Studi *In Silico* Enam Senyawa dari *Caesalpinia bonduc* L. (Robx) untuk Prediksi Toksisitas dan Interaksi pada Reseptor 5JMY sebagai Inhibitor Enzim Elastase

In Silico Study of Six Compounds from Caesalpinia bonduc L. (Robx) for Toxicity Prediction and Interaction at 5JMY Receptors as Elastase Enzyme Inhibitors

Desi Nadya Aulena^{1*}, Dwi Fitri Yani²

¹ Program Studi Doktor Ilmu Farmasi, Universitas Pancasila, Indonesia
² Program Studi Kimia, UIN Raden Fatah Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia
*corr author: desi.nadya@univpancasila.ac.id

ABSTRAK

Biji buah kebiul (Caesalpinia bonduc L. Roxb) memiliki kandungan senyawa 2-*O*-β-δ-glucosyloxy-4-methoxy 6-O-caesalpinianone, caesalpinianone, benzene propanoic acid, ethacrynic acid, bonducellin, dan flavonol. Senyawa ini diketahui berpotensi sebagai antioksidan dan dapat dimanfaatkan sebagai antiaging. Data menunjukkan belum ada kajian terkait senyawa yang menghambat kinerja enzim elastase, sehingga pada penelitian ini akan dikaji terkait senyawa yang berperan dalam penghambatan aging melalui studi skrining virtual dan elusidasi mode ikatan pada beberapa struktur kristal enzim elastase dengan metode molecular docking. Untuk memperkirakan toksisitas dan interaksi dengan reseptor 5JMY, telah dilakukan studi in silico menggunakan aplikasi online pkCSM dan Molegro Virtual Docker (MVD) dengan protein kode pdb 5JMY. Hasil studi menunjukkan bahwa bahwa enam senyawa ini tidak toksik dan baru menimbulkan efek samping pada dosis yang lebih tinggi dari log dosis 3,964 mg/kg BB/hari. Interaksi tiga senyawa yaitu caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone dan ethacrynic acid dengan reseptor 5JMY lebih besar daripada kontrol positif ECGC. Senyawa 6-O-caesalpinianone memiliki aktivitas paling tinggi dibandingkan dengan 5 senyawa senyawa aktif dari Caesalpinia bonduc L. (Robx) lainnya dan lebih tinggi dari pada ECGC. Asam amino yang terlibat dalam interaksi dengan caesalpinianone, 6-Ocaesalpinianone, $2-O-\beta-\delta$ -glucosyloxy-4-methoxybenzenepropanoic acid dan bonducellin adalah Arg 717. Asam amino yang terlibat dalam interaksi dengan senyawa ethacrynic acid dan flavonol adalah His 583 dan Met 579.

Kata kunci: Caesalpinia bonduc, toksisitas, Molegro Virtual Docking, 5JMY, enzim elastase

ABSTRACT

Kebiul fruit seeds (Caesalpinia bonduc L. Roxb) contain compounds caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone, 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxy benzene propanoic acid, ethacrynic acid, bonducellin, and flavonols. These compounds are known to have potential as antioxidants and can be used as antiaging. The data shows that there are no studies related to compounds that inhibit the performance of the elastase enzyme, so in this research, the compounds that play a role in inhibiting aging are studied through virtual screening studies

DOI: 10.30595/sainteks.v19i2.13532 (199 – 209)

and elucidation of bonding modes on several crystal structures of elastase enzymes using the molecular docking method. To estimate the toxicity and interaction with the 5JMY receptor, an in silico study was carried out using the online application pkCSM and the Molegro Virtual Docker (MVD) with the protein coded pdb 5JMY. The results of the study showed that these six compounds were not toxic and only caused side effects at doses higher than the log dose of 3.964 mg/kg BW/day. The interaction of three compounds, namely caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone and ethacrynic acid with the 5JMY receptor was greater than that of the ECGC positive control. The 6-O-caesalpinianone compound had the highest activity compared to 5 other active compounds from Caesalpinia bonduc L. (Robx) and higher than ECGC. The amino acid involved in the interaction with caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone, 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxy benzene propanoic acid and bonducellin is Arg 717. The amino acid involved in the interaction with ethacrynic acid and flavonol compounds is His 583 and Met 579.

