



Analisis Molekuler Docking Senyawa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Antidepresan Terhadap Reseptor *Monoamine Oxidase A*

Molecular Docking Analysis of Soursop Leaf Compounds (Annona muricata L.) as Antidepressants Against Monoamine Oxidase A Receptors

Wulan Dari Neng Gumiwang^{1*}, Sulisetijono¹, Frida Kunti Setiowati¹

¹Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Malang

Jl. Semarang No.5, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Email: wulan.dari.2003428@students.um.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstract

Depression is a mental disorder characterized by emotional instability, difficulty concentrating, and suicidal thoughts. Moclobemide, a Monoamine Oxidase Inhibitor type antidepressant, works by reversibly inhibiting the MAO-A isoenzyme. This study aims to predict the potential of kaempferol compounds in soursop leaves as antidepressants through an *in silico* approach using molecular docking techniques to determine the binding affinity value with the MAO-A receptor. The results showed that kaempferol had a higher binding affinity value than moclobemide. Pharmacokinetic analysis showed that kaempferol can be absorbed, distributed, metabolized, and excreted well, indicating its potential as a safe antidepressant drug candidate that works by inhibiting the MAO-A receptor. **Keywords:** *In silico*, Kaempferol, Moclobemide, Monoamine Oxidase A, Soursop leaves

Keywords: Soursop leaves, *in silico*, kaempferol, moclobemide, monoamine oxidase A

Abstrak

Depresi merupakan gangguan jiwa yang ditandai dengan ketidakstabilan emosi, kesulitan berkonsentrasi, dan pikiran untuk bunuh diri. Moclobemide, obat antidepresan tipe *Monoamine Oxidase Inhibitor*, bekerja dengan menghambat reversibel isoenzim MAO-A. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi senyawa kaempferol pada daun sirsak sebagai antidepresan melalui pendekatan *in silico* menggunakan teknik *molecular docking* untuk mengetahui nilai *binding affinity* dengan reseptor MAO-A. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kaempferol memiliki nilai *binding affinity* yang lebih tinggi daripada moclobemide. Analisis farmakokinetik menunjukkan bahwa kaempferol dapat diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme, dan diekskresi dengan baik, menunjukkan potensi sebagai kandidat obat antidepresan aman yang bekerja dengan menghambat reseptor MAO-A.

Kata kunci : Daun sirsak, *in silico*, kaempferol, moclobemide, monoamine oksidase A

Disubmit : 30 November 2022 ; Direvisi : 28 Agustus 2024 ; Diterima : 12 September 2024



Pendahuluan

Pandemi COVID-19 dilaporkan mengalami peningkatan masalah kesehatan mental, termasuk stres, kecemasan, depresi, dan gangguan tidur (Shevlin *et al.*, 2020). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2017), depresi dan kecemasan adalah gangguan mental yang umum, dengan tingkat prevalensi yang tinggi. Lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia (sekitar 3,6% dari populasi) mengalami kecemasan, sementara sekitar 322 juta orang (sekitar 4,4% dari populasi) menderita depresi, dan sebagian besar dari mereka berasal dari wilayah Asia Tenggara dan Pasifik Barat. Depresi adalah suatu gangguan mental yang ditandai oleh fluktuasi emosi, kesulitan dalam berkonsentrasi, kehilangan minat terhadap aktivitas yang biasanya menyenangkan, gangguan fisik, perasaan pesimis terhadap masa depan, dan keinginan untuk bunuh diri (Pradiningsih *et al.*, 2017).

Depresi dapat diobati menggunakan dua metode, yaitu pendekatan konvensional dan pendekatan tradisional. Pendekatan konvensional biasanya melibatkan pemberian antidepresan sintetik, meskipun penggunaan antidepresan secara terus-menerus dapat menimbulkan efek samping seperti kecemasan, mual, dan masalah tidur. Di sisi lain, pendekatan tradisional melibatkan penggunaan obat herbal, yang dapat mengurangi ketergantungan pada obat-obatan kimia yang sering kali berhubungan dengan efek samping (Adelina, 2013). Moclobemide adalah contoh antidepresan yang termasuk dalam kategori *Inhibitor Monoamine Oxidase* (MAOI). Moclobemide bekerja dengan cara menghambat enzim monoamine oxidase tipe A secara reversibel, yang khususnya meningkatkan kadar neurotransmitter seperti epinefrin, serotonin dan norepinefrin (Entzeroth dan Ratty, 2017).

Dalam upaya untuk mengurangi efek samping, penggunaan bahan alam telah dianggap sebagai alternatif potensial untuk obat antidepresan. Menurut penelitian mengenai tumbuhan obat di Indonesia, daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti steroid, flavonoid, kumarin, alkaloid, dan tannin. Kandungan senyawa bioaktif yang berperan sebagai antidepresan adalah alkaloid anonain dan

nuciferine yang diprediksi memiliki potensi yang sama dengan senyawa kontrol moclobemide, sehingga dapat menjadi alternatif baru sebagai kandidat obat antidepresan.

