

# Skrining Senyawa Aloesin Pada Lidah Buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) sebagai Antikanker Prostat Secara *In Silico*

Ni Luh Putu Cintya Pramesti<sup>1</sup>, Ni Putu Linda Laksmiani<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
*cintyapramesti42@gmail.com*

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,  
*laksmi@unud.ac.id*

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**— Kanker prostat merupakan tumor ganas yang menempati urutan kelima jumlah penderita terbanyak pada pria di Indonesia. Salah satu penyebab terjadinya kanker prostat yaitu adanya ekspresi berlebih dari reseptor androgen yang meregulasi proliferasi sel kanker prostat pada kelenjar prostat. Tumbuhan lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) diduga memiliki aktivitas sebagai antikanker. Salah satu senyawa yang terdapat di dalam tumbuhan lidah buaya dalam jumlah besar adalah aloesin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi senyawa aloesin dari lidah buaya sebagai antikanker prostat terhadap reseptor androgen menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Pengujian dilakukan dalam beberapa tahapan meliputi penyiapan *database* struktur 3D senyawa aloesin (CID: 160190) serta reseptor androgen (PDB ID: 3b67), preparasi serta optimasi aloesin menggunakan Hyperchem 8, preparasi reseptor androgen menggunakan *Chimera 1.11.1*, validasi metode *molecular docking* dan *docking* senyawa aloesin dilakukan dengan menggunakan aplikasi AutoDockTools 1.5.6. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode *molecular docking* menunjukkan hasil validasi yang valid karena nilai RMSD yang dihasilkan sebesar 0,62 Å ( $\leq 2$  Å). Hasil *docking* menunjukkan nilai energi ikatan *native ligand* dengan reseptor androgen adalah sebesar -9,11 kkal/mol sedangkan nilai energi ikatan senyawa aloesin dengan reseptor androgen sebagai protein target adalah sebesar -10,68 kkal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa aloesin yang terkandung dalam tumbuhan lidah buaya memiliki afinitas sebagai inhibitor lebih kuat dan stabil terhadap protein target yaitu reseptor androgen dibandingkan dengan *native ligand*nya dengan nilai energi ikatan yang lebih negatif, sehingga diketahui bahwa senyawa aloesin memiliki potensi sebagai antikanker prostat secara *in silico* melalui penghambatan reseptor androgen.

**Kata Kunci**— Androgen, antikanker, aloesin, *molecular*, *docking*

## 1. PENDAHULUAN

Kelenjar prostat adalah salah satu organ aksesori reproduksi pria yang terletak di bawah kandung kemih dan mengelilingi uretra. Kelenjar prostat berkontribusi dalam sekresi air mani, sumber nutrisi dalam mempertahankan dan melindungi sperma [1]. Pertumbuhan lobus kelenjar prostat dipengaruhi oleh ekspresi reseptor androgen. Normalnya semakin tua usia maka ekspresi reseptor androgen akan semakin menurun. Hal tersebut berbanding terbalik pada penderita kanker prostat. Salah satu penyebab terjadinya kanker prostat yaitu adanya ekspresi berlebih dari reseptor androgen yang meregulasi proliferasi sel kanker prostat pada kelenjar prostat. Sebanyak 21-44% kanker prostat disebabkan oleh overekspresi androgen [2]. Menurut Globocan (2020), kanker prostat merupakan tumor ganas yang menempati urutan kelima jumlah penderita terbanyak pada pria di Indonesia dengan jumlah kasus baru sebanyak 13.563 dan jumlah kematian sebanyak 4.863

kasus [3]. Dalam kasus kematian karena kanker prostat, lebih dari 30% kematian disebabkan oleh faktor resiko seperti merokok, indeks massa tubuh, konsumsi alkohol berlebihan, kurang beraktivitas, serta kurangnya mengonsumsi buah dan sayur [4].

Salah satu terapi bagi penderita kanker prostat adalah dengan melakukan pengobatan antiandrogen. Obat antiandrogen merupakan obat antihormon yang dapat menyebabkan pria kekurangan hormon testosteron sehingga tidak lagi memiliki dorongan seksual [5]. Ekspresi reseptor androgen dapat terjadi karena adanya ligan yang berikatan pada reseptor. Ligan yang berikatan tersebut mengaktifasi reseptor sehingga memicu produksi androgen. Pada kanker prostat obat antiandrogen berfungsi sebagai ligan yang menggantikan ligan sebenarnya pada reseptor androgen. Kemampuan obat antiandrogen menggantikan ligan sebenarnya membuat aktivasi reseptor androgen dapat dihentikan dan dikurangi. Penghentian aktivasi tersebut berdampak pada menurunnya produksi sel kanker pada kelenjar prostat [6]. Dalam penelitian ini dilakukan pengembangan obat antiandrogen terhadap kanker prostat melalui eksplorasi potensi bahan alam yang memiliki target yang spesifik dengan selektifitas yang tinggi. Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan penyakit adalah tumbuhan lidah buaya (*Aloe vera* (L.)).