Keywords: Caesalpinia bonduc, toxicity, Molegro Virtual Docking, 5JMY, elastase enzyme

PENDAHULUAN

Polusi udara dapat menimbulkan permasalahan kulit wajah seperti kulit kusam, jerawat, penuaan dini pada kulit. Udara yang tercemar dapat mempengaruhi kualitas kulit dalam peningkatan sebum sehingga menyebabkan wajah menjadi kelebihan minyak, menurunkan vitamin E yang berguna dalam produksi kolagen untuk menjaga elastisitas kulit wajah, dan peningkatan asam laktat yang berfungsi membantu pembentukan sel kulit baru dengan mengangkat sel kulit mati penyebab penuaan.(Kevin *et al.*, 2018). Penuaan (*aging*) dapat disebabkan oleh faktor dari ekstrinsik yaitu paparan sinar matahari atau polusi udara dan faktor intrinsik yaitu peningkatan aktivitas enzim elastase, hyaluronidase dan kolagenase. Enzim ini memiliki peranan penting dalam proses penuaan kulit, dimana proses *antiaging* ini berkaitan dengan penghambatan terhadap aktivitas ketiga enzim tersebut (Mumpuni, Mulatsari and Noerfa, 2019). Respon biologi yang terjadi pada kulit akibat adanya paparan radiasi sinar UV adalah edema, penipisan lapisan dermis dan epidermis, *tanning*, imunosupresan, kerusakan DNA, *photoaging*, fotodermatosis akut dan kronik serta melanogenesis (Sugihartini dan Nuryanti, 2017).

Perubahan gaya hidup masyarakat serta meningkatnya akses informasi kesehatan membuat banyak orang mulai beralih dan mempertimbangkan pentingnya bahan baku dari alam untuk produk perawatan kulit sehari-hari. Penggunaan produk perawatan kulit berbahan baku alami dinilai cukup efektif dalam menyelesaikan permasalahan wajah (Kevin *et al.*, 2018).

Provinsi Bengkulu merupakan salah satu daerah di Indonesia yang memiliki banyak keanekaragaman hayati yang dapat dimanfaatkan sebagai obat dan kosmetik. Tanaman kebiul merupakan tanaman yang tumbuh liar tidak dibudidayakan. Tanaman ini memiliki daun, batang dan biji, namun yang sering digunakan untuk obat tradisional oleh masyarakat adalah biji kebiul (Yuni dan Yani, 2021). Biji buah kebiul (*Caesalpinia bonduc L. Roxb*) merupakan tanaman yang tumbuh di kabupaten Bengkulu Selatan yang pada beberapa penelitian diketahui mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, steroid dan saponin (Uyatmi, Inoriah dan Marwanto, 2016)(Yani dan Dirmansyah, 2021). Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak hidro-metanol biji kebiul merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai antiooksidan alami. Ekstrak hidro-metanol biji kebiul memiliki aktivitas inhibisi yang kuat pada radikal 2, 2-difenil-1-pikrilhidrazil dengan nilai IC₅₀ 157,4 μg/ml, radikal hidroksil dengan nilai IC₅₀ 61,9 μg / ml dan hidrogen peroksida dengan nilai IC₅₀

ISSN: 2686-0546

Volume 19 No 2, Oktober 2022

DOI: 10.30595/sainteks.v19i2.13532 (199 – 209)

64,32 µg / ml. Pada studi fitokimia diketahui bahwa ekstrak hidro-metanol biji kebiul kaya akan senyawa fenolik (setara 24,66 mg asam galat/g ekstrak kering) dan flavonoid (setara dengan 136,65 µg quercetin/ g ekstrak kering)(Jana *et al.*, 2011). Selain itu juga diketahui pada suatu penelitian memperlihatkan bahwa daun kebiul memiliki aktivitas sebagai tabir surya (Sari dan Yani, 2021). Sehingga tanaman ini juga dapat dimanfaatkan dalam bidang kosmetik.

