

Screening Of C14-Urea Tetrandrine Derivatives From Herbal Vine (*Stephania Tetrandra*) As Candidates In Silico Anti-Cancer Leukimia

¹Richa Mardianingrum*, ¹Mia Nurfazriah, ²Nur Aji

^{1,2,3} Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya

*Corresponding author: richamardianingrum@unper.ac.id

Info Artikel

Disubmit 28-11-2023

Direvisi 19-01-2023

Diterbitkan 30-11-2023

Kata Kunci:

10PJ, C₁₄-urea tetrandrin, *in silico*, leukimia, Tetra6.

P-ISSN : 2086-3292

E-ISSN : 2655-9900

Keywords:

10PJ, C₁₄-urea tetrandrin, *in silico*, leukemia, Tetra6.

Abstrak

Kanker darah (leukimia) merupakan kanker yang merusak darah dan sumsum tulang dimana sel-sel darah diproduksi. Sebagian besar penanganan dan pengobatan kanker leukimia dilakukan dengan cara kemoterapi. Salah satu obat yang digunakan yaitu ibrutinib (Imbruvica®). Ibrutinib efektif untuk pengobatan Leukimia Limfositik Kronis (LLK), namun apabila berlangsung selama bertahun-tahun pengobatan tersebut dapat menimbulkan efek merugikan jangka panjang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari kandidat bahan obat dari senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin terhadap reseptor antikanker leukimia (10PJ) secara *in silico*. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* diantaranya skrining toksisitas, farmakokinetik dan *Lipinski rule of five*, setelah dilakukan skrining dilanjutkan dengan penambatan molekul (*docking*) dan simulasi dinamika molekular. Dari 24 senyawa turunan diperoleh 7 senyawa lolos skrining (tetra1, tetra4, tetra5, tetra6, tetra7, tetra23, dan tetra24) sehingga diperoleh perhitungan energi total kompleks (MM-GBSA) yang paling kecil terdapat pada senyawa tetra6 dengan nilai sebesar -68,82 kkal/mol, yang mana nilai ini lebih kecil dan stabil jika dibandingkan dengan kontrol positif (ibrutinib) dengan nilai -30,74 kkal/mol. Maka dapat disimpulkan senyawa tetra6 memiliki aktivitas biologis terhadap reseptor antikanker leukimia (10PJ).

Abstract

Blood cancer (leukemia) is a cancer that damages the blood and bone marrow where blood cells are produced. Most of the treatment and treatment of leukemia cancer is done by chemotherapy. One of the drugs used is ibrutinib (Imbruvica®). Ibrutinib is effective for the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), but if it is continued for years it can have long-term adverse effects. The purpose of this study was to search for candidate drugs from C₁₄-urea tetrandrin derivative compounds against the leukemia anticancer receptor (10PJ) *in silico*. This research was conducted in *in silico* including screening for toxicity, pharmacokinetics and Lipinski rule of five, after screening followed by molecular docking and molecular dynamics simulations. Of the 24 derived compounds, 7 compounds passed the screening (tetra1, tetra4, tetra5, tetra6, tetra7, tetra23, and tetra24) so that the smallest total complex energy calculation (MM-GBSA) was found in the tetra6 compound with a value of -68.82 kcal/mol, which is smaller and more stable than the positive control (ibrutinib) with a value of -30.74 kcal/mol. So it can be concluded that tetra6 compounds have biological activity against leukemia anticancer receptors (10PJ).