Tumbuhan lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm.f.) diketahui memiliki aktivitas sebagai anti mikroba, antivirus, antikanker, antioksidan, antiinflamasi, perlindungan kulit, penyembuhan luka, dan pengaturan glukosa darah dan kolesterol. Beberapa penelitian telah mengilustrasikan peran lidah buaya dalam pencegahan dan pengobatan kanker, sekitar 75 senyawa aktif pada lidah buaya terbukti berpotensi memiliki nilai terapeutik dalam pengobatan kanker. Secara *in vitro* telah terbukti efektivitas lidah buaya dalam menghambat proliferasi atau pertumbuhan tumor [7] [8]. Aktivitas lidah buaya sebagai antikanker pada berbagai jenis kanker diketahui memiliki efek terapeutik dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Pertumbuhan dan perkembangan kanker yang dimaksud meliputi menekan pertumbuhan sel kanker, menghindari kerusakan kekebalan, memungkinkan keberlangsungan replikasi, menghindari tumor yang memicu peradangan, mengaktifkan invasi dan metastasis, menginduksi angiogenesis, ketidakstabilan genom dan mutasi, melawan kematian sel, deregulasi energetika seluler dan mempertahankan pensinyalan yang berproliferasi [8]. Dalam aktivitas antikankernya, lidah buaya dapat mengatasi pada satu atau lebih dari pertumbuhan dan perkembangan tumor.

Salah satu senyawa yang terdapat di dalam tumbuhan lidah buaya dalam jumlah besar adalah aloesin. Tumbuhan lidah buaya merupakan tumbuhan yang telah terbukti mengandung senyawa antrakuinon berupa aloesin dengan jumlah kandungan tertinggi yaitu sebesar 111,8-561,8 mg/g terhadap eksudat kering [9]. Pada penelitian sebelumnya aloesin terbukti mampu menjadi inhibitor kuat dan selektif protein tirosinase dan menunjukkan efek penghambatan langsung pada melanogenesis [10]. Namun, terdapat sedikit penelitian mengenai potensi aloesin sebagai antikanker. Sehingga melihat dari penelitian sebelumnya mengenai tumbuhan lidah buaya yang memiliki aktivitas sebagai antikanker serta aloesin yang banyak terdapat pada tumbuhan lidah buaya serta memiliki kemampuan menjadi inhibitor protein tirosinase, maka dapat diperkirakan aloesin yang terkandung dalam tumbuhan lidah buaya memiliki potensi sebagai antikanker.

Berdasarkan hasil studi pustaka yang telah dilakukan, belum dilakukan penelitian mengenai potensi senyawa aloesin pada lidah buaya terhadap kanker prostat dalam penghambatan reseptor androgen. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan pengujian mengenai potensi senyawa aloesin dari lidah buaya sebagai antikanker prostat terhadap reseptor androgen menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Metode *molecular docking* secara *in silico* merupakan metode yang dapat memprediksi kemampuan suatu senyawa berikatan dengan protein target melalui pengaturan lokasi *binding site*, energi ikatan, konformasi, orientasi dan interaksi suatu molekul pada *binding site* dari protein target [11]. Metode ini menggunakan program komputerisasi sehingga tidak menggunakan bahan kimia, memerlukan waktu yang singkat, dan biaya penelitian yang rendah [12]. Sehingga, penelitian aloesin dari lidah buaya terhadap reseptor androgen memungkinkan dilakukan secara *in silico* sebagai pengembangan awal obat antiandrogen yang berasal dari bahan alam.

## 2. METODE

### 2.1 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan yaitu struktur 3 dimensi senyawa aloesin (CID: 160190) yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> serta dioptimasi pada *Hyperchem 8* dan struktur protein target yaitu reseptor androgen (PDB ID: 3b67) diunduh dari <http://www.rcsb.org>. Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi *Windows 10 64 bit* dengan program *Hyperchem 8* dan *Open Babel GUI* untuk preparasi dan optimasi senyawa uji aloesin, program *Chimera 1.11.1* untuk preparasi protein target, program *AutoDockTools 1.5.6* dilengkapi *Autodock 4* dan *Autogrid 4* untuk *molecular docking*.

### 2.2 Metode Penelitian

#### 2.2.1 Optimasi Struktur 3D Senyawa Aloesin

Struktur tiga dimensi senyawa aloesin yang telah diunduh dalam format *.sdf* diubah menjadi format *.pdb* dengan menggunakan program *Open Babel GUI*. Senyawa aloesin dengan format *.pdb* dioptimasi dengan menggunakan program *Hyperchem 8*. Dilakukan optimasi struktur 3 dimensi senyawa uji dengan menggunakan metode komputasi semiempiris AM1 dan kalkulasi dengan *single point* serta optimasi geometri. Hasil yang diperoleh dari *single point* adalah energi total dari suatu konfigurasi, sedangkan optimasi geometri adalah nilai konfigurasi yang stabil dengan nilai energi total lebih rendah dibandingkan dengan energi total yang diperoleh dari kalkulasi *single point*.

