

Studi *Molecular Docking* Aktivitas Anti Alopecia pada Senyawa yang Terkandung dalam Daun Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merrill)

Lisna Gianti ^{1*)}

Universitas Al-Ghifari

*)Email: Lisnagianti@unfari.ac.id

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Diterima :

02-11-2024

Disetujui :

14-11-2024

Dipublikasikan :

31-11-2024

Kata Kunci:

Dadap serep, Anti-alopecia, Docking

Keywords:

Erythrina subumbrans, Anti-alopecia, Docking

Abstrak

Latar belakang: Tanaman dadap serep (*Erythrina subumbrans*) dilaporkan mengandung senyawa- senyawa pterocarpan, flavanon, isoflavon, triterpen dan steroid yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antiplasmodial, antimikobakteri dan sitotoksik. Namun belum pernah dilaporkan senyawa kimia yang berkhasiat sebagai anti alopecia. **Tujuan:** penelitian ini adalah untuk menentukan senyawa yang paling berpotensi sebagai antialopesia pada tanaman dadap serep (*Erythrina subumbrans*). **Metode:** penelitian ini menggunakan metode *molecular docking*. Pengujian dilakukan terhadap dua belas senyawa uji. Senyawa pembanding yang digunakan adalah minoxidil serta reseptor yang digunakan adalah Janus kinase 2 (JAK 2) dengan kode 3E64. **Hasil:** Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa Erythrabyssin II yang merupakan senyawa yang berpotensi sebagai anti alopecia dengan bobot molekul 396,5 g/mol dan rumus molekul $C_{25}H_{28}O_4$. Senyawa tersebut memiliki nilai Energi bebas gibbs (ΔG) sebesar -9,6; konstanta inhibisi (KI) sebesar 0,090 μM serta residu asam amino yaitu LEU983, LEU932, LEU855, VAL863, ALA880 dan ASP994. **Kesimpulan dan saran:** Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa daun dadap serep dapat dijadikan kandidat obat alami anti alopecia, serta perlu dilakukan pengujian secara klinik untuk mengetahui efek farmakologi bagi kesehatan.

Abstract

Background: The dadap serep plant (*Erythrina subumbrans*) is reported to contain pterocarpan, flavanones, isoflavones, triterpenes and steroid compounds which have antibacterial, antiplasmodial, antimycobacterial and cytotoxic activity. However, chemical compounds that have anti-alopecia properties have never been reported. **Objective:** this research is to determine the compounds that have the most potential as anti-alopecia in the dadap serep plant (*Erythrina subumbrans*). **Method:** this research uses the molecular docking method. Tests were carried out on twelve test compounds. The comparison compound used is minoxidil and the receptor used is Janus kinase 2 (JAK 2) with code 3E64. **Results:** Molecular docking results show that Erythrabyssin II is a compound that has potential as an anti-alopecia with a molecular weight of 396.5 g/mol and the molecular formula $C_{25}H_{28}O_4$. This compound has a Gibbs free energy (ΔG) value of -9.6; the inhibition constant (KI) is 0.090 μM and the amino acid residues are LEU983, LEU932, LEU855, VAL863, ALA880 and ASP994. **Conclusions and suggestions:** Based on the research results, it can be concluded that dadap serep leaves can be used as a candidate for natural anti-alopecia medicine, and clinical testing needs to be carried out to determine the pharmacological effects on health.

PENDAHULUAN

Di Indonesia daun dadap serep (*Erythrina subumbrans*) di tumbuk dan digunakan sebagai obat sakit kepala. Jus daun digunakan sebagai pencuci mata dan rebusan daun digunakan untuk mengobati batuk. Kayu *E. subumbrans* digunakan dalam pembuatan kano dan rakit. Di papua nugini, pohon ditanam di dekat desa untuk hiasan, sementara di distrik (misalnya Morobe) digunakan dalam upacara ritual. Bunga *E. subumbrans* mengandung banyak nektar dan merupakan sumber makanan utama bagi burung selama musim kemarau di Jawa Timur. Biji mengandung curare seperti alkaloid *erysoline*, *erysopine* dan *erythratine* (Yusuf, 1997).