PENDAHULUAN

Kanker darah (leukimia) merupakan kanker yang merusak darah dan sumsum tulang dimana sel-sel darah diproduksi (Sung *et al.*, 2021). Sebagian besar perawatan dan pengobatan pada penderita kanker leukimia dilakukan dengan cara kemoterapi. Salah satu obat yang digunakan yaitu ibrutinib (Imbruvica®) (Muttaqin, 2019). Ibrutinib efektif untuk pengobatan Leukimia Limfositik Kronis (LLK), Namun apabila berlangsung selama bertahun-tahun pengobatan tersebut dapat menimbulkan efek merugikan jangka panjang (*adverse event* = AE) dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup bagi pasien, sehingga diperlukan suatu terobosan cara pengobatan kanker leukimia dengan efektifitas tinggi dan efek samping yang minimal (Wati & Qoyyimah, 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti bermaksud untuk menganalisis senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin yang berjumlah 24 senyawa terhadap reseptor 10PJ. Reseptor 10PJ merupakan dasar struktur untuk *autoinhibition* c-Abl *tyrosine kinase*. c-Abl diatur oleh mekanisme *autoinhibitory*, gangguan yang menyebabkan leukimia myelogenous kronis (Nagar *et al.*, 2003). Penelitian dilakukan sebagai upaya pengembangan kandidat obat baru terhadap kanker leukimia yang berasal dari bahan alam yang diharapkan memiliki efektifitas tinggi dan efek samping yang minimal untuk pengobatan kanker leukimia. Jenis penelitiannya ialah penelitian eksperimental yang dilakukan secara *in silico*. Dilakukan studi toksisitas, farmakokinetik dan Lipinski terhadap ligan uji. Ligan uji yang terpilih dilakukan penambatan ulang terhadap reseptor untuk selanjutnya dilakukan molekular dinamika untuk mengetahui senyawa terpilih secara *in silico* sebagai kandidat baru untuk antikanker leukimia.

METODE

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat Laptop untuk studi *in silico* (Spesifikasi CPU Intel Celeron N4000, up to 2.6GHz Memory 4GB HDD 1 TB) dan untuk proses *Molecular Dynamics* digunakan PC (*Personal Computer*) dengan sistem operasi Linux Ubuntu 12.04 LTS 64-bit, *Processor pentium (R) Dual-Core CPU E660 @ 3,06 GHz*, 2048 MB of RAM.

Bahan yang digunakan adalah 24 Senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin, 1 kontrol positif dan reseptor 10PJ (Nagar *et al.*, 2003).

Preparasi Ligan dan Protein

Analisis reseptor dilakukan dengan melihat statistik plot *Ramachandran* dari *PDBsum* pada situs web <http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/> (In *et al.*, 2015). Menggambar 24 struktur senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin menggunakan aplikasi *Chemdraw Ultra 8.0*, gambar ligan di *copy paste* ke dalam aplikasi *MarvinSketch*, kemudian diprotonasi pada pH 7,4. Dilanjut *Conformational search*, lalu dipilih nilai yang terkecil (Arwansyah & Hasrianti, 2014).

Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas

Setelah 24 senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin dipreparasi kemudian dilakukan skrining farmakokinetik pada program *PreADMET* (<https://preadmet.bmdre.kr>) dan toksisitas senyawa menggunakan perangkat lunak *ToxTree* (Ruswanto *et al.*, 2018).

Studi Lipinski (Drug Scan)

Senyawa hasil skrining farmakokinetik dan toksisitas dilanjutkan skrining *Lipinski rule of five* (*drug scan*) dengan tujuan untuk mengetahui obat tersebut dapat digunakan atau tidak sebagai obat oral. Pengamatan obat dilakukan dengan memperhatikan *the rule of good medicine* (*Lipinski's rule of five*) dan bioavailabilitas oral dari ligan pada situs web <http://www.scfbio-itsd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp> (Ruswanto *et al.*, 2018).

Validasi Metode Penambatan Molekul (*Docking*)

Validasi metode penambatan molekul meliputi proses penambatan ulang (*redocking*) ligan dan reseptor terkompleks. Penambatan ulang molekul ini dinyatakan valid apabila menghasilkan nilai RMSD ≤ 2 Å (Puratchikody *et al.*, 2016).

Penambatan Molekul Menggunakan *AutoDockTools 1.5.6*

Docking dilanjutkan antara reseptor terhadap ligan uji lainnya dengan ketentuan yang sama dalam pengaturan parameter *grid box* yang telah diperoleh dari hasil validasi reseptor (Mardianingrum *et al.*, 2021).