Berdasarkan penelitian Martínez-Vázquez *et al.* (2011) menunjukkan bahwa Famili *Annonaceae* banyak mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid, yang merupakan kandungan bahan aktif antidepresan. Menurut Azis (2020) senyawa yang berpotensi sebagai antidepresan yaitu flavonoid kaempferol, *quercetin* dan *catechin* merupakan senyawa yang termasuk ke dalam golongan flavonoid, dimana senyawa flavonoid ini menghambat aktivitas MAO, meningkatkan kadar serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dan kadar dari (BDNF) (Deng dan West, 2011). Daun sirsak adalah jenis tanaman yang memiliki potensi untuk dijadikan obat herbal karena mengandung beragam metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat obat (Taufan, 2020). Akan tetapi penelitian terkait potensi senyawa kaempferol pada daun sirsak dan kajian komputasi sebagai kandidat antidepresan masih jarang diteliti, sehingga peneliti tertarik untuk mengkaji aktivitas senyawa bioaktif potensial dari daun sirsak dengan pendekatan *in silico* melalui *molecular docking*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif kaempferol pada daun sirsak sebagai kandidat obat antidepresan dengan pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* dengan menggunakan senyawa kontrol moclobemide dan protein target MAO-A.

Metode Penelitian

Preparasi struktur 3D Ligan

Langkah awal sebelum memprediksi suatu senyawa berpotensi terhadap suatu penyakit yaitu menyimpan informasi penting berupa CID, *Canonical SMILES*, sifat kimia dan fisika suatu senyawa. Senyawa prediksi yang digunakan yaitu senyawa prediksi kaempferol dan senyawa kontrol moclobemide dengan menyimpan struktur 3D dalam bentuk *Sybil Data Files* (*.sdf) melalui database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) (Mooers, 2016).

Preparasi struktur 3D Protein Target

Penentuan protein target melalui database *Swiss Target Prediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), *Pharm Mapper* (<http://www.lilabecust.cn/pharmmapper/>) *superPred* (<https://prediction.charite.de/>), dengan menggunakan *Canonical SMILES* dari kaemferol. Informasi mengenai protein target dapat diperoleh melalui web *database* Uniprot. UniProt ID: P21397. Struktur 3D protein target diunduh pada web server *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org>) dengan RCSB PDB Entry ID: 2Z5Y pada Organisme Homo Sapiens dengan X-Ray *diffraction* dan resolusi pengukuran 2,17 Ångström dan disimpan dalam ekstensi PDB (*.pdb) (Nur et al., 2020).

Uji Potensi Biooral Berdasarkan Aturan Lipinski

Uji potensi biooral dapat dilakukan dengan melakukan perbandingan karakteristik fisika dan kimia senyawa dengan aturan Lipinski. Ketentuan suatu senyawa dapat dikatakan berpotensi menjadi biooral apabila dapat memenuhi kriteria aturan Lipinski yang meliputi MWT (*Molecular weight*) ≤ 500 Dalton, $\log P \leq 5$; 3) donor ikatan hidrogen ≤ 5 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 dan refraksi molar (40–130). Informasi tersebut diunduh dari yang diunduh dari (<http://www.scfbioiitd.res.in/software/drugdesi gn/lipinski.jsp>) (Lipinski et al., 2001).

Uji Farmakokinetik

Uji farmakokinetik dilakukan dengan maksud untuk memahami proses penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas dari suatu senyawa. Penelitian ini menggunakan web server pkCSM yang tersedia online, yang diakses melalui tautan (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs m/prediction>) (Pires et al., 2015).

Molecular Docking

Persiapan *docking* dilakukan dengan mengkonversi kaemferol dan moclobemide dari bentuk SDF ke PDB, dilanjutkan dengan membersihkan atau memotong situs yang tidak perlu pada bagian molekul air dan ligan alaminya melalui aplikasi PyMol. Hasil dari pemotongan atau pembersihan ligan lalu diolah

lebih lanjut ke softwer PyRx dengan *AutoDock Vina* (<http://pyrx.sourceforge.io>). Semua komponen di konversi ke dalam Format *AutoDock* Macromolekul dan *AutoDock* Ligand (pdbqt). Setelah makromolekul dan senyawa protein target dipilih, koordinat *docking* ditentukan. Koordinat pusat tempat interaksi ligan dan protein yaitu X: -34,800, Y: -27,887, Z: -20.2208 dan dimensi (luas cakupan molekul dalam Ångstrom), X: 88.5479, Y: 75.3237, Z: 63.4007. Hasil *docking* dilihat berdasarkan *binding* afinitas masing-masing senyawa. Jika nilai *binding* afinitasnya semakin kecil maka akan semakin bagus, hal tersebut menandakan bahwa senyawa tersebut membutuhkan energi yang sedikit dalam berikatan dengan protein target (Trott dan Olson, 2010).

Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak pyMOL. Fungsi visualisasi tersebut untuk melihat seyawa prediksi kaemferol dengan senyawa kontrol moclobemide berada pada sisi ikatan yang sama atau tidak. Visualisasi lebih lanjut menggunakan *LigPlot* untuk mengetahui jenis ikatan dan membandingkan senyawa prediksi kaemferol dan senyawa kontrol moclobemide mengikat protein terget MAO-A pada residu asam amino yang sama atau berbeda (Qoonita dan Daryono, 2012).