#### 2.2.2 Preparasi Protein Target

Proses preparasi protein diawali dengan memilih protein dalam bentuk aktif yang berikatan dengan *native ligand* dengan aktivitas inhibisi terhadap protein target. Pada penelitian ini dipilih protein target yaitu reseptor androgen (PDB ID: 3b67) yang memiliki 1 rantai A dengan *native ligand* (B67). Tahap pertama preparasi protein adalah penghilangan molekul air (H<sub>2</sub>O) pada protein target. *Native ligand* kemudian dihilangkan dengan program *Chimera 1.11.1* untuk

menyediakan ruang (*pocket/cavity*), sehingga diketahui koordinat ruang dan *binding site center* sebagai bahan *docking*. *Native ligand* yang telah terpisah disimpan dengan file *.pdb* dan digunakan dalam validasi metode.

### 2.2.3 Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *docking molecular* dilakukan dengan menambatkan kembali (*redocking*) *native ligand* pada protein target yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya. *Redocking* dilakukan dengan menggunakan program *AutoDockTools 1.5.6* dilengkapi program *Autodock 4.2* dan *Autogrid*. Parameter validasi metode adalah nilai *Root Mean Square Distances* (RMSD) yaitu nilai penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* sebenarnya. Metode *molecular docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD yang dihasilkan adalah  $\leq 2 \text{ \AA}$  [13].

### 2.2.4 Docking Senyawa Aloesin pada Reseptor Androgen

Senyawa uji aloesin yang telah dioptimasi selanjutnya di-*docking*-kan pada protein yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya dengan metode yang sudah valid. *Docking* dilakukan dengan menggunakan program Aplikasi *AutoDockTools 1.5.6* dilengkapi dengan program *Autodock 4* dan *Autogrid 4*. Hasil analisis akan menunjukkan nilai energi ikatan dan jenis ikatan hidrogen yang terbentuk, kemudian dilakukan analisis data terhadap hasil yang diperoleh.

### 2.2.5 Analisis Data

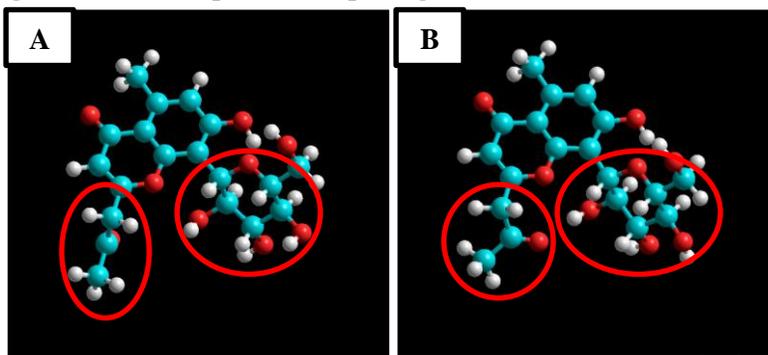
Analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu dengan menggunakan metode deskriptif. Hasil yang diperoleh dari *molecular docking* adalah energi ikatan dan jenis ikatan antara senyawa aloesin dengan protein target yaitu reseptor androgen. Energi ikatan antara senyawa aloesin dengan reseptor androgen yang diperoleh digunakan untuk menganalisis afinitasnya. Hasil energi yang bernilai positif menyatakan aloesin tidak memiliki afinitas terhadap protein target ataupun memiliki afinitas yang sangat lemah, sedangkan hasil bernilai negatif menyatakan adanya afinitas terhadap reseptor androgen. Kestabilan interaksi protein dengan ligan dapat dilihat dari energi bebas yang dilepaskan, sehingga semakin rendah atau semakin negatif nilai energi ikatan menunjukkan interaksi yang semakin stabil [14]. Jenis ikatan yang terbentuk dapat dilihat pada program *Autodock Tools 1.5.6* berupa ikatan hidrogen yang dapat divisualisasikan. Mekanisme model interaksi antara senyawa uji dengan residu asam amino dari protein target dapat dilihat melalui visualisasi ikatan hidrogen. Posisi ikatan yang terbentuk dari aloesin dengan reseptor androgen akan dibandingkan dengan ikatan yang terbentuk dari *native ligand* dengan reseptor androgen yang memiliki kesamaan ikatan pada residu asam amino.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1 Optimasi Struktur 3D Senyawa Aloesin