Tanaman yang memiliki marga yang sama yaitu dadap ayam (*Erythrina variegata*), telah terbukti dapat menyuburkan rambut dari ekstrak etanol dan fraksi air dengan konsentrasi 20%, 15% dan 10% secara signifikan. Ekstrak etanol dan fraksi air pada konsentrasi 10% menunjukkan hasil terbaik untuk mengatasi pertumbuhan rambut (Mustrarichie et., al, 2017).

Berdasarkan penelitian bahwa ekstrak etanol daun dadap serep mampu merangsang pertumbuhan rambut pada konsentrasi 10%, 15%, 20%, dan 25%. Pengujian dilanjutkan dengan uji aktivitas fraksi daun dadap pada konsentrasi efektifnya yaitu 10%. Fraksi etil asetat secara signifikan menunjukkan aktivitas pertumbuhan rambut yang lebih baik dibandingkan fraksi n-heksan, air, dan kontrol positif (Agarwal S dan Mehrotra R.2016).

Rambut merupakan salah satu adneksa kulit (kelenjar kulit atau lapisan dermis) yang terdapat pada seluruh tubuh kecuali telapak tangan, telapak kaki, kuku dan bibir. Rambut pada manusia digolongkan menjadi dua jenis yaitu rambut kasar yang mengandung banyak pigmen, rambut ini terdapat dikepala, alis, bulu mata, ketiak, genetalia eksterna, dan rambut velus yaitu rambut halus sedikit mengandung pigmen, terdapat hampir diseluruh tubuh (Soepardiman, 2010).

Kebotakan atau alopecia adalah salah satu keluhan paling umum terjadi pada pria maupun wanita yang bersifat sementara atau dalam jangka waktu lama. Faktor yang menyebabkan Alopecia seperti kelainan genetik, lingkungan, paparan bahan kimia, obat-obatan, kekurangan nutrisi, stres atau penyakit autoimun. Ada berbagai jenis alopecia yaitu: alopecia tracta, alopecia pressura, alopecia traumatica, alopecia totalis dan alopecia universalis (Aditya dan Molita, 2016).

Janus Kinase (JAK) adalah kinase tirosin intraseluler yang memiliki sinyal transmisi dari sitokin, interferon dan hormon reseptor ke inti yang menghasilkan senyawa sintesis yang aktif secara biologis dan mengubah metabolisme dan fungsi sel. Kemampuan mentransmisikan sinyal yang terkait dengan sitokin, JAK memiliki peran dalam fungsi sistem imun serta proses patofisiologis seperti hematopoiesis, perkembangan sel imun dan lain nya (Kotyła, 2018).

Penghambatan jalur JAK-STAT menyebabkan pertumbuhan rambut dengan merangsang aktivasi dan/atau proliferasi sel induk folikel rambut. Hal ini menunjukkan bahwa penghambatan sinyal JAK mengaktifkan sinyal anti-quiescence selama fase telogen dan mempercepat masuk kembali ke fase anagen pada tikus (Triyangkulsri, 2018).

Pengobatan alopecia umumnya menggunakan obat sintesis seperti minoxidil merupakan vasodilator kuat dan terbukti secara ilmiah. Tetapi penggunaan obat-obatan sintesis ini terkait dengan banyak efek samping dan umumnya tidak dianjurkan untuk pengobatan alopecia yang aman dan efektif, sehingga obat-obatan yang berasal dari alam perlu dikembangkan untuk mengurangi efek buruk yang timbul (Kaushik, 2011).

Tanaman dadap serep (*Erythrina subumbrans*) dilaporkan mengandung senyawa-senyawa pterocarpans, flavanon, isoflavon, triterpen dan steroid yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antiplasmodial, antimikobakteri dan sitotoksik. Namun belum pernah dilaporkan senyawa kimia yang berkhasiat sebagai anti alopecia. Penelusuran anti alopecia dapat dilakukan secara *in silico* dengan metode molecular docking menggunakan reseptor-reseptor penanda aktivitas tersebut, salah satunya adalah janus kinase (JAK) pada pensinyalan JAK/STAT5 dalam papilla dermal yang diperlukan untuk fase anagen dalam siklus rambut (Legrand et al., 2016).