Uji Toksisitas

Software Toxtree digunakan untuk mengevaluasi toksisitas suatu senyawa dengan memanfaatkan Kroes TTC *decision tree* dan aturan Cramer. Kroes TTC *decision tree* digunakan untuk mengestimasi ambang batas paparan senyawa obat pada manusia. Jika hasil dari *toxtree* menunjukkan warna hijau, maka itu mengindikasikan bahwa senyawa tersebut bebas dari toksisitas, aman, dan tidak berpotensi menimbulkan masalah kesehatan (Kroes et al., 2004).

Hasil dan Pembahasan

Informasi terkait Senyawa Prediksi Kaemferol dan Senyawa Kontrol Moclobemide dengan Protein Target Reseptor MAO-A

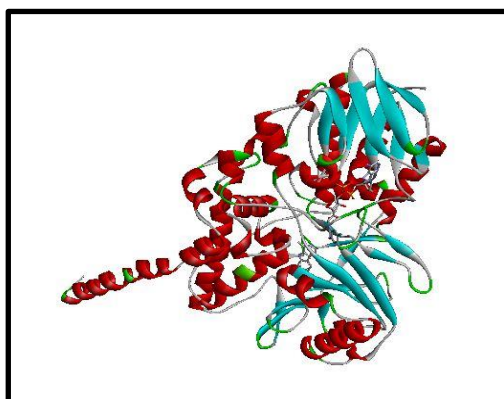
Senyawa kontrol yang digunakan pada penelitian ini adalah moclobemide. Informasi moclobemide yang diperoleh berdasarkan penelusuran pada web *database* PubChem (Mooers, 2016) dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2 sebagai berikut:

Tabel 1. Data Senyawa Prediksi Kaemferol

No	Karakter	Keterangan
1.	Nama	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one; Kaemferol
2.	CID	5280863
3.	Canonical SMILES	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>

Tabel 2. Data Senyawa Kontrol Moclobemide

No	Karakter	Keterangan
1.	Nama	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one; Kaemferol
2.	CID	5280863
3.	Canonical SMILES	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>



Gambar 1. Struktur 3D Reseptor MAO-A (sumber: <http://www.rcsb.org/pdb/files/1crn.pdb>)

Protein target hasil pencarian dari senyawa kaemferol dengan menggunakan web server *Swiss Target Prediction*, *PharmMapper*, dan *SuperPred* adalah Reseptor MAO-A (Uniprot ID: P21397; PDB ID: ID: 2Z5Y). Struktur 3D protein target yang diunduh melalui PDB dengan resolusi pengukuran 2,17 Å dapat dilihat pada Gambar 1.

Potensi Biooral senyawa Kaemferol dan Moclobemide

Senyawa kaemferol dan moclobemide dapat dikonsumsi secara biooral apabila memenuhi aturan Lipinski, Uji potensi biooral

dapat dilakukan dengan melakukan perbandingan karakteristik fisika dan kimia senyawa dengan aturan Lipinski. Ketentuan suatu senyawa dapat dikatakan berpotensi menjadi biooral apabila dapat memenuhi kriteria aturan lipinski yang meliputi: 1) MWT (*Molecular weight*) ≤ 500 Dalton. 2) $\log P \leq 5$; 3) donor ikatan hidrogen ≤ 5 ; 4) akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , 5) refraksi molar (40–130) (Lipinski *et al.*, 2001). Data hasil Aturan Lipinski senyawa kaemferol dan moclobemide dapat dilihat pada Tabel 3

Tabel 3. Data Perbandingan Sifat Fisika dan Kimia Senyawa Kaemferol dan Moclobemide Berdasarkan Aturan Lipinski

Kriteria	Aturan Lipinski	Moclobemide	Kaemferol
<i>Molecular weight</i>	≤ 500	281,3 g/mol	452,4 g/mol
<i>XLogP3</i>	≤ 5	1,5	1,9
<i>Hydrogen Bond Donor Count</i>	≤ 5	1	0
<i>Hydrogen Bond Acceptor</i>	≤ 10	3	4
<i>Count Molar Refractivity</i>	40-130	71,04	72,38

Tabel 4. Data Sifat Farmakokinetik Senyawa Kaemferol dan Moclobemide

Parameter		Senyawa	
		Moclobemide	Kaemferol
Absorpsi	Absorpsi Pencernaan manusia (%)	94,156	74,29
Distribusi	Volume Distribusi manusia (log L/Kg)	0,48	1,274
	<i>Blood Brain Barrier Permeability</i> (log BB)	0,023	-0,939
Metabolisme	Substrat CYP2D6	Tidak	Tidak
	Inhibitor CYP2D6	Ya	Tidak
Eksresi	Total Clearance (log ml/min/kg)	1,026	0,477