Struktur tiga dimensi senyawa aloesin diunduh melalui laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format *sdf*. Diubah terlebih dahulu senyawa aloesin dari format *sdf* menjadi format *pdb*, menggunakan aplikasi *Open Babel GUI*. Perubahan format

dilakukan agar struktur senyawa uji dapat dideteksi pada program docking *AutoDockTools 1.5.6*. Struktur senyawa dengan format *pdb*. kemudian dilakukan optimasi dengan program *Hyperchem 8* dengan metode komputasi semi empiris AM1 (Austin Model 1), *single point* dan *geometry optimization*. Metode komputasi AM1 dipilih karena dapat menghitung molekul yang cukup besar dengan relatif cepat [15]. Perhitungan energi *single point* adalah perhitungan yang digunakan untuk menentukan energi molekul total suatu struktur sebelum dilakukan proses optimasi senyawa uji. Sedangkan, perhitungan *geometry optimization* adalah suatu proses untuk meminimalkan energi total sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil, ditandai dengan penurunan nilai energi keseluruhan struktur senyawa uji [16]. Struktur senyawa yang lebih stabil hasil perhitungan *geometry optimization* akan mengalami pergeseran struktur dari posisi tidak stabil menjadi posisi yang lebih stabil dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 3. Struktur Senyawa Aloesin Setelah Kalkulasi Single Point (A) dan Struktur Senyawa Aloesin Setelah Geometry Optimization (B)

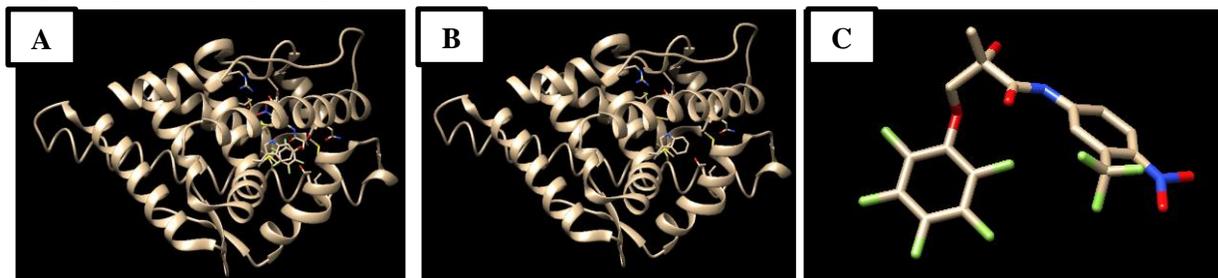
Besar energi total hasil perhitungan *single point* dan *geometry optimization* secara berturut-turut yaitu -5264,917905 kcal/mol dan -5285,4612 kcal/mol. Pada proses *geometry optimization* dilakukan pengoptimasian untuk meminimalkan nilai energi struktur senyawa uji yang menunjukkan struktur yang paling stabil. Berdasarkan hasil energi total setelah *geometry optimization* menunjukkan nilai lebih rendah dibandingkan dengan energi total setelah *single point*. Hal tersebut menunjukkan bahwa setelah dilakukan *geometry optimization* dihasilkan struktur senyawa yang lebih stabil dari struktur setelah dilakukan *single point*.

### 3.2 Preparasi Protein Target

Preparasi protein target dilakukan dengan menggunakan program *Chimera 1.11.1*. Protein target yaitu reseptor androgen diunduh terlebih dahulu pada *website PDB (Protein Data Bank)* dengan kode PDB ID 3b67 dalam format *.pdb*. Preparasi protein dilakukan dengan memisahkan *native ligand* dari makromolekul protein target. Pada reseptor androgen dipilih rantai A sebagai makromolekul yang berikatan dengan *native ligand* B67 ((2*S*)-2-hydroxy-2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(pentafluorophenoxy)propanamide) yang menjadi *inhibitor* reseptor androgen.

Preparasi protein target yaitu reseptor androgen akan menghasilkan struktur *native ligand* dan struktur makromolekul (protein tanpa *native ligand*) yang disimpan dalam format *.pdb*. Dalam preparasi ini selain dilakukan pemisahan *native ligand* dengan protein target juga dilakukan

penghilangan molekul air (H<sub>2</sub>O) yang bertujuan untuk memaksimalkan interaksi antara senyawa uji dengan residu asam amino pada *binding site* protein [17]. Molekul air pada protein memungkinkan adanya interaksi pada saat melakukan *docking* sehingga dapat mengganggu proses interaksi ligand dengan residu asam amino. Proses ini juga akan menyediakan tempat bagi senyawa uji untuk dapat dipasangkan dengan makromolekul dari protein target. Hasil dari preparasi protein target dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 4. Hasil Preparasi Protein Target dan Native Ligand

Keterangan: A = Rantai A reseptor androgen dengan *native ligand* B67;  
B = Rantai A reseptor androgen tanpa *native ligand*;  
C = *Native ligand* B67;  
Warna pada *native ligand*, merah = atom O; biru = atom N; hijau = atom F.

