2019) World Health Organization | Cancer.
- [2] C. A. Wijaya and M. Muchtaridi. (2015). Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi, *Farmaka*, 15(1).
- [3] Pusat Data dan Informasi Kementerian, "Situasi Penyakit Kanker. (2015). *J. Chem. Inf. Model.*, 53(9).
- [4] T. Morikawa, S. Ando, H. Matsuda, S. Kataoka, O. Muraoka, and M. Yoshikawa. (2005). Inhibitors of nitric oxide production from the rhizomes of *Alpinia galanga*: Structures of new 8-9' linked neolignans and sesqueneolignan. *Chem. Pharm. Bull.* 53(6). 625–30
- [5] M. Kontoyianni, L. M. McClellan, and G. S. Sokol. (2004). Evaluation of Docking Performance: Comparative Data on Docking Algorithms. *J. Med. Chem.* 47(3)
- [6] M. Simanjuntak. (2012). Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks α -Glukosidase Dengan Sulokrin Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks α -Glukosidase Dengan Sulokrin. *Fak. Mat. dan Ilmu Pengetah. Alam Farm.*, *Progr. Stud. Farm. Univ. Indones.* 799–12
- [7] R. Kim and J. Skolnick. (2008). Assessment of programs for ligand binding affinity prediction. *J. Comput. Chem.* 29(8). 558–65
- [8] K. E. Saputri, N. Fakhmi, E. Kusumaningtyas, D. Priyatama, and B. Santoso. (2016). DOCKING MOLEKULAR POTENSI ANTI DIABETES MELITUS TIPE 2 TURUNAN ZERUMBON SEBAGAI INHIBITOR ALDOSA REDUKTASE DENGAN AUTODOCK-VINA. *Chim. Nat. Acta.* 4(1).
- [9] R. Mardianingrum, T. Herlina, and U. Supratman. (2015). ISOLASI DAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA 6,7-

DIHIDRO-17-HIDROKSIERISOTRIN
DARI DAUN DADAP BELENDUNG
(*Erythrina poeppigiana*) TERHADAP
AKTIVITAS SITOTOKSIK ANTIKANKER
PAYUDARA MCF-7. *Chim. Nat. Acta*, vol.
3(3).92

- [10] Nursamsiar, A. T. Toding, and A. Awaluddin. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon Dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*. 13(1). 99-100
- [11] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64(1). 3-26.
- [12] R. Ruswanto. (2015). MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA). *J. Kesehat. Bakti Tunas Husada J. Ilmu-ilmu Keperawatan, Anal. Kesehat. dan Farm.* 13(1).135–141, doi: 10.36465/jkbth.v13i1.25.
- [13] T. Wang, A. J. Pickard, and J. M. Gallo. (2016). Histone methylation by temozolomide; A classic DNA methylating anticancer drug. *Anticancer Res.* 36(7). 289-300.

Profil Penulis