Dari data yang tercantum dalam Tabel 3, terlihat bahwa senyawa kaemferol yang terdapat dalam daun sirih dan senyawa kontrol moclobemide memiliki berat molekul kurang dari 500 mg/mol, banyaknya akseptor dan donor obligasi hidrogen serta nilai log P memenuhi persyaratan Aturan Lipinski dengan menganalisis karakteristik fisikokimia ligan, aturan Lipinski dapat digunakan untuk menentukan apakah zat tersebut bersifat hidrofobik atau hidrofilik dan apakah zat tersebut dapat berdifusi secara pasif melalui membran sel. Koefisien kelarutan lemak/air, yang bervariasi dari -0,4 hingga 5, diwakili oleh nilai log P. Senyawa dengan berat molekul di atas 500 Da cenderung sulit untuk berdifusi melintasi membran sel. Semakin tinggi nilai log P, semakin hidrofobik karakteristik molekul tersebut. Namun, molekul yang terlalu hidrofobik dapat memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena dapat terjebak dalam lipid bilayer selama waktu yang lama dan tersebar luas dalam tubuh, yang mengurangi selektivitas pengikatan dengan enzim target. Nilai log P yang sangat negatif juga kurang ideal karena molekul tersebut mungkin tidak dapat menembus membran lipid bilayer. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mencerminkan kapasitas ikatan hidrogen, yang berkorelasi

dengan energi yang diperlukan untuk adsorpsi. Secara keseluruhan, penilaian Aturan Lipinski membantu dalam menentukan apakah suatu senyawa mampu melewati membran sel melalui difusi pasif. Senyawa kaemferol dan moclobemide memenuhi kriteria aturan Lipinski, sehingga dapat disimpulkan bahwa keduanya dapat diabsorpsi dengan baik melalui rute biooral.

Farmakokinetik Senyawa Kaemferol dan Moclobemide

Kandidat obat perlu diketahui profil farmakokinetik suatu senyawa bertujuan untuk mengetahui penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas suatu senyawa sehingga dapat diprediksi efektivitas dan efek samping dari senyawa tersebut (Nofianti dan Ekowati, 2019). Analisis profil farmakokinetik *in silico* (ADMET) dapat dilakukan dengan menggunakan program *online* pkCSM (Pires *et al.*, 2015). Data farmakokinetik senyawa moclobemide dan senyawa kaemferol dapat dilihat pada tabel 4.

Berdasarkan penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, karakteristik farmakokinetik yang diprediksi dari molekul kaemferol dan moclobemide adalah baik. Ketika

nilai persentase antara 70 dan 100 persen, itu dianggap baik; antara 20 dan 70 persen, dianggap sedang; dan antara 0 dan 20 persen, dianggap buruk (Thomas *et al.*, 2008), sehingga, bisa dikatakan kalau senyawa kontrol moclobemide dan senyawa prediksi kaemferol memiliki kemampuan absorpsi yang baik. Volume distribusi (VDss) adalah ukuran berapa banyak obat didistribusikan dalam jaringan yang berbeda dibandingkan dengan plasma. Nilai VD yang lebih tinggi berarti lebih banyak obat yang terkonsentrasi di jaringan, sebaliknya, nilai VD yang lebih rendah menunjukkan kalau obat lebih terkonsentrasi di dalam plasmanya. Berdasarkan Pires *et al.* (2015), senyawa dianggap memiliki Volume Distribusi yang rendah jika nilai Log VD < -0,15, dan tinggi jika > 0,45. Dari Tabel 4, dapat diamati bahwa nilai VDss (Volume Distribusi pada Keadaan *Steady State*) untuk senyawa moclobemide sebesar 0,488, yang melebihi ambang batas 0,45, sehingga dapat diprediksi bahwa kedua senyawa ini cenderung didistribusikan ke jaringan daripada tetap dalam plasma. Suatu molekul dikatakan memiliki kapasitas melintasi sawar darah otak yang baik jika nilai Log BB-nya lebih besar dari 0,3, sedangkan senyawa yang sulit terdispersi memiliki nilai Log BB kurang dari -1 (Pires *et al.*, 2015). Tabel 4 menunjukkan bahwa nilai Log BB untuk senyawa yang mengandung moclobemide adalah -0,023 dan nilai Log BB untuk senyawa yang mengandung kaemferol adalah -0,939. Ini berarti kedua senyawa tersebut memiliki nilai Log BB yang lebih besar dari -1, Maka dapat ditarik kesimpulan kalau senyawa moclobemide dan kaemferol mungkin tidak mampu melewati sawar darah otak, tetapi kemungkinan besar dapat didistribusikan dengan baik dalam tubuh.

Senyawa moclobemide dan kaemferol tidak menjadi substrat bagi enzim CYP2D6, yang berarti bahwa mereka tidak mengalami metabolisme oleh P450. Kedua senyawa tersebut juga tidak berperan sebagai inhibitor CYP2D6. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa moclobemide dan kaemferol mengalami metabolisme di hati oleh enzim P450.