Simulasi Dinamika Molekul

File yang digunakan pada simulasi dinamika molekuler adalah hasil dari penambatan molekul dengan format (.dlg) dibuat kompleks ligan dan reseptor dengan menggunakan konformasi terbaik. Setelah dilakukan konformasi kemudian dilakukan simulasi dinamika molekuler dengan menggunakan *software AMBER 16* (Nusa *et al.*, 2015).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi Toksisitas

Selain memberikan efek terapi suatu senyawa obat juga dapat memberikan efek samping atau racun, sehingga prediksi toksisitas dari suatu kandidat senyawa obat baru diperlukan untuk mengetahui potensi toksik dari senyawa obat sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaannya (Bhatia *et al.*, 2015). Uji toksisitas dilakukan secara *in silico* menggunakan *software ToxTree 3.1.0*.

Tabel 1. Hasil Studi Toksisitas

No	Senyawa	Parameter		
		Cramer Rules	Benigni / Bosaa Rulebase	Kroes TTC
1	tetra 1	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
2	tetra 2	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
3	tetra 3	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
4	tetra 4	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
5	tetra 5	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
6	tetra 6	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10⁶)</u>
7	tetra 7	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-</u>

No	Senyawa	Parameter		
		Cramer Rules	Benigni / Bosaa Rulebase	Kroes TTC
				<u>time cancer risk greater than 1 in 10⁶</u>
8	tetra 8	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
9	tetra 9	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
10	tetra 10	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
11	tetra 11	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
12	tetra 12	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
13	tetra 13	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
14	tetra 14	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
15	tetra 15	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk)</u>

No	Senyawa	Parameter		
		Cramer Rules	Benigni / Bosaa Rulebase	Kroes TTC
			<u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>greater than 1 in 10⁶</u>
16	tetra 16	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
17	tetra 17	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
18	tetra 18	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
19	tetra 19	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
20	tetra 20	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
21	tetra 21	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10⁶</u>
22	tetra 22	<u>High (Class III)</u>	<u>Negative for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Substance would not be expected to be a safety concern</u>
23	tetra 23	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10⁶</u>

No	Senyawa	Parameter		
		Cramer Rules	Benigni / Bosaa Rulebase	Kroes TTC
			<u>nongenotoxic carcinogenicity</u>	
24	tetra 24	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10⁶)</u>
25	Ibrutinib	<u>High (Class III)</u>	<u>Structural Alert for genotoxic carcinogenicity</u> <u>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</u>	<u>Negligible risk (low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10⁶)</u>

Berdasarkan Analisis dari 24 senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin yang lolos kriteria toksisitas yaitu diantaranya tetra1, tetra4, tetra5, tetra6, tetra7, tetra23, dan tetra24 serta obat ibrutinib sebagai obat pembanding. Pada parameter *Cramer Rules* menghasilkan prediksi toksisitas yang tinggi dengan keterangan *High (Class III)*. Berdasarkan parameter *Kroes TTC* senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin dan obat ibrutinib masih dalam ambang batas aman di dalam tubuh manusia. Pada parameter *Benigni/Bossa Rulebase* semua senyawa di prediksi tidak memiliki potensi karsinogenik namun dapat berpotensi mutagenik, dengan demikian senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin dinyatakan memenuhi kriteria parameter toksisitas yang cukup baik (Benigni *et al.*, 2008).

Studi Farmakokinetik

Pada penelitian ini dilakukan uji farmakokinetik terhadap tujuh senyawa uji yang lolos kriteria pada pengujian toksisitas. Parameter yang dianalisis pada pengujian ini adalah *Caco-2*, *Human Intestinal Absorption (HIA)*, dan protein plasma yang terikat dalam *Protein Plasma Binding (PPB)* (Kartasasmita *et al.*, 2015)

Tabel 2. Hasil Studi ADME

No	Nama Ligan	Parameter		
		CaCO ₂	HIA (%)	Plasma Protein Binding (%)
1	tetra1	56,16	97,39	86,73
2	tetra 4	35,08	94,89	80,00
3	tetra 5	56,79	97,84	85,46
4	tetra 6	32,55	97,62	86,20
5	tetra 7	53,94	97,13	86,98
6	tetra 23	22,36	97,38	65,32
7	tetra 24	56,59	97,78	78,55
8	Ibrutinib	38,58	97,27	86,64