Pada pengembangan kosmetik baru yang berasal dari bahan alam, secara konvensional yang biasa dilakukan yaitu isolasi senyawa yang diduga mempunyai aktivitas, kemudian diuji dengan enzim yang sesuai dengan aktivitasnya sampai ditemukan senyawa yang sangat potensial. Berdasarkan penelitian terkait tanaman *Caesalpinia bonduc L. Roxb.* yang diketahui berpotensi sebagai antioksidan dan dapat dimanfaatkan sebagai antiaging ini, data menunjukkan belum ada kajian terkait senyawa yang menghambat kinerja enzim elastase, sehingga pada penelitian ini akan dikaji terkait senyawa yang berperan dalam penghambatan aging melalui studi skrining virtual dan elusidasi mode ikatan pada beberapa struktur kristal enzim elastase dengan metode *molecular docking*.

Kimia komputasi medisinal dapat menggambarkan senyawa dalam bentuk tiga dimensi (3D), kemudian dilakukan komparasi atas dasar kemiripan dan energi dengan senyawa lain yang sudah diketahui aktivitasnya (*pharmacophore query*). Berbagai senyawa turunan dan analog dapat disintesis secara *in silico* atau disebut sebagai senyawa hipotetik. Aplikasi komputer ini melakukan kajian interaksi antara senyawa hipotetik dengan reseptor yang telah diketahui data struktur 3D secara *in silico*. Kajian ini dapat memprediksi aktivitas senyawa-senyawa hipotetik dan sekaligus dapat mengeliminasi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas rendah (Istyastono, 2011). *Docking molecular* digunakan untuk merancang obat dan kosmetik dengan bantuan komputer. Interaksi reseptor dan ligan dapat diprediksi menggunakan visualisasi tiga dimensi.

Untuk memperkirakan toksisitas dan interaksi 6 senyawa pada tanaman *Caesalpinia bonduc L. Roxb*. dengan reseptor enzim elastase dilakukan studi *in silico* menggunakan aplikasi *online* pkCSM dan *Molegro Virtual Docker* (MVD) dengan protein berkode PDB 5JMY (http://www.pdb.org), berdasarkan penelitian sebelumnya reseptor ini diketahui memiliki nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang memenuhi syarat yaitu < 2Å dimana posisi ligan yang berikatan pada *active site* pergeserannya tidak terlalu jauh (Mumpuni, Mulatsari dan Noerfa, 2019). Sebagai ligan pembanding adalah 6LD_807 [A] dan ECGC (*Epigallocatechin gallate*).

METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Struktur ECGC (*Epigallocatechin gallate*) yang dijadikan senyawa pembanding atau control positif inhibitor enzim elastase. Struktur kristalin enzim elastase dengan kode pdb 5JMY. Struktur 6 senyawa dari tanaman *Caesalpinia bonduc L. Roxb*. Yang diunduh dari *The PubChem substance database* dan jurnal penelitian yaitu caesalpinianone, 6-Ocaesalpinianone, 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxy benzene propanoic acid, ethacrynic acid (Ata, Gale and Samarasekera, 2009), bonducellin, dan flavonol (Singh and Raghay, 2012).

Program Chem Draw 18.1 untuk membuat struktur 2 dimensi dan chem 3D 18.1 untuk membuat struktur 3-dimensi. Program *Molegro Virtual Docker* 5.5 untuk docking dan analisis asam amino (Molegro, 2011). Reseptor enzim elastase (PDB kode 5JMY diunduh pada <u>www.pdb.org</u>. Peralatan computer dengan Windows 10, Intel(R) Core ™ i3-7020U CPU @ 2.30GHz, RAM 8 GB, dan 64-bit Operating System.

DOI: 10.30595/sainteks.v19i2.13532 (199 – 209)

2. Prosedur Penelitian

a. Metode. Preparasi Struktur Protein.

Kristal protein dengan struktur 5JMY diunduh secara gratis di website (<u>www.pdb.org</u>) dengan PDB kode 5JMY.

b. Preparasi Ligan.

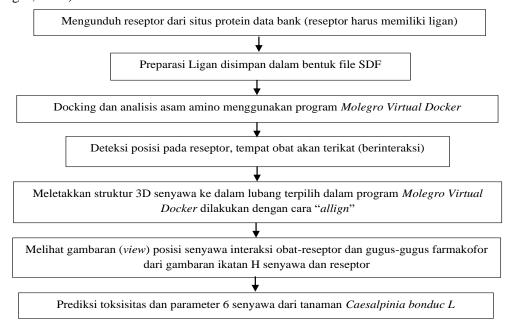
Struktur 2D dari 6LD_807 [A] dan ECGC digambar pada program Chem Draw 18.1. Masing-masing struktur di atas kemudian dijadikan bentuk 3D menggunakan program Chem 3D 18.1. Untuk melihat bentuk stereokimia dan bentuk yang paling stabil dari kedua senyawa tersebut dilakukan menggunakan program ini dengan memilih MMFF94. Setelah didapatkan bentuk yang paling stabil, struktur tersebut disimpan dalam bentuk file SDF, karena dalam bentuk file inilah yang dapat dibaca program *Molegro Virtual Docker* dan digunakan untuk proses docking (Molegro, 2011).