Molecular docking adalah sejenis pemodelan komputasi, yang memfasilitasi prediksi orientasi pengikatan ligan dengan reseptor agar berinteraksi satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil. Informasi yang diperoleh dari orientasi molekul terikat yang umum digunakan untuk memprediksi profil energi (seperti energi bebas yang mengikat), kekuatan dan stabilitas (seperti afinitas pengikatan dan konstanta pengikatan) kompleks, sehingga dapat dilakukan dengan menggunakan fungsi penilaian molecular docking (Agarwal dan Ranjana, 2016).

Molecular docking digunakan untuk mengetahui kandidat obat yang potensial dalam *in silico*, yang dapat menargetkan molekul yang dituju, sehingga membantu dalam merancang obat baru yang rasional serta memiliki khasiat yang lebih baik dan mengurangi efek samping (Widya, 2024).

Berdasarkan uraian diatas maka pada penelitian kali ini untuk menentukan senyawa yang paling berpotensi sebagai antialopesia pada tanaman dadap serep (*Erythrina subumbrans*) dengan menggunakan *molekular docking*.

ALAT DAN BAHAN

Perangkat keras

laptop merk Hp KQ50BE7 dengan processor Intel (R) Core (TM) i5-8250U CPU @ 1.60GHz 1800 Mhz, RAM 8 GB, Operating System Windows 11 pro.

Perangkat lunak

ChemBioDraw ultra 12.0, ChemBio3D ultra 12.0, Swiss - PDB Viewer 4.01, Autodock Tools dan Autodock Vina, PyRx

METODE

Tahapan penelitian yang akan dilakukan adalah pemilihan reseptor, preparasi reseptor dan ligan, docking ligan dengan reseptor menggunakan Autodock Vina dan selanjutnya diproses, kemudian analisis data dengan melihat interaksi antara ligan dengan reseptor tersebut.

Preparasi Reseptor

Protein yang digunakan adalah reseptor JAK 2 dengan kode 3E64 yang diperoleh dari database Protein Data Bank (PDB). Reseptor JAK 2 yang telah diunduh masih berikatan dengan ligan alaminya sehingga perlu dilakukan pemisahan antara reseptor dengan ligan yang ada didalamnya menggunakan Swiss-PDB Viewer. Reseptor yang telah terpisah perlu dioptimasi struktur dengan ditambahkan hidrogen polar dan kollman charges menggunakan Autodock Tools, kemudian hasil disimpan dengan format PDBQT. Struktur 3D reseptor JAK 2 dapat dilihat pada Gambar 1



Gambar 1 Reseptor JAK 2

Preparasi Ligan

Persiapan ligan senyawa uji dibuat dalam struktur dua dimensi (2D) dengan menggunakan ChemBioDraw Ultra kemudian ditransformasikan menjadi struktur tiga dimensi (3D) dengan menggunakan ChemBio3D Ultra kemudian tambahkan torsi dan Gasteiger charges menggunakan AutoDockTools. Hasil disimpan dalam format PDBQT.

Docking ligan dengan reseptor

Docking ligand dan reseptor dengan menggunakan Autodock vina dibantu PyRx. Reseptor JAK 2 dan ligan uji yang telah di optimasi serta telah disimpan dalam format PDBQT dilakukan molecular docking, caranya buka program Autodock Vina kemudian masukkan ligand dan reseptor dengan klik add ligand dan add macromolecule kemudian forward dan atur ukuran spacenya dengan maximize lalu running.