Proses ekskresi senyawa dapat diprediksi dengan menilai *Total Clearance* (CLTOT) dan menentukan apakah suatu molekul merupakan substrat dari *Renal Organic Cation Transporter 2* (OCT2). CLTOT merupakan kombinasi eliminasi hati dan ginjal, yang terkait dengan ketersediaan hayati dan sangat penting untuk

mengetahui dosis yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi *steady-state*. Pada Tabel 4, kita melihat bahwasannya CLTOT untuk moclobemide adalah 1,026, sedangkan untuk kaemferol adalah 0,477, dari nilai CLTOT dapat diprediksi laju ekskresi senyawa tersebut. Parameter klirens adalah laju eliminasi obat yang bergantung pada konsentrasi (Smith *et al.*, 2019). Semakin tinggi nilai klirens semakin tinggi pula tingkat eliminasinya, sehingga semakin cepat pula obat tersebut dieliminasi dari dalam tubuh. Nilai bersihan total untuk moclobemide adalah 1,026 dan untuk kaemferol adalah 0,477. Hal ini menunjukkan bahwa moclobemide memiliki tingkat ekskresi obat yang lebih cepat dibandingkan kaemferol dapat dilihat pada Tabel 4.

Docking Senyawa Kaemferol dan Moclobemide dengan Reseptor *Monoamine Oxidase A*

Molecular docking merupakan strategi komputer yang sering digunakan untuk memproyeksikan interaksi antara dua molekul adalah teknik *c* (Amberg, 2013; Fernando *et al.*, 2018). Hasil dari proses *molecular docking* melibatkan penentuan nilai afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor serta menentukan posisi pengikatan ligan dengan reseptor.

Metode yang menggunakan proses penambatan molekuler yang akurat dapat memberikan keuntungan dalam memangkas waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan dibandingkan metode konvensional. Dengan *molecular docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Suhud, 2015). Afinitas pengikatan merupakan ukuran yang mengindikasikan seberapa baik kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan suatu reseptor (Ruswanto *et al.*, 2015). Ketika terdapat ikatan kovalen antara ligan dan reseptor dengan afinitas yang tinggi, hal ini menunjukkan interaksi yang stabil dan bersifat *irreversible*. Sebaliknya, ikatan elektrostatis dapat menghasilkan afinitas pengikatan yang tinggi atau rendah, yang berarti bahwa semakin rendah nilai afinitas pengikatan, semakin kuat pula afinitas antara reseptor dan ligan. Dengan kata lain, semakin tinggi nilai afinitas pengikatan, semakin erat hubungan antara reseptor dan ligan (Ruswanto, 2015).

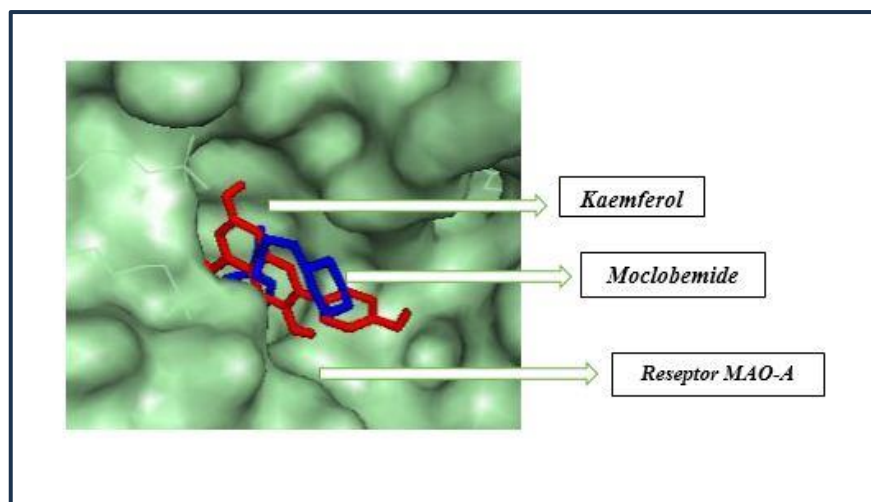
Berdasarkan senyawa hasil *docking* pada software PyRyx pada tabel 4 menunjukkan bahwa senyawa kaemferol yang terdapat pada

daun sirsak memiliki nilai *binding affinity* -7,5 (kkal/mol) sedangkan moclobemide sebesar -6,3. Ini menunjukkan pada kaemferol mempunyai ikatan kuat dan tak memerlukan

banyak energi untuk menempel pada reseptor MAO-A, tetapi tidak jauh perbedaan dari moclobemide.

Tabel 5. *Binding* Afinitas Senyawa Prediksi Kaemferol dan Senyawa Kontrol Moclobemide dengan Reseptor MAO-A

Senyawa	Ikatan Hidrogen	Jarak (Å)	Ikatan Hidrofobik
Moclobemide			THR A : 205
			THR A : 211
	PHE A : 112	3,22	ASN A : 212
	GLU A : 492	3,24	ILE A : 486
	TYR A : 124	3,10	ALA A : 110
			ALA A : 111
			ASN A : 125
Kaemferol	THR A : 205	2,81	GLU A : 492
	HIS A : 488	3,01	TRP A : 128
	ALA A : 111	2,90	TYR A : 121
	ASN A : 125	2,90	TYR A : 124