Keterangan: Caco-2 (nm/sec) <4 = permeabilitas rendah, 4-70 = permeabilitas sedang, >70 = permeabilitas tinggi; HIA (%) = 0-20 = tidak diabsorpsi dengan baik, 20-70 = cukup terabsorpsi, 70-100 = terabsorpsi dengan baik; PBB (%) >90 = terikat kuat, <90 = terikat lemah

Berdasarkan Tabel 2 hasil pengujian farmakokinetik pada senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin, menyatakan bahwa senyawa uji secara keseluruhan memiliki permeabilitas yang sedang berada pada rentang nilai 4-70 nm/sec. Penyerapan pada usus kecil manusia menyatakan senyawa obat terabsorpsi dengan baik yakni pada rentang 70-100%. Pengikatan protein plasma memiliki nilai yang menunjukkan senyawa uji dengan protein plasma membentuk ikatan yang terikat lemah yakni pada rentang <90% (Harvey *et al.*, 2013).

Studi Lipinski's Rule of Five

Senyawa uji yang lolos kriteria farmakokinetik selanjutnya dilakukan uji *Lipinski*. Pada umumnya obat dirancang supaya dapat digunakan dengan penggunaan oral. Menurut *Lipinski et al.* (2001) studi *Lipinski's Rule of Five* merupakan prediksi secara *in silico* yang menggambarkan kelayakan suatu struktur kimia kandidat obat untuk dapat dibuat kedalam bentuk sediaan oral

Tabel 3. Hasil Studi Lipinski's Rule Of Five

No	Nama Senyawa	Parameter				
		Berat Molekul (<500 g/mol)	Ikatan Hidrogen (<5)	Ikatan Akseptor (<10)	Log P (<5)	Refaktori Molar (40-130)
1	tetra 1	766	2	11	7.2	217,28
2	tetra 4	710	4	11	6.2	199,68
3	tetra 5	766	1	11	7.2	217,29
4	tetra 6	786	2	11	7.1	217,70
5	tetra 7	836	2	13	7.6	234,57
6	tetra 23	900	1	16	7.6	242,25
7	tetra 24	823	1	13	7.1	230,95
8	Ibrutinib	440	2	7	4.0	126,07

Berdasarkan Tabel 3 dapat dinyatakan bahwa ke tujuh senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin tidak memenuhi syarat aturan *Lipinski's Rule Of Five*. Dilihat dari nilai LogP ke tujuh senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin diatas lima, dengan demikian sifat hidrofobiknya tinggi sehingga obat akan tertahan lama dilipid dan dapat menyebabkan toksik (Lipinski, 2001). Sehingga diprediksi ke tujuh turunan senyawa ini tidak untuk didistribusikan sebagai obat oral, dengan demikian senyawa uji sebagai kandidat obat untuk antikanker leukimia dapat didistribusikan sebagai obat injeksi (intravena).

Simulasi Penambatan Molekular

Penambatan molekul (*Docking*) merupakan penambatan yang melihat interaksi ligan dan protein yang digunakan untuk memprediksi posisi dari ligan ketika terikat pada reseptor (Siswandono, 2016). Hasil dari penambatan molekul adalah nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki) (Listyani *et al.*, 2019)

Tabel 4. Hasil penambatan molekul senyawa turunan C₁₄-urea tetrandrin beserta ibrutinib sebagai obat pembanding