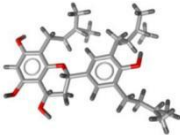

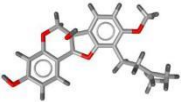
Analisis Data

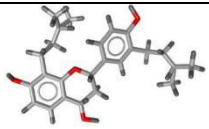
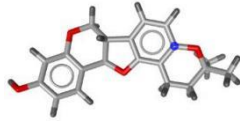

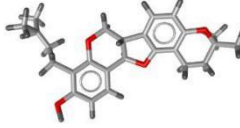
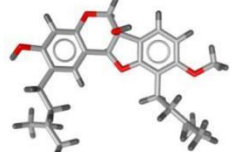
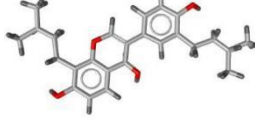
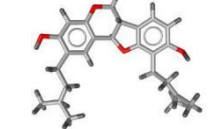
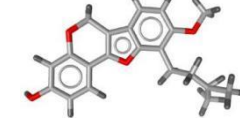

Analisis data hasil docking meliputi nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) serta Ikatan antara ligan dan reseptor JAK 2 dilihat dari residu asam amino yang sama dengan ligan pembanding (minoxidil). Parameter lain yang digunakan dalam analisis docking yaitu aturan Lipinski dan prediksi pre-ADMET.

HASIL DAN PEMBAHASAN

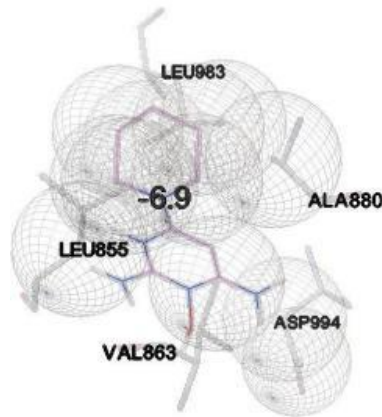
Reseptor yang digunakan dengan kode 3E64 dan memiliki resolusi 1.8 Å. Preparasi reseptor menghasilkan reseptor yang terpisah dari ligan alaminya. Preparasi struktur ligan menghasilkan struktur 3D dan mengandung atom hidrogen polar. Pada struktur 3D tabung merah menunjukkan atom oksigen dan tabung hitam menunjukkan atom karbon. Hasil preparasi senyawa uji dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Struktur Senyawa Pembanding dan Uji

No.	Struktur 3 Dimensi	Nama Senyawa
1.		<i>Minoxidil</i> (C ₉ H ₁₅ N ₅ O)
2.		5- <i>hydroxysophoranone</i> (C ₃₀ H ₄₄ O ₅)
3.		<i>Erycristagallin</i> (C ₂₅ H ₂₆ O ₄)
4.		<i>Erythrabisin-I</i> (C ₂₁ H ₂₂ O ₅)

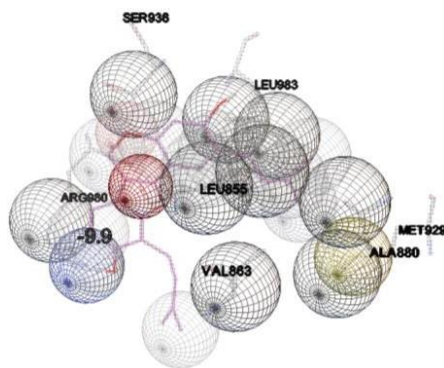
5.		<i>Glabrol</i> (C ₂₅ H ₃₄ O ₄)
6.		<i>Phaseolin</i> (C ₂₀ H ₁₈ O ₄)
7.		<i>Erybraedin A</i> (C ₂₅ H ₃₂ O ₄)
8.		<i>Erybraedin B</i> (C ₂₅ H ₃₀ O ₄)
9.		<i>Erystagalin A</i> (C ₂₆ H ₃₄ O ₅)
10.		<i>Erysubin F</i> (C ₂₅ H ₂₆ O ₄)
11.		<i>Erythrabyiin II</i> (C ₂₅ H ₂₈ O ₄)
12.		<i>Eryvarin D</i> (C ₂₁ H ₂₂ O ₄)
13.		<i>Eryvarin E</i> (C ₂₆ H ₃₂ O ₄)

Reseptor JAK 2 berinteraksi dengan senyawa kontrol minoxidil membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino seperti berikut: LEU983, ALA880, LEU855, ASP994 dan VAL863. Gambar 2 interaksi antara reseptor dengan senyawa pembanding minoxidil seperti berikut:

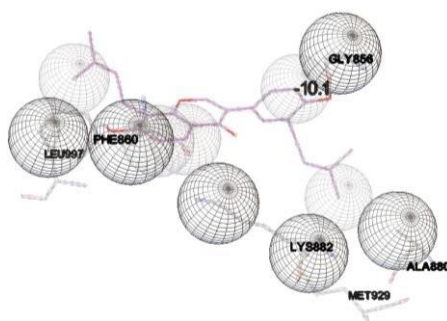


Gambar 2 Interaksi antara reseptor JAK dengan *minoxidil*

Berdasarkan ikatan residu asam amino antara reseptor dan ligan, semua senyawa uji berinteraksi dengan reseptor JAK 2 karena berikatan dengan residu asam amino yang sama dengan senyawa kontrol minoxidil yaitu: LEU983, ALA880, LEU855, ASP994 dan VAL863 yang merupakan residu paling sering berinteraksi dengan ligan sehingga kemungkinan merupakan asam amino utama dalam reaksi penghambatan aktivitas JAK. Berdasarkan interaksi antara reseptor JAK 2 dengan dua belas senyawa uji terdapat dua senyawa yang berikatan dengan kelima residu asam amino yang sama dengan minoxidil yaitu senyawa 5-hydroxysophoranone dan erythrabyssin II. Gambar interaksi antara reseptor JAK 2 dengan senyawa 5-hydroxysophoranone dan erythrabyssin II seperti berikut.



Gambar 3 Interaksi antara reseptor JAK dengan *5-hydroxysophoranone*



Gambar 4 Interaksi antara reseptor JAK dengan *Erythrabyssin II*

Kedua senyawa yang terpilih memiliki nilai energi bebas Gibbs (ΔG) lebih kecil dibandingkan senyawa kontrol minoxidil yang nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar - 6,9 kkal/mol sehingga afinitas kedua senyawa tersebut lebih tinggi dibandingkan minoxidil. Senyawa terpilih memiliki nilai K_i lebih kecil dari nilai K_i senyawa kontrol minoxidil yang sebesar 8.693 μM sehingga kedua senyawa tersebut memiliki interaksi yang kuat dengan reseptor dibandingkan senyawa standar (Minoxidil). Kedua senyawa tersebut akan dilihat parameter selanjutnya yaitu aturan lipinski dan Pre-ADMET.

Tabel 2. Hasil Lipinski dua senyawa terpilih

No	Senyawa	Energi Bebas Gibbs / ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)	Residu Asam Amino
1.	<i>5- hydroxysophoranone</i>	-9,7	0.076	ALA880 , LYS882 , VAL863 , GLY856 , LEU855 , ASP994 , LEU983 , GLY935 dan SER936
2.	<i>Erythrabyssin II</i>	-9,6	0.090	VAL863 , LEU855 , SER936, ASP994 , LEU983 , ALA880 , TYR931 dan LEU932

Kedua senyawa terpilih tidak memenuhi aturan Lipinski. Walaupun demikian untuk aturan Lipinski tidak menjadi parameter utama karena kebanyakan obat anti alopecia digunakan dalam bentuk sediaan semi solid maka rute pengobatan akan digunakan secara topikal. Hasil aturan Lipinski tiga senyawa terpilih dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Lipinski dua senyawa terpilih

No	Senyawa	Karakteristik			
		Berat Molekul (gram/mol)	Jumlah Aseptor	Jumlah Donor	koefisienpartisi (LogP)
1.	<i>5- hydroxysophoranone</i>	484,677	5	4	6,554
2.	<i>Erythrabyssin II</i>	396,527	4	2	5,598

Hasil Protein Plasma Binding (PPB) yang diperoleh untuk kedua senyawa terpilih 90- 100% sehingga ikatan pada protein plasma kuat. Ikatan protein dapat mempengaruhi waktu paruh biologis obat didalam tubuh sehingga untuk sediaan oral PPB diatas 90% akan sulit untuk dilepaskan atau dieliminasi oleh tubuh tetapi karena obat anti alopecia akan digunakan dalam bentuk topikal maka PPB dengan nilai lebih dari 90% memiliki ikatan yang kuat dengan permukaan kulit yang kemudian obat akan perlahan-lahan dilepaskan. Hasil prediksi pre-Admet tiga senyawa terpilih dapat di lihat pada tabel 4.