### 3.3 Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan menambatkan ulang (*redocking*) *native ligand* yang telah dipisahkan dari protein ke dalam *binding site* makromolekul protein target. Penambatan ulang *native ligand* dilakukan dengan program *AutoDockTools 1.5.6* dilengkapi dengan program *Autodock 4* dan *Autogrid 4*. Validasi metode *molecular docking* dilakukan bertujuan untuk membuktikan metode yang digunakan telah memenuhi persyaratan dan dapat dipercaya dalam penggunaannya untuk analisis (valid) [18]. Parameter penilaian validasi metode yang digunakan adalah *Root Mean Square Distance* (RMSD). RMSD menunjukkan nilai penyimpangan dari posisi penambatan kembali *native ligand* ke dalam protein. Penyimpangan menandakan adanya kesalahan penambatan *native ligand* pada protein yang dapat mempengaruhi hasil prediksi interaksi antara *native ligand* dengan protein target. Semakin kecil nilai RMSD maka semakin kecil penyimpangan yang terjadi atau penambatan *native ligand* semakin mendekati posisi yang sebenarnya untuk berikatan sesuai dengan posisi sebelum dilakukan pemisahan. Namun, semakin besar nilai RMSD maka semakin besar penyimpangan yang terjadi menandakan penambatan *native ligand* semakin menjauhi posisi sebenarnya. Metode *molecular docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD yang dihasilkan adalah  $\leq 2 \text{ \AA}$  [13].

Validasi metode *molecular docking* diawali dengan menginput makromolekul reseptor androgen yang telah dipreparasi ke dalam program *AutoDockTools 1.5.6*. Kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen yang bertujuan untuk meyamakan suasana agar mendekati pH tubuh serta memunculkan kembali hidrogen sehingga dapat diamati interaksi ikatan hidrogen yang mungkin terbentuk [19]. Setelah makromolekul ditambahkan atom hidrogen selanjutnya dilakukan penginputan *native ligand* ke dalam program *AutoDockTools 1.5.6*. Pada program *AutoDockTools*

1.5.6. Makromolekul reseptor androgen diatur dalam bentuk kaku sedangkan *native ligand* dalam bentuk fleksibel bertujuan untuk memudahkan penambatan kembali *native ligand* ke dalam makromolekul protein. Dalam validasi dilakukan pengaturan *grid box* sesuai dengan ukuran *native ligand* dan senyawa uji. *Grid box* merupakan ruang konformasi ligand pada *binding site* protein target tempat ligand untuk berinteraksi dengan residu asam amino [19]. Pengaturan *grid box* dibagi menjadi dua yaitu pengaturan besar kecilnya ruang (*grid size*) dan pengaturan posisi ruang pada protein target (*grid center*). Nilai koordinat *grid box* dapat dilihat pada tabel 1. Apabila tidak dilakukan pengaturan pada *grid box* maka ruang pencarian dapat berbeda antara *native ligand* dengan senyawa sehingga proses docking tidak valid. Nantinya, *grid box* yang sudah ditentukan dan disesuaikan pada tahapan validasi metode ini akan digunakan pada saat melakukan *docking* senyawa uji dengan ukuran yang sama besar.

Tabel 3. Pengaturan Grid Box pada Reseptor Androgen

Protein Target	Grid Box	
Reseptor Androgen	<i>Grid size:</i> x= 40 y= 40 z= 40	<i>Grid center:</i> x= 27,072 y= 3,651 z= 7,321

Setelah proses pengaturan *grid box* berhasil, dilanjutkan dengan melakukan *redocking native ligand* pada makromolekul protein target yaitu reseptor androgen. Proses *redocking* antara *native ligand* dengan protein target menghasilkan sepuluh konformasi dengan nilai energi ikatan, nilai RMSD, residu asam amino dan jenis ikatan hidrogen yang terbentuk dapat dilihat pada tabel 2. Dari kesepuluh konformasi yang terbentuk, dipilih konformasi dengan nilai RMSD paling rendah (mendekati nilai 0) sebagai konformasi acuan dalam penilaian validasi metode. Berdasarkan hasil yang didapat, diketahui bahwa konformasi 2 menghasilkan nilai RMSD terendah dengan nilai 0,62 Å. Konformasi 2 menunjukkan hasil nilai  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ , mengartikan bahwa metode *molecular docking* yang digunakan pada penelitian ini telah valid memenuhi persyaratan [13]. Pada konformasi 2 diketahui energi ikatan yang terbentuk adalah sebesar -9,11 kkal/mol. Hasil *docking* antara senyawa uji dengan kedua protein target menunjukkan nilai negatif pada energi ikatan yang terjadi. Energi ikatan yang dihasilkan merupakan kalkulasi dari energi intermolecular, total energi internal, energi torsional bebas, dan energi yang tidak berikatan. Adapun energi intermolecular terdiri dari kalkulasi energi ikatan *Van der Waals*, ikatan hidrogen, *desolvation energy*, dan energi elektrostatik [20]. Nilai energi ikatan yang negatif menunjukkan terjadinya reaksi spontan dan tidak memerlukan energi dari luar sistem untuk mendukung terjadinya reaksi. Selanjutnya setiap konformasi dilakukan visualisasi, pada penelitian ini hanya dilakukan visualisasi terhadap ikatan hidrogen antara gugus farmakofor dari senyawa uji dengan residu asam amino dari protein target. Pada tabel 2 dapat dilihat antara *native ligand* dengan makromolekul reseptor androgen memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen dengan asam amino yaitu Glutamin (GLN711), Arginin (ARG752), Asparagin (ASN705), dan Histidin (HIS874). Akan tetapi, pada konformasi 2 dengan nilai RMSD terendah tidak terdeteksi adanya residu asam amino maupun ikatan hidrogen yang