c. Prediksi Toksisitas menggunakan pkCSM online. farmakokinetika

Untuk memprediksi toksisitas dan parameter 6 senyawa dari tanaman *Caesalpinia bonduc L.* Roxb. dapat digunakan aplikasi pkCSM *online*. Struktur senyawa dalam format file SDF diubah ke dalam file SMILES menggunakan SMILES *translator*, selanjutnya diprediksi toksisitas dan parameter farmakokinetikanya menggunakan aplikasi pkCSM.

d. Docking dan Analisis Asam Amino.

Docking dan analisis asam amino dapat dilakukan menggunakan program *Molegro Virtual Docker*, dan semua tahapan menggunakan bentuk gambaran 3D. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses ini adalah pemilihan senyawa yang didocking dan *cavity* tempat obat akan berinteraksi (Ahmad Saifuddin, Siswandono, 2014). Parameter yang diukur dalam proses docking adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan Hbond, serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Untuk mengukur kekuatan ikatan obat-reseptor, parameter yang sering digunakan adalah nilai *Rerank Score* (Molegro, 2011).



Gambar 1. Skema diagram alir metode preparasi hingga analisis interaksi molekul

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Preparasi Ligan.

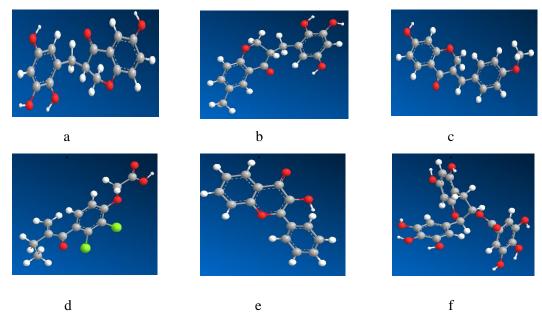
Hasil pembuatan struktur dua dimensi dengan menggunakan program Chem Draw 18.1 ditunjukkan pada Gambar 2.

Gambar 2. Struktur 2D Caesalpinianone (a); 6-O-Caesalpinianone (b); 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxybenzenepropanoic acid (c); Bonducellin (d); Ethacrynic acid (e), Flavonol (f); ECGC (g);

Dari struktur 2D tersebut digunakan untuk membuat struktur 3D dan penentuan energi minimal dengan menggunakan program Chem3D 18.1. karena pada semua tahapan docking harus dilakukan dalam model struktur 3D. Model struktur 3D ditunjukkan pada Gambar 3.

2. Prediksi Toksisitas 6 Senyawa dari Tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb.

Hasil prediksi toksisitas *in silico* dari 6 senyawa tanaman *Caesalpinia bonduc* L. Roxb. ditunjukkan pada Tabel 1. Dari Tabel 1, diketahui bahwa ke enam senyawa dari tanaman *Caesalpinia bonduc* L. Roxb bersifat tidak toksik, tidak hepatotoksik dan tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit. Dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping cukup tinggi yang ditunjukkan oleh nilai log dosis yakni dalam rentang 1,662 - 3.964 mg/kg BB/hari. Selain itu terdapat 4 senyawa dari 6 senyawa bersifat mutagenik yaitu senyawa Caesalpinianone, 6-O-Caesalpinianone, Bonducellin dan Flavonol (Tabel 1-4). Sedangkan senyawa $2-O-\beta-\delta$ -glucosyloxy-4-methoxy benzene propanoic acid dan Ethacrynic acid tidak bersifat mutagenic (Tabel 5-6). Dosis maksimum yang diprediksi dapat di toleransi manusia cukup tinggi yang ditunjukkan oleh nilai log dosis senyawa ethacrynic acid yaitu 1.236 mg/kg/hari.