No	Nama Ligan	Binding Energi (kkal/mol)	Intermol Energi (kkal/mol)	Internal Energi (kkal/mol)	Torsional Energi (kkal/mol)	Unbound Energi (kkal/mol)	Ki (nM)	Run
1	tetra 1	-8,01	-12,78	+2,24	+4,77	+2,24	1,35	90
2	tetra 4	-11,55	-15,73	-3,29	+4,18	-3,29	3,39	84
3	tetra 5	-8,90	-13,37	-0,51	+4,47	-0,51	299,49	30
4	tetra 6	-11,77	-16,54	-3,54	+4,77	-3,54	2,37	21
5	tetra 7	-8,4	-14,07	-2,52	+5,67	-2,52	689,39	51
6	tetra 23	-9,34	-13,82	-4,38	+4,47	-4,38	141,70	22
7	tetra 24	-9,36	-13,83	+7,40	+4,47	+7,40	138,67	18
8	Ibrutinib	-10,67	-12,46	-1,08	+1,79	-1,08	15,03	19

Afinitas ikatan ligan dengan reseptor 10PJ dapat diketahui dari parameter *free binding energy* atau energi bebas Gibbs (ΔG). Dari ke tujuh ligan uji, nilai ΔG terendah terdapat pada tetra4 (-11,55 kkal/mol) dan pada tetra6 (-11,77 kkal/mol) sedangkan nilai ΔG ibrutinib sebagai obat pembanding (-10,67 kkal/mol). Dengan demikian menyatakan bahwa ikatan ligan uji dengan reseptor kanker leukimia lebih stabil dibandingkan dengan obat pembanding.

Visualisasi Penambatan Molekul

Hasil penambatan molekul didapat 2 senyawa terpilih yang memiliki *free binding energy* atau energi bebas Gibbs (ΔG) terendah, terdapat pada tetra6 (-11,77 kkal/mol) dan pada tetra4 (-11,55 kkal/mol) sedangkan nilai ΔG ibrutinib sebagai obat pembanding (-10,67 kkal/mol). Visualisasi tetra4, tetra6 beserta ibrutinib dilakukan menggunakan program *BIOVIA Discovery Studio 2017* yang bertujuan untuk melihat interaksi antara asam amino dengan ligan (Noviardi & Fachrurrazie, 2015).

Dapat dilihat interaksi residu asam amino dari tetra4, tetra6 dan ibrutinib pada Tabel 5 berikut :

Tabel 5. Interaksi residu asam amino dari tetra4, tetra6 dan ibrutinib hasil penambatan molekul

No	Nama Senyawa	Asam amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der Waals
1	tetra4	-	His380, Ile312 , Leu317, Val398, Tyr412, Asn387, Leu403, Ser404, Gly402, Glu301
2	tetra6	Asp400	Gly402, Ser404, Tyr412, Lye403, Asn387, Phe378, Ile312 , Phe401 , Thr334, Ile332
3	Ibrutinib	Thr334, Met337	Asp400 , Glu305 , Val275, Glu335, Gly340, Phe401 , Tyr272, Ile312 , Leu317, Val398

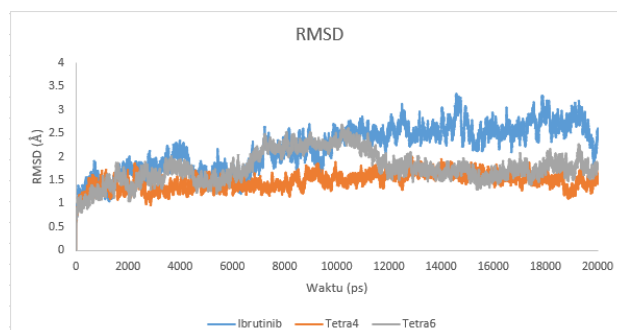
Berdasarkan Tabel 5 senyawa tetra4 menunjukkan memiliki ikatan yang mirip dengan reseptor 10PJ yaitu pada asam amino Ile312. Senyawa tetra6 dan ibrutinib menunjukkan memiliki ikatan yang mirip dengan reseptor 10PJ yaitu pada asam amino Asp400, Ile312, Phe401 dan Glu305. Asam amino Glu305 merupakan sisi aktif reseptor 10PJ yang terletak pada helix-3 (Nagar *et al.*, 2003).

Simulasi Dinamika Molekular

Produksi simulasi dinamika molekular menghasilkan *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), *Molecular Mechanics Generalized Surface Area* (MM-GBSA) (Dermawan *et al.*, 2019).