terjadi. Hal tersebut menandakan bahwa energi ikatan antara *native ligand* dan protein tidak berasal dari ikatan hidrogen namun, dapat berasal dari ikatan *Van der Waals*, *desolvation energy*, dan energi elektrostatik.

Tabel 4. Hasil Redocking antara Protein Target Reseptor Androgen dengan Native Ligand B67

Konformasi	Energi Ikatan (kkal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Gugus dalam Ikatan Hidrogen
1	-7,33	3,23	GLN711	HE22-O11
2	-9,11	0,62	-	-
3	-9,12	1,04	ARG752	HH22-O1
4	-8,78	0,98	-	-
5	-8,42	1,05	ASN705 GLN711	OD1-O11 HE22-O2
6	-8,40	1,05	ASN705	OD1-O11
7	-9,26	0,72	ASN705	OD1-O11
8	-8,60	0,96	ASN705	OD1-O11
9	-8,61	3,87	HIS874	HE2-O2
10	-8,61	1,27	GLN711	HE22-O1

Keterangan: GLN (Glutamin); ARG (Arginin); ASN (Asparagin); HIS (Histidin); warna kuning (konformasi yang dipilih)

### 3.4 Docking Senyawa Aloesin pada Reseptor Androgen

Simulasi *molecular docking* antara senyawa uji aloesin yang telah dioptimasi dengan protein target reseptor androgen dilakukan dengan menggunakan parameter yang sebelumnya telah divalidasi dengan *native ligand*. Berdasarkan hasil validasi metode, parameter dari nilai RMSD tersebut telah terpenuhi sehingga proses *docking* dapat dilakukan. *Docking* senyawa aloesin dengan protein reseptor androgen dilakukan dengan program *AutoDockTools 1.5.6*. dilengkapi dengan program *Autodock 4* dan *Autogrid 4* pada nilai koordinat *grid box* yang sama seperti validasi metode. Penggunaan *grid box* yang sama dilakukan dengan tujuan untuk memastikan bahwa interaksi yang terjadi antara protein target dan senyawa uji tepat terjadi pada *binding site* dari protein target. Tahapan *docking* senyawa uji aloesin dengan protein reseptor androgen sama seperti tahapan *docking* pada validasi metode, akan tetapi *ligand* yang digunakan adalah senyawa aloesin bukan *native ligand* B67. Proses *docking* senyawa uji aloesin dengan protein target reseptor

androgen menghasilkan sepuluh konformasi dengan energi ikatan, residu asam amino dan jenis ikatan hidrogen yang terbentuk dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 5. Hasil Docking antara Protein Target Reseptor Androgen dengan Senyawa Uji Aloesin

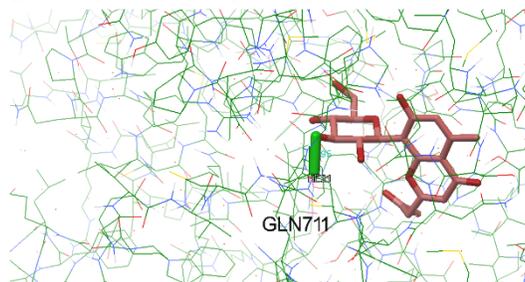
Konformasi	Energi Ikatan (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Gugus dalam Ikatan Hidrogen
1	-10,62	GLN711	HE21-O
2	-9,72	GLN711	HE21-O
3	-10,61	GLN711	HE21-O
4	-9,59	GLN711	HE21-O
5	-10,68	GLN711	HE21-O
6	-10,58	GLN711	HE21-O
7	-10,67	GLN711	HE21-O
8	-10,63	GLN711	HE21-O
9	-10,64	GLN711	HE21-O
10	-10,61	GLN711	HE21-O

Keterangan: GLN (Glutamin); wana kuning (konformasi yang dipilih)