Gambar 3. Struktur 3D Caesalpinianone (a); 6-O-Caesalpinianone (b); 2-O-β-δ-glucosyloxy-4-methoxybenzenepropanoic acid (c); Bonducellin (d); Ethacrynic acid (e), Flavonol (f); ECGC

Tabel 1. Prediksi toksisitas senyawa Caesalpinianone dari tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb. dan interpretasinya

| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|--|
| AMES | Ya | Ya/tidak | Mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 0.326 | log mg/kg/hari | MRTD rendah |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 2.018 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 2.722 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 2.722 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

Volume 19 No 2, Oktober 2022

DOI: 10.30595/sainteks.v19i2.13532 (199 - 209)

Tabel 2. Prediksi toksisitas senyawa 6-O-Caesalpinianone dari tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb. dan interpretasinya

| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| AMES | Ya | Ya/tidak | Mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 0.292 | log mg/kg/hari | MRTD rendah |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 2.133 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 2.679 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 2.679 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

Tabel 3. Prediksi toksisitas senyawa 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxy benzene propanoic acid dari tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb. dan interpretasinya

| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| AMES | Tidak | Ya/tidak | Tidak mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 0.799 | log mg/kg/hari | MRTD tinggi |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 2.749 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 3.964 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 3.964 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

Tabel 4. Prediksi toksisitas senyawa Bonducellin dari tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb. dan interpretasinya

| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| AMES | Ya | Ya/tidak | Mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 0.442 | log mg/kg/hari | MRTD rendah |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 2.1 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 1.662 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 1,662 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

DOI: 10.30595/sainteks.v19i2.13532 (199 – 209)

Tabel 5. Prediksi toksisitas senyawa *Ethacrynic acid* dari tanaman *Caesalpinia bonduc L*. Roxb. dan interpretasinya

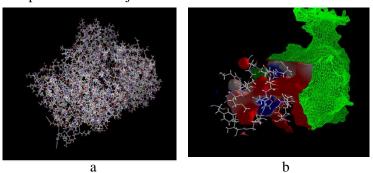
| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| AMES | Ya | Ya/tidak | Tidak mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 1.236 | log mg/kg/hari | MRTD tinggi |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 2.562 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 2.007 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 2,007 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

Tabel 6. Prediksi toksisitas senyawa *Flavonol* dari tanaman *Caesalpinia bonduc L*. Roxb. dan interpretasinya

| Nama model | Nilai prediksi | Satuan | Interpretasi |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| AMES | Ya | Ya/tidak | Mutagenik |
| Max. tolerated dose (human) | 0.104 | log mg/kg/hari | MRTD rendah |
| Oral Rat Acute Toxicity (LD50) | 1.886 | mol/kg | Tidak toksik |
| Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) | 1.9 | log mg/kg_BB/hari | Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 1,9 mg/kg BB/hari |
| Hepatotoksisitas | Tidak | Ya/tidak | Tidak hepatotoksik |
| Skin Sensitisation | Tidak | Ya/tidak | Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit |

3. Docking dan Analisis Asam Amino.

Reseptor 5JMY yang telah diunduh pada situs protein data bank (www.pdb.org) dan telah diimpor pada program *Molegro Virtual Docker* ditunjukkan pada Gambar 4. Program MVD akan secara otomatis mengkoreksi protein yang telah diimpor serta secara langsung akan melakukan penambahan atom H dan mengkoreksi apabila ada beberapa asam amino residu protein yang salah. Hasil deteksi tempat berinteraksi antara ligan dan reseptor (*cavity*) pada reseptor 5JMY ditunjukkan oleh Gambar 4.



Gambar 4. Struktur reseptor 5JMY (a), cavity dan ligand (b)

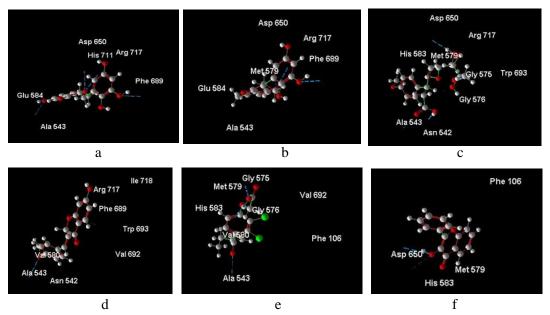
Setelah dilakukan proses *docking* dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker* diperoleh hasil yaitu antara ECGC (Rerank score: -91.1729) dan 6 senyawa aktif dari *Caesalpinia bonduc* L. (Robx) memiliki rerank score bervariasi dan mendekati rerank score control positif yaitu ECGC. *Rerank score* senyawa aktif yang paling kecil adalah bonducellin (Rerank score: -77.4183). Skor docking dari 6 (enam) senyawa aktif dari biji buah *Caesalpinia bonduc* L. (Robx) dan ligan pembanding (ECGC) dapat dilihat pada Tabel 7.