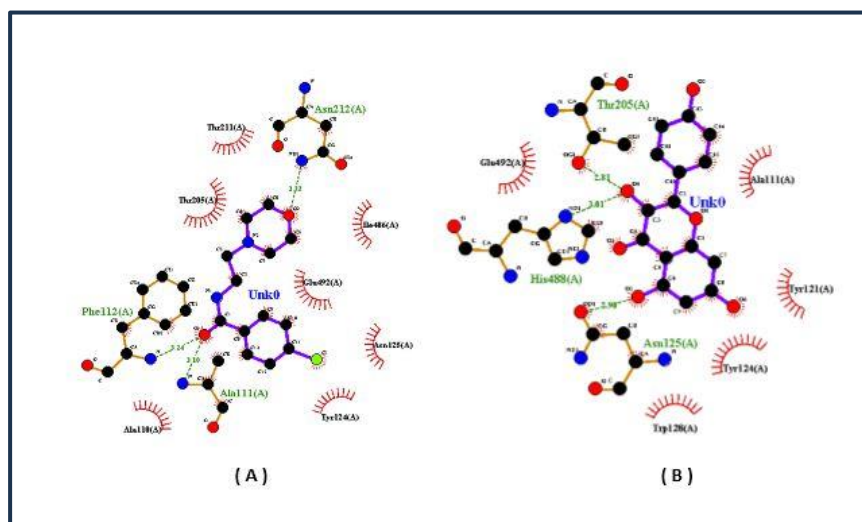


Gambar 2. Hasil Visualisasi Senyawa Kaemferol dan Moclobemide dengan Reseptor MAO-A

Hasil visualisasi *docking* yang dilakukan dengan perangkat lunak PyMol mengungkapkan adanya bahan kimia kaemferol dan moclobemide yang terletak dekat dengan reseptor MAO-A. Terdapat dua hasil visualisasi, yaitu visualisasi 3D menggunakan perangkat lunak pyMOL dan visualisasi 2D menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio 2016 Client*. Visualisasi hasil *docking* secara 3D menggunakan perangkat lunak PyMOL memperlihatkan adanya sisi aktif (*active site*) di tempat yang sama antara

senyawa prediksi kaemferol dari nilai *binding* dengan senyawa kontrol moclobemide. Gambar 2 menampilkan hasil visualisasi 3D menggunakan pyMOL.

Untuk mengetahui jenis ikatan dan membandingkan senyawa bioaktif mengikat protein target dalam residu asam amino yang sama atau berbeda menggunakan visualisasi lebih lanjut dengan menggunakan perangkat lunak LigPlot. Sisi pengikatan, interaksi, serta jarak ikatan Moclobemide dan senyawa Kaemferol dapat diamati pada Gambar 3.



Gambar 3.Residu Asam Amino pada MAO-A (*Monoamine Oxidase A*) yang Diikat oleh Senyawa Moclobemide (A) dan Kaemferol (B) Beserta Jenis dan Jarak Ikatannya

Tabel 6. Hasil Uji Toksisitas Senyawa Kaemferol dan Moclobemide dengan *Toxtree*

Senyawa	Hasil Uji Toksisitas <i>Kroes TTC decision tree</i>	<i>Cramer rules</i>
Moclobemide	<i>Substance would not be expected to be a safety concern</i>	<i>High (Class I)</i>
Kaemferol	<i>Substance would not be expected to be a safety concern</i>	<i>High (Class I)</i>

Tujuan mengamati interaksi antara residu asam amino adalah untuk memahami bagaimana ligan berinteraksi dengan reseptor. Interaksi ini mencakup ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Interaksi serupa ditunjukkan oleh obligasi hidrogen yang dihasilkan oleh ligan yang diuji dengan residu asam amino identik sebagai pembanding atau ligan alami, yang mencerminkan kemiripan aktivitas. Interaksi hidrofobik dan elektrostatis juga dapat meningkatkan stabilitas konformasi molekul (Casini *et al.*, 2002).

Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor dapat mempengaruhi aktivitas suatu senyawa, dan jarak ikatan antara ligan dan reseptor mempengaruhi kekuatan ikatan (afinitas) antara ligan dan reseptor. Jarak ikatan hidrogen yang baik adalah $< 2,8$ Ångström. Semakin kecil jarak ikatan hidrogen antara residu asam amino esensial reseptor, semakin tinggi afinitasnya (Qoonita dan Daryono, 2012).

Interaksi antar atom hidrogen dan atom dengan tingkat elektronegativitas besar menghasilkan ikatan hidrogen, seperti fluorin (F), nitrogen (N), atau oksigen (O). Ikatan hidrogen mampu terbentuk dengan reseptor

dan dapat pula dilepaskan setelah terbentuknya ikatan serta reaksi terjadi. Atom hidrogen yang terhubung ke atom elektronegatif terlibat dalam interaksi ini. Aktivitas biologis senyawa farmakologis berkorelasi dengan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen. Suhu didih, titik leleh, kelarutan dalam air, dan keasaman suatu senyawa hanyalah beberapa contoh karakteristik kimia dan fisik yang dapat dipengaruhi oleh ikatan hidrogen. Modifikasi ini mungkin berdampak pada aktivitas biologis senyawa (Glowacki *et al.*, 2013).

Faktor penting yang menjadi parameter kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor adalah interaksi ikatan hidrofobik dan jarak dalam ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen sangat penting untuk menjaga kestabilan ligan dan reseptor. Ikatan ini memiliki karakteristik yang stabil serta kekuatan pengikatan yang tinggi dengan panjang ikatan di bawah 2,7 Ångström (Å). Sementara itu, interaksi hidrofobik terjadi ketika asam amino dalam ligan berinteraksi dengan reseptor, membantu mempertahankan konfigurasi ikatan (Chairunnisa dan Runadi, 2016).