Konformasi terbaik adalah konformasi yang memiliki nilai energi ikatan terendah (bernilai paling negatif). Energi ikatan menjelaskan afinitas yang terjadi antara senyawa uji dengan protein target. Semakin rendah atau negatif nilai energi ikatan maka semakin besar afinitasnya yang berarti semakin kuat dan stabil ikatan yang terbentuk. Begitupula sebaliknya, apabila energi ikatan semakin tinggi atau positif maka semakin kecil afinitasnya yang mengartikan semakin lemah dan tidak stabil ikatan yang terbentuk [21]. Dari kesepuluh konformasi hasil *docking* senyawa uji aloesin dengan protein target reseptor androgen dipilih konformasi lima dengan nilai energi ikatan paling rendah yaitu -10,68 kkal/mol. Jika dibandingkan dengan nilai energi ikatan *native ligand* dengan protein target reseptor androgen yaitu sebesar -9,11 kkal/mol, menunjukkan nilai energi ikatan senyawa uji lebih rendah dibandingkan dengan *native ligand*. Hal tersebut membuktikan bahwa nilai ikatan senyawa uji dengan reseptor androgen memiliki afinitas yang besar dengan ikatan yang lebih kuat dan stabil dibandingkan dengan ikatan *native ligand* dengan reseptor androgen. Sehingga senyawa aloesin secara *molecular docking* berpotensi memiliki aktivitas antikanker prostat.

Aloesin menunjukkan interaksi terhadap reseptor androgen berupa ikatan hidrogen pada asam amino glutamin pada kesepuluh konformasi yang terbentuk termasuk konformasi lima yang dipilih. Jika interaksi senyawa aloesin dibandingkan interaksi *native ligand* dengan reseptor

androgen, pada *native ligand* tidak terbentuk ikatan hidrogen dengan reseptor androgen sedangkan senyawa uji aloesin terbentuk ikatan hidrogen pada asam amino glutamin. Hal tersebut menjelaskan bahwa ikatan hidrogen memberikan kontribusi terhadap nilai energi ikatan yang dihasilkan oleh senyawa uji aloesin dengan reseptor androgen. Interaksi senyawa aloesin dengan protein target reseptor androgen dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 5. Visualisasi Interaksi antara Aloesin dengan Reseptor Androgen pada Konformasi 5

#### 4. KESIMPULAN

Senyawa aloesin memiliki afinitas yang kuat ditunjukkan dari energi ikatan senyawa aloesin dengan reseptor androgen yaitu sebesar -10,68 kkal/mol lebih rendah atau lebih negatif jika dibandingkan dengan energi ikatan *native ligand* dengan reseptor androgen yaitu sebesar -9,11 kkal/mol. Sehingga, senyawa aloesin yang terdapat pada tumbuhan lidah buaya (*Aloe vera* (L.)) berpotensi sebagai antikanker prostat karena memiliki afinitas yang kuat terhadap reseptor androgen penyebab kanker prostat secara *in silico*. Berdasarkan hasil uji secara *in silico*, pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji lanjutan berupa uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa aloesin pada tumbuhan lidah buaya sebagai antikanker prostat.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kepada dosen pembimbing, keluarga, teman-teman, dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] R. J. Rebello *et al.*, "Prostate cancer," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–27, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41572-020-00243-0.
- [2] A. Humaedi and E. Halimatushadyah, "Studi Komputasi Hubungan Aktivitas Senyawa Turunan Asam Galat sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat Computational Studies on The Relationship of the Activity of Gallic Acid Derivatives as Androgen Receptor Inhibitors in Prostate Cancer," *J. Biotek Medisiana Indones.*, vol. 10, no. 1, pp. 65–76, Jun. 2021, doi: <https://doi.org/10.22435/jbmi.v10i1.5030>.
- [3] The Global Cancer Observatory, "Cancer Incident in Indonesia," *Int. Agency Res. Cancer*, vol. 858, pp. 1–2, 2020 [Cited 2022 Oct 5], [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.