Rerank score merupakan nilai yang mencerminkan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan dengan reseptor, sehingga dari nilai tersebut dapat diprediksi aktivitas suatu senyawa, dilihat semakin rendahnya nilai rerank score, sehingga ikatan antara ligan dan reseptor juga akan makin stabil. Akibatnya aktivitas senyawa juga dapat dikatakan semakin tinggi dibandingkan dengan senyawa yang memiliki nilai rerank score lebih tinggi. Berdasarkan hasil simulasi docking tersebut dapat diprediksi bahwa Interaksi tiga senyawa yaitu caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone dan ethacrynic acid dengan reseptor 5JMY lebih besar daripada ECGC. Senyawa 6-O-caesalpinianone memiliki aktivitas paling tinggi dibandingkan dengan 5 senyawa senyawa aktif dari Caesalpinia bonduc L. (Robx) lainnya dan lebih tinggi dari pada kontrol positif yaitu ECGC.

Tabel 7. Skor Docking Senyawa Uji dan Ligan Pembanding (ECGC) pada aktifitas sebagai Inhibitor Enzim Elastase

| Nama Senyawa dari tanaman Caesalpinia bonduc L. (Robx) | Rerank Score | Senyawa Pembanding (ECGC) | Prediksi aktifitas |
|---|-----------------|---------------------------------|-----------------------|
| Caesalpinianone | -104,856 | | Aktif |
| 6-O-Caesalpinianone | -106,311 | | Aktif |
| 2-O-β-δ-glucosyloxy-4- methoxybenzenepropanoic acid | -86,7457 | -91,1729 | Inaktif |
| Bonducellin | -77,4183 | | Inaktif |
| Ethacrynic acid | -99,1609 | | Aktif |
| Flavonol | -77,938 | | Inaktif |

Pada interaksi antar ligan dan reseptor terdapat interaksi ligan dengan beberapa asam amino residu dari reseptor 5JMY. Asam asam amino yang terlibat pada proses interaksi senyawa caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone, 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxybenzene propanoic acid, bonducellin, ethacrynic acid dan flavonol tersaji pada Gambar 5. Residu asam amino yang berperan dalam ikatan antara reseptor dengan senyawa caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone, 2-O- β - δ -glucosyloxy-4-methoxyben zenepropanoic acid dan bonducellin adalah Arg 717. Sedangkan residu asam amino yang berperan dalam ikatan antara reseptor dengan senyawa ethacrynic acid dan flavonol adalah His 583 dan Met 579.



Gambar 5. Hasil Deteksi Tempat Berinteraksi dengan Reseptor Caesalpinianone (a), 6-O-Caesalpinianone (b), 2-O-β-δ-glucosyloxy-4-methoxybenzenepropanoic acid (c), Bonducellin (d), Ethacrynic acid (e) dan Flavonol (f)

KESIMPULAN

Melalui studi in silico terhadap 6 senyawa tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb 6-O-caesalpinianone, 2-O-β-δ-glucosyloxy-4vaitu caesalpinianone, methoxybenzenepropanoic acid, bonducellin, ethacrynic acid dan flavonol dapat diprediksi bahwa enam senyawa ini tidak toksik dan baru menimbulkan efek samping pada dosis yang lebih tinggi dari log dosis 3,964 mg/kg BB/hari. Interaksi tiga senyawa yaitu caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone dan ethacrynic acid dengan reseptor 5JMY lebih besar daripada ECGC. Senyawa 6-O-caesalpinianone memiliki aktivitas paling tinggi dibandingkan dengan 5 senyawa senyawa aktif dari Caesalpinia bonduc L. (Robx) lainnya dan lebih tinggi dari pada kontrol positif yaitu ECGC. Asam amino reseptor yang terlibat dalam interaksi dengan caesalpinianone, 6-O-caesalpinianone, 2- $O-\beta-\delta$ -glucosyloxy-4methoxybenzenepropanoic acid dan bonducellin adalah Arg 717. Sedangkan asam amino yang berperan dalam ikatan antara reseptor dengan senyawa ethacrynic acid dan flavonol adalah His 583 dan Met 579. Perlu dilakukan studi in silico terhadap enzim lainnya dari senyawa tanaman Caesalpinia bonduc L. Roxb untuk dapat melihat aktivitas lain senyawa tersebut dalam bidang kesehatan dan kosmetik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Apt. Siswandono, M.S. atas lisensi *Molegro Virtual Docking* (MVD).