Tabel 4.7 Prediksi pre-ADMET dua senyawa terpilih

No	Senyawa	PPB (%)	Mutagenik	Karsinogenik
1.	<i>5- hydroxysophoranone</i>	100	Non Mutagen	Mouse : - Rat : +
2.	<i>Erythrabyssin II</i>	100	Mutagen	-

Prediksi toksisitas untuk kedua senyawa terpilih yaitu senyawa 5- hydroxysophoranone non mutagen tetapi positif karsinogenik pada tikus sehingga perlu dipertimbangkan dalam rute pemberiannya sedangkan untuk senyawa Erythrabyssin II hasil yang diperoleh mutagen dan negatif karsinogenik sehingga perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terhadap dampak pada kesehatan secara in vivo.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil molecular docking terhadap beberapa senyawa yang terkandung dalam dadap serep (*Erythrina subumbrans*) menunjukkan senyawa yang paling potensial sebagai anti alopecia yaitu Erythrabyssin II, termasuk golongan pterocarpan dengan bobot molekul 396,5 g/mol dan rumus molekul C₂₅H₂₈O₄. Senyawa ini memiliki nilai Energi bebas gibbs (ΔG) sebesar -9,6 kkal/mol; konstanta inhibisi (KI) sebesar 0,090 μM serta residu asam amino yaitu LEU983, LEU932, LEU855, VAL863, ALA880 dan ASP994.

REFERENSI

- Aditya M., dan Molita A.D. (2016). Jus Bawang (*Allium cepa* L.) untuk Pengobatan Topikal Rambut Rontok (*Alopecia Areata*). *Majority*, 5(3): 1-5.
- Agarwal S., dan Mehrotra R. (2016). An overview of Molecular Docking. *JSM Chem*, 4(2): 1024.
- Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 08(02).
- Fansworth, N. (1996). Biological and Phytochemical Screening of Plant. *J Pharm Sci* 55(3): 225-76.
- França K., Rodrigues T.S., Ledon J., Savas J., and Chacon A. (2013). Comprehensive Overview and Treatment Update on Hair Loss. *Journal of Cosmetics Dermatological Sciences and Applications*, 3: 1-8.
- Herman, A., dan Herman, A. P. (2016). Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment. *Fitoterapia*, 114: 18–25.
- Kaushik R, Gupta D., dan Yadav R. (2011). Alopecia: Herbal Remedies. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(7): 1631-1637.
- Kim, R. dan J.Skolnick. (2007). Assesment of Programs for Ligand Binding Affinity Prediction. *Journal of Computational Chemistry*, 1-15.
- Kotyla P.J. (2018). Are Janus Kinase Inhibitors Superior Over Classic Biologic Agents in RA Patients. *BioMed Research Internatonal*, 1 – 9.
- Legrand, J. M. D., Roy, E., Ellis, J. J., Francois, M., Brooks, A. J., & Khosrotehrani, K. (2016). STAT5 Activation in the Dermal Papilla Is Important for Hair Follicle Growth Phase Induction. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(9), 1781–1791.
- Mustarichie R, Wicaksono, I. A., Gozali D. (2017). Anti-Alopecia Activity of DADAP (*Erythrina variegata* L.) Leaves Ethanol Extract. *Sci. & Res*, 9(10): 1849-1854.
- Soepardiman L. (2010). Kelainan Rambut. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, penyunting. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Triyangkulsri, K., dan Suchonwanit, P. (2018). Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Design, Development and Therapy*, 12: 2323–2335.
- Yusuf U.K. (1997) *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr. In: Faridah Hanum, I & van der Maesen, L.J.G. (Eds.): *Plant Resources of South-East Asia No.11.Auxiliary Plants*. Prosea Foundation, Bogor, Indonesia.

Widya Monica, P., Kariosentono, H. et Widhiati, S. (2024). Efektivitas Terapi Minoksidil Pada Alopecia Androgenetik: Studi In Vivo, 9(7).