- [4] Y. E. P. Lubis, S. L. Raja, and R. B. Suroyo, "Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat Di Poliklinik Bedah Urologi Rsup H.Adam Malik Medan Risk Factors Associated With Prostate Cancer in Urology Surgery Polyclinic H.Adam Malik Hospital, Medan," *Jurnal.Unprimdn.Ac.Id*, vol. 1, no. 1, pp. 42–51, Apr. 2018, [Online]. Available: <https://repositori.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/26658/151000139.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [5] R. Zulkarnaini, Juli Wiarti, "Kebiri Kimia Dalam Kekerasan Seksual Terhadap Anak (Prespektif HAM dan Hukum Pidana Islam)," *J. Huk. Positum*, vol. 6, no. 2, pp. 179–205, Des. 2021, [Online]. Available: <https://journal.unsika.ac.id/>.
- [6] K. Fujita and N. Nonomura, "Role of Androgen Receptor in Prostate Cancer: A Review," *World J. Men's Heal.*, vol. 37, no. 3, pp. 288–295, Sept. 2019, doi: 10.5534/wjmh.180040.
- [7] P. Cathcart and J. Stebbing, "Aloe vera, a natural cancer soother?," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 4, p. 421, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)00161-3.
- [8] A. Manirakiza and L. Irakoze, "Aloe and its Effects on Cancer: A Narrative Literature Review," *East African Heal. Res. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–16, Sept. 2021, doi: 10.24248/eahrj.v5i1.645.
- [9] M. Añibarro-Ortega *et al.*, "Compositional Features and Bioactive Properties of *Aloe vera* Leaf (Fillet, Mucilage, and Rind) and Flower," *Antioxidants*, vol. 8, no. 10, pp. 1–21, Sept. 2019, doi: 10.3390/antiox8100444.
- [10] L. Zhang, R. Lv, X. Qu, X. Chen, H. Lu, and Y. Wang, "Aloesin Suppresses Cell Growth and Metastasis in Ovarian Cancer SKOV3 Cells through the Inhibition of the MAPK Signaling Pathway," *Anal. Cell. Pathol.*, vol. 2017, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1155/2017/8158254.
- [11] T. E. Tallei, S. G. Tumilaar, N. J. Niode, Fatimawali, B. J. Kepel, R. Idroes, Y. Effendi, S. A. Sakib, dan T. Bin. Emran, "Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study," *Scientifica*, pp. 1-16, May 2020, doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6307457>.
- [12] U. Makheswari, dan D. Sudarsanam, "A Review on Bio Informatics for Diabetic Mellitus," *International Journal of Pharma Sciences and Research*, vol. 3, no. 6, pp. 1-6, June 2012, doi : <https://doi.org/10.1155/2020/8878037>.
- [13] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2," *J. Farmagazine*, vol. 7, no. 2, pp. 54–60, Aug. 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [14] A. Suhadi, R. Rizarullah, and F. Feriyani, "Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase," *Sel J. Penelit. Kesehat.*, vol. 6, no. 2, pp. 55–65, Nov. 2019, doi: 10.22435/sel.v6i2.1651.
- [15] K. A. Rakhman, N. A. Limatahu, H. B. Karim, and M. I. Abdjan, "Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR," *EduChemia*

- (*Jurnal Kim. dan Pendidikan*), vol. 4, no. 2, pp. 112–126, 2019, doi: 10.30870/educhemia.v4i2.4989.
- [16] N. P. Linda Laksmiani, L. P. Febryana Larasanty, A. A. G. Jaya Santika, P. A. Andika Prayoga, A. A. I. Kharisma Dewi, and N. P. A. Kristiara Dewi, “Active compounds activity from the medicinal plants against SARS-CoV-2 using in silico assay,” *Biomed. Pharmacol. J.*, vol. 13, no. 2, pp. 873–881, Jun. 2020, doi: 10.13005/BPJ/1953.
- [17] K. D. Adnyani, L. W. E. Lestari, H. Prabowo, P. A. I. A. Siaka, and N. P. L. Laksmiani, “Aktivitas Dari Kuersetin Sebagai Agen Pencerah Kulit Secara in Silico,” *J. Kim.*, vol. 1, no. Trp 1, pp. 207–212, Jul. 2019, doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p14.
- [18] N. M. G. Pratiwi, N. M. A. Saraswati, N. M. I. F. P. Dewi, and L. P. P. Tirta, “Potensi Sinamaldehyd sebagai Anti Hiperpigmentasi secara In Silico,” *J. Ilm. Medicam.*, vol. 7, no. 2, pp. 95–101, Sept. 2021, doi: 10.36733/medicamento.v7i2.1507.
- [19] M. D. Widyastuti, N. K. M. Noviyanti, I. K. N. S. Sanjaya, and N. M. P. Susanti, “Aktivitas Antihiperpigmentasi Likopen Secara in Silico,” *J. Kim.*, vol. 14, no. 2, pp. 107–112, Jul. 2020, doi: 10.24843/jchem.2020.v14.i02.p01.
- [20] A. Arwansyah, L. Ambarsari, and T. I. Sumaryada, “Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat,” *Curr. Biochem.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–19, Apr. 2014, doi: 10.29244/cb.1.1.11-19.
- [21] Ni Putu Linda Laksmiani ; I. Putu Wiratama Nugraha, “Depigmentation Activity of Secang (*Caesalpinia Sappan* L.) Extract Through Tyrosinase, Tyrosinase Related Protein-1 and Dopachrome Tautomerase Inhibition,” *Biomed. Pharmacol. J.*, vol. 12, no. 2, pp. 799–808, 2019, doi: <https://doi.org/10.13005/bpj/1703>.