Root Mean Square Deviation (RMSD)

Nilai RMSD hasil simulasi dinyatakan dalam satuan angstrom (Å) dan dapat dilihat pada grafik berikut :

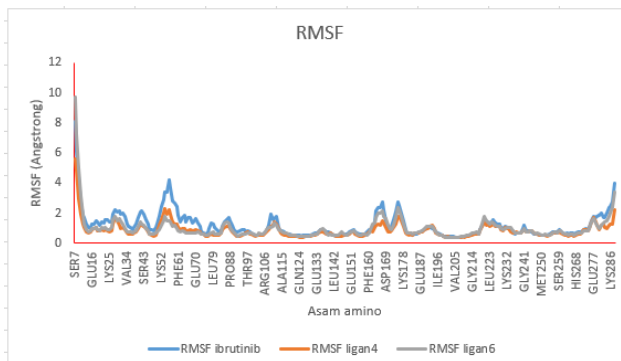


Gambar 1. Grafik RMSD senyawa tetra4, tetra6 dan ibrutinib

Dilihat dari Gambar 1, pada senyawa tetra4 menunjukkan sistem mencapai kestabilan setelah simulasi berlangsung selama 13-18 ns. Pada tetra6 sistem mencapai kestabilan setelah simulasi berlangsung selama 11-17 ns, dan untuk ibrutinib sistem mencapai kestabilan setelah simulasi berlangsung selama 16-17 ns. Secara keseluruhan senyawa tetra4 memiliki interaksi yang stabil dibandingkan dengan senyawa tetra6 dan ibrutinib.

Root Mean Square Fluctuation (RMSF)

Nilai RMSF dapat dilihat pada Gambar 2 berikut :



Gambar 2. Grafik RMSF Ibrutinib, Tetra4, dan Tetra6

Berdasarkan grafik RMSF senyawa uji tetra4, tetra6 dan ibrutinib menunjukan senyawa uji yang mengalami frukuasi rendah sesuai dengan sisi aktif reseptor 1OPJ yaitu senyawa uji tetra6 pada residu asam amino Glu305 yang berada pada helix-3 (Nagar *et al.*, 2003).

Kalkulasi Energi Ikatan Metode Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area (MM-GBSA)

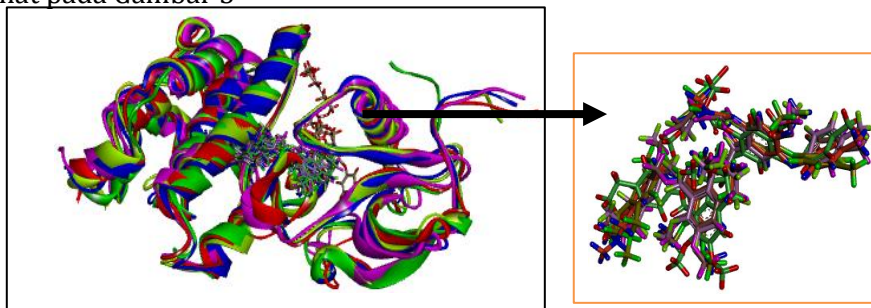
Tabel 6. Hasil kalkulasi energi bebas ikatan sistem ligan-reseptor metode MM-GBSA

Komponen Energi (kkal/mol)	Sistem		
	Ibrutinib	tetra4	tetra6
Interaksi Van der Waals (Vdw)	-52,61	-49,74	-85,61
Energi Elektrostatik (EEL)	210,48	152,55	0,23
Kontribusi Elektrostatik terhadap Energi Bebas Solvasi (EGB)	-181,38	-139,87	26,85
Kontribusi Non-Polar terhadap Energi Bebas Solvasi (ESURF)	-7,23	-7,03	-10,29
ΔG_{gas} (Vdw + EEL)	157,87	102,80	-85,38
ΔG_{solv} (EGB + ESURF)	-188,62	-146,90	16,55
ΔG_{TOTAL} (Vdw + EEL + EGB + ESURF)	-30,74	-44,09	-68,82