Hasil dari *docking* menunjukkan bahwa senyawa kontrol moclobemide berikatan

dengan reseptor MAO-A melalui ikatan hidrofobik, sedangkan senyawa uji kaemferol berikatan dengan reseptor MAO-A melalui ikatan hidrofobik dan ikatan hidrogen. Moclobemide dan kaemferol mengikat reseptor MAO-A dalam sisa asam amino identik melalui reaksi hidrofobik, seperti THR A: 205, ALA A: 111, GLU A: 492, PHE A: 112, TYR A: 124, ALA A: 110.

Meskipun ikatan hidrogen lebih kuat daripada ikatan hidrofobik, hasil menunjukkan bahwa moclobemide memiliki ikatan yang lebih kuat dengan reseptor MAO-A pada residu asam amino GLU A: 492, TYR A: 124 dibandingkan dengan kaemferol. Namun, kaemferol memiliki ikatan yang lebih kuat dengan reseptor MOA-A pada residu asam amino THR A: 205, ALA A: 111, ASN: 125 dibandingkan dengan moclobemide.

Adanya ikatan hidrogen pada kedua senyawa dan kesamaan interaksi hidrofobik pada residu asam amino yang sama menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dan protein target sangat kuat. Sehingga, dapat diasumsikan bahwa molekul kaemferol memiliki potensi antidepresan yang sebanding dengan moclobemide.

Toksistas Senyawa Kaemferol dan Moclobemide

Kroes TTC *decision tree* dapat digunakan untuk menentukan tingkat ketoksikan sebuah zat. *Threshold of toxicological concern* (TTC) adalah prinsip, yang mengacu pada penetapan nilai ambang batas paparan manusia untuk semua bahan kimia, di bawahnya tidak ada risiko bagi kesehatan manusia. Parameter yang digunakan pada Kroes TTC *decision tree* yaitu adanya kandungan logam berat seperti arsenik, kadmium, timbal dan merkuri, adanya struktur senyawa yang berpotensi sebagai genotoksik serta dosis paparan (0,15 µg/hari) (Kroes et al., 2004). Toksistas sebuah komponen dibagi menjadi 3 golongan sesuai dengan standar aturan Cramer, dengan golongan 1 (toksistas rendah, senyawa dengan struktur kimia yang sederhana dan cara metabolisme yang efisien yang menunjukkan tingkat toksistas oral yang rendah) sebagai yang terendah, kelas II (toksistas sedang, zat-zat yang termasuk dalam kelas struktural, memiliki gugus fungsi yang lebih reaktif dari kelas 1, namun tidak memiliki indikasi toksistas yang jelas), kelas

III (karena gugus fungsi reaktifnya, seperti heterosiklik dan heteroaromatik, senyawa dengan toksistas tinggi menunjukkan daya racun yang cukup besar meskipun perkiraan keamanan awalnya lemah) (Cramer et al., 1976; Munro et al., 2008). Senyawa bioaktif daun sirsak kaemferol dan senyawa kontrol moclobemide menunjukkan bahwa semua zat bioaktif daun sirsak dan senyawa kontrol dapat dicerna dengan baik dan tidak menunjukkan adanya risiko bahaya bagi tubuh, berdasarkan hasil uji toksistas dengan *Toxtree* melalui TTC *decision tree*. Berdasarkan parameter Cramer rules, senyawa bioaktif daun sirsak yaitu anonain, nuciferine, kaemferol, catechin, coclaurine dan senyawa kontrol moclobemide mempunyai toksistas rendah (Kelas I). Tabel 6 menampilkan temuan dari uji toksistas dengan menggunakan TTC *decision tree*.

Simpulan dan Saran

Hasil *molecular docking* pada senyawa prediksi kaemferol yang terkandung dalam tanaman daun sirsak memiliki sisi ikatan yang sama dengan senyawa pembanding moclobemide. Senyawa kendali moclobemide memiliki nilai afinitas pengikatan sebesar -6,3 kkal/mol, sementara senyawa prediksi kaemferol memiliki nilai -7,5 kkal/mol. Karena memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih kecil dengan reseptor MAO-A dibandingkan dengan moclobemide, maka data tersebut menunjukkan bahwa molekul prediksi kaemferol yang terdapat pada tumbuhan daun sirsak mempunyai khasiat untuk dijadikan sebagai obat antidepresan dengan efektifitas mendekati zat moclobemide selaku inhibitor MAO-A. Senyawa prediksi kaemferol dan senyawa kontrol moclobemide dari hasil analisis uji farmakokinetik dan potensi bioral menunjukkan bahwa kaemferol mampu diabsorpsi, didistribusi, dimetabolisme dan diekskresi. Sehingga senyawa prediksi kaemferol dan senyawa kontrol moclobemide dapat dikonsumsi secara biooral dan tidak menunjukkan risiko yang membahayakan bagi kesehatan, sehingga dapat berpotensi sebagai kandidat obat antidepresan. Berlandaskan pada uraian dan simpulan tersebut, peneliti mengusulkan percobaan tambahan secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa tanaman daun sirsak yang dikenal dengan nama

kaempferol sebagai penghambat reseptor MAO-A, yang diduga berpotensi sebagai obat antidepresan, untuk mendukung dan menunjukkan data hasil penelitian di atas.