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, Saifuddin, Siswandono, Dan B. P. E. W. (2014) 'Studi In Silico Gendarusin A, B, C, D, Dan E Untuk Prediksi Absorbsi Dan Aktivitas Terhadap Hialuronidase (Ec 3.2.1.35) Ahmad', *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(2), Pp. 42–

- 47. Doi: 10.1002/Wsbm.75.
- Ata, A., Gale, E. M. And Samarasekera, R. (2009) 'Bioactive Chemical Constituents Of Caesalpinia Bonduc (Fabaceae)', *Phytochemistry Letters*, 2(3), Pp. 106–109. Doi: 10.1016/J.Phytol.2009.02.002.
- Istyastono (2011) 'Peran Komputer Dalam Penemuan Obat'.
- Jana, K. Et Al. (2011) 'Antioxidant Potential Of Hydro-Methanolic Extract Of Seed Of Caesalpinia Bonduc: An In Vitro Study', Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology And Research, 2(4), Pp. 260–265. Doi: 10.4103/2231-4040.90884.
- Kevin, A. *Et Al.* (2018) 'Analisa Tren Skin Care Natural Terhadap Preferensi Konsumen', *Indonesian Business Review*, 1(1), Pp. 130–142. Doi: 10.21632/Ibr.1.1.130-142.
- Molegro (2011) 'Molegro Virtual Docker User Manual', P. 251.
- Mumpuni, E., Mulatsari, E. And Noerfa, T. K. (2019) 'Skrining Virtual Dan Elusidasi Moda Ikatan Senyawa Inhibitor Enzim Elastase Dan Hyaluronidase Pada Beberapa Tanaman Dengan Aktivitas Anti-Aging', *Jurnal Farmasi Indonesia*, Pp. 90–100.
- Sari, N. dan Yani, D. F. (2021) 'Uji Aktivitas Ekstrak Metanol Daun Kebiul (Caesalpinia Bonduc L.) Sebagai Bahan Aktif Sediaan Tabir Surya', 1(2), Pp. 77–83.
- Singh, V. And Raghav, P. K. (2012) 'Review On Pharmacological Properties Of Caesalpinia Bonduc L.', *Int. J. Med. Arom. Plants*, 2(3), Pp. 2249–4340.
- Sugihartini, N. Dan Nuryanti, E. (2017) 'Formulasi Krim Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera) Sebagai Sediaan Antiaging', *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 29(1), Pp. 1–7.
- Uyatmi, Y., Inoriah, E. And Marwanto, M. (2016) 'Pematahan Dormansi Benih Kebiul (Caesalphinia Bonduc L.) Dengan Berbagai Metode', *Akta Agrosia*, 19(2), Pp. 147–156. Doi: 10.31186/Aa.19.2.147-156.
- Yani, D. F. dan Dirmansyah, R. (2021) 'Uji Aktivitas Fraksi Metanol Dan N-Heksan Kulit Dan Kernel Biji Kebiul (Caesalpinia Bonduc L.) Sebagai Tabir Surya Activity Test Of Methanol And N-Hexan Fraction Of Coat And Kernel Seed (Caesalpinia Bonduc L.) As A Sun Screen', *J. Sains Dasar*, 2021(1), Pp. 1–5.
- Yuni, R. T. dan Yani, D. F. (2021) 'Uji Fitokimia Dan Penentuan Nilai Sun Protection Factor (Spf) Fraksi Metanol Dan N-Heksan Daun Kebiul (Caesalpinia Bonduc) Secara In Vitro', *Fullerene Journal Of Chemistry*, 6(2), Pp. 71–75. Doi: 10.37033/Fjc.V6i2.251.