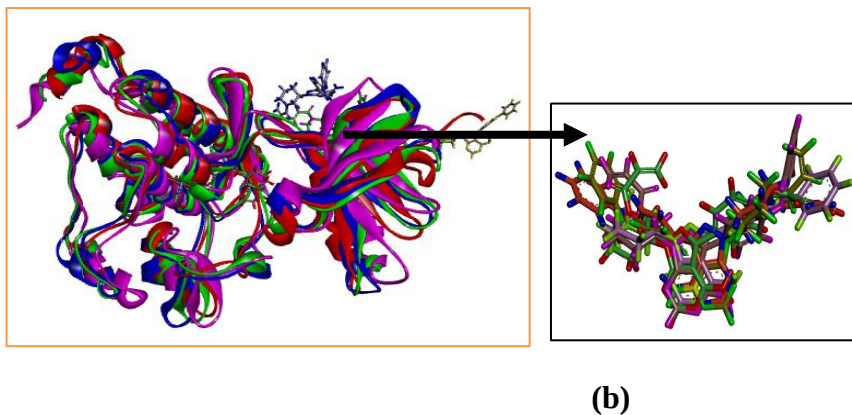
Dari Tabel 6 dapat dinyatakan bahwa nilai ΔG_{TOTAL} dari tetra6 (-68,82 kkal/mol) lebih rendah dari sistem ibrutinib sebagai obat pembanding (-30,74 kkal/mol). Hal tersebut menunjukkan bahwa afinitas dan kestabilan dari tetra6 terhadap reseptor 1OPJ lebih baik dibanding ibrutinib.

Visualisai Dinamika Molekular

Senyawa uji tetra6 dan ibrutinib selanjutnya dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak *Discovery studio 2017* untuk melihat posisi ligan terhadap protein (Fakih & Dewi, 2020). Hasil analisis dari dinamika molekular senyawa uji terpilih (tetra6) serta ibrutinib sebagai obat pembanding dapat dilihat pada Gambar 3



(a)



Ket : ● 1000 ps, ● 5000 ps, ● 10000 ps, ● 15000 ps, ● 20000 ps.

Gambar 3. (a) *Superimposition* Hasil Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Uji Tetra6, (b) *Superimposition* Hasil Simulasi Dinmika Molekular Ibrutinib (Obat Pembanding)

Semakin dekat posisi antara ligan dengan protein maka afinitas senyawa uji terhadap reseptor antikanker leukemia (10PJ) akan semakin stabil dan baik (Fakih & Dewi, 2020). Dapat dilihat berdasarkan Gambar 3. posisi ligan uji terhadap protein dianalisis lebih dekat dibandingkan dengan posisi ligan pembanding dengan protein, sehingga diprediksi ligan uji memiliki interaksi serta aktivitas biologis terhadap reseptor antikanker leukemia (10PJ) lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding.

KESIMPULAN DAN SARAN

Senyawa turunan C_{14} -urea tetrandrin secara *in silico* yang memenuhi standar toksisitas dan farmakokinetik dapat diprediksi sebagai kandidat obat antikanker leukemia diantaranya senyawa tetra1, tetra4, tetra5, tetra6, tetra7, tetra23 dan tetra24. Hasil penambatan molekul (*molecular docking*) pada senyawa turunan C_{14} -urea tetrandrin yang lolos kriteria toksisitas dan farmakokinetik diperoleh nilai energi bebas Gibbs (ΔG) terendah pada senyawa uji tetra4 yaitu -11,55 kkal/mol dan tetra6 yaitu 11,77 kkal/mol. Hasil visualisasi penambatan molekul senyawa uji tetra6 memiliki kesamaan atau kemiripan interaksi pengikatan residu asam amino dengan reseptor antikanker leukemia (10PJ) yaitu pada ikatan hidrogen terhadap asam amino Asp400. Hasil simulasi dinamika molekular senyawa tetra6 pada grafik RMSF menunjukkan fruktuasi rendah sesuai dengan sisi aktif reseptor antikanker leukemia (10PJ) yaitu pada residu asam amino Glu305 yang terletak pada helix-3. Diperoleh nilai total energi bebas senyawa uji tetra6 sebesar -68,82 kkal/mol yang dinyatakan lebih stabil dibandingkan dengan nilai ΔG_{TOTAL} ibrutinib sebesar -30,74 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa afinitas dan kestabilan dari senyawa tetra6 terhadap reseptor antikanker leukemia (kode PDB : 10PJ) lebih baik dibandingkan dengan obat pembanding