Daftar Pustaka

- Adelina, R. (2013). Kajian tanaman obat Indonesia yang berpotensi sebagai antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia* 3(1): 9–18.
- Amberg, A. (2013). In silico methods. In *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*. Springer. Berlin.
- Azis, A. (2020). Pengaruh ekstrak kentos kelapa (*Cocos nucifera* L.) terhadap penurunan immobility time sebagai antidepresan pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar* 4(1): 1–8.
- Casini, A., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2002). Cysteine-modifying agents: a possible approach for effective anticancer and antiviral drugs. *Environmental Health Perspectives* 110(5): 801–806.
- Chairunnisa, A., & Runadi, D. (2016). Aktivitas Kalkon terhadap Reseptor Esterogen β (ER- β) Sebagai Antikanker Payudara secara in vitro dan in silico. *Farmaka* 14(2): 1–8.
- Clevenger SS, Malhotra D, Dang J, Vanle B, and IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(1): 49–8.
- Cramer, G. M., Ford, R. A., & Hall, R. L. (1976). Estimation of toxic hazard—a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16(3): 255–276.
- Deng, S., & West, B. J. (2011). Antidepressant effects of noni fruit and its active principals. *Asian Journal of Medical Sciences* 3(2): 79–83.
- Entzeroth, M., & Ratty, A. K. (2017). Monoamine oxidase inhibitors—revisiting a therapeutic principle. *Open Journal of Depression* 6(02): 31.
- Fernando DP, Arciniega M, and Franco JLM. 2018. Molecular docking: current advances and challenges. *Publicación Anticipada*. 1(21): 1–23.
- Głowacki, E. D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S., & Sariciftci, N. S. (2013). Hydrogen-bonds in molecular solids—from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B* 1(31): 3742–3753.
- Kroes, R., Renwick, A. G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., Van Schothorst, F., & Vos, J. G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology*, 42(1): 65–83.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 46: 3–26.
- Martínez-Vázquez, M., Estrada-Reyes, R., Escalona, A. G. A., Velázquez, I. L., Martínez-Mota, L., Moreno, J., & Heinze, G. (2012). Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of *Annona cherimolia* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 139(1): 164–170.
- Mooers BH. (2016). Simplifying and enhancing the use of PyMOL with horizontal scripts. *Protein Society* 25(10): 1873–1882.
- Munro, I. C., Renwick, A. G., & Danielewska-Nikiel, B. (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicology Letters* 180(2): 151–156.
- Nofianti, K. A., & Ekowati, J. (2019). O-Hydroxycinnamic derivatives as prospective anti-platelet candidates: In silico pharmacokinetic screening and evaluation of their binding sites on COX-1 and P2Y12 receptors. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 30(6): 20190327.
- Nur Y, Cahyotomo A, Nanda, Fistoro N. (2020). Profil GC-MS Senyawa Metabolit Sekunder dari Jahe Merah (*Zingiber officinale*) dengan Metode Ekstraksi Etil Asetat, Etanol dan Destilasi. *J Sains Kesehatan* 2(3): 198–204.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry* 58(9): 4066–4072.

- Pradiningsih, A., Zuniarto, A. A., & Maulana, N. I. (2017). Uji Efektivitas Antidepresan Suspensi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*, L.) terhadap Mencit Putih Jantan. *Pharma Xplore: Jurnal Sains Dan Ilmu Farmasi* 2(1): 83–93.
- Ruswanto, R., Mardhiah, M., Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta* 3(2): 54–61.
- Shevlin, M., McBride, O., Murphy, J., Miller, J. G., Hartman, T. K., Levita, L., Mason, L., Martinez, A. P., McKay, R., & Stocks, T. V. A. (2020). Anxiety, depression, traumatic stress and COVID-19-related anxiety in the UK general population during the COVID-19 pandemic. *BJPsych Open* 6(6): e125.
- Suhud, F. (2015). Uji Aktivitas In-silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia* 7(4): 243-244
- Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (2019). Clearance in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* 62(5): 2245–2255.
- Taufan, 2020 . Senyawa Aktif, Aktivitas Farmakologi, Dan Mekanisme Kerja Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Dan Daun Tempuyung (*Sonchus Arvensis* L.) Sebagai Antihiperurisemia. *Jurnal Farmaka* 18 (2):89-94.
- Thomas, S., Brightman, F., Gill, H., Lee, S., & Pufong, B. (2008). Simulation modelling of human intestinal absorption using Caco-2 permeability and kinetic solubility data for early drug discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97(10) 4557–4574.
- Trott O, Olson AJ. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 31(2): 455-461.
- Qoonita, F., & Daryono, H.T. (2012). Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan 3-Haloasilaminobenzoilurea Sebagai Inhibitor Pembentukan Mikrotubulus. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 27, 76-80.
- WHO. (2017). *Other common mental disorders: global health estimates* (Vol. 24). Geneva: World Health Organization.