DAFTAR PUSTAKA

- Arwansyah, & Hasrianti. (2014). Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60–75.
- Benigni, R., Bossa, C., Jeliaskova, N., Netzeva, T., & Worth, A. (2008). The Benigni / Bossa Rulebase for Mutagenicity and Carcinogenicity – a Module of Toxtree. *Health San Francisco, January*. (23) 241.
- Bhatia, S., Schultz, T., Roberts, D., Shen, J., Kromidas, L., & Marie Api, A. (2015). Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 71(1), 52–62.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65.
- Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). In silico Identification of Characteristics Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 in the Development Novel Candidates for COVID-19 Infectious Diseases. *Journal of*

Biomedicine and Translational Research, 6(2), 48–52.

- Harvey, S. A., Sealy, I., Kettleborough, R., Fenyes, F., White, R., Stemple, D., & Smith, J. C. (2013). Identification Of the Zebrafish Maternal and Paternal Transcriptomes. *Development (Cambridge)*, 140(13), 2703–2710.
- In, A., Curcuma, S., & Histon, P. (2015). In Silico Analysis of Curcuma longa Against. *PCAF Histone Asetiltransferase*. 2(2), 43–53.
- Kartasasmita, R. E., Anugrah, R., & Tjahjono, D. H. (2015). Kajian Docking Dan Prediksi Beberapa Aspek Farmakokinetika Desain Molekul Turunan Kuinin Sebagai Upaya Menemukan Kandidat Senyawa Antimalaria Yang Baru. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 6–13.
- Lipinski, C. A. (2001). Avoiding investment in doomed drugs Is poor solubility an industry wide problem? *Current Drug Discovery, April*, 1–19.
- Listyani, T. T., Rois, M., & Prihati, S. (2019). Analisis Pengaruh Pengetahuan Investasi, Pelatihan Pasar Modal, Modal Investasi Minimal Dan Persepsi Risiko Terhadap Minat Investasi Mahasiswa Di Pasar Modal (Studi Pada Pt Phintraco Sekuritas Branch Office Semarang). *Jurnal Aktual Akuntansi Keuangan Bisnis Terapan (AKUNBISNIS)*, 2(1), 49.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83.
- Muttaqin, F. Z. (2019). Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*, 2(1), 49–64.
- Nagar, B., Hantschel, O., Young, M. A., Scheffzek, K., Veach, D., Bornmann, W., Clarkson, B., Superti-Furga, G., & Kuriyan, J. (2003). Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell*, 112(6), 859–871.
- Noviardi, H., & Fachrurrazie, F. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien a4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara in Silico. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 65–73.
- Nusa, H. S., Astuti, W., Kartasasmita, A. S., Virgana, R., Syakir, N., Bahtiar, A., Safriani, L., & Risdiana. (2015). Characterization of optical and structure properties of polydimethylsiloxanes. *Materials Science Forum*, 827, 99–104.
- Puratchikody, A., Sriram, D., Umamaheswari, A., & Irfan, N. (2016). 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 1–20.
- Ruswanto, R., Mustaqim, I., & Tuslinah, L. (2018). Kuersetin : Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase sebagai Kandidat Antikanker Berdasarkan Data Global Burden Cancer (GLOBOCAN), *International Agency for*. 14(2), 236–252.
- Siswandono. (2016). Kimia Medisinal Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Wati, N. L., & Qoyyimah, D. F. (2018). Tingkat Stres Ibu Yang Mempunyai Anak Kanker Leukemia di Rumah Cinta Bandung. *Jurnal Keperawatan BSI*, VI(1), 69–76.