

Studi In Silico Potensi Antikanker Leukemia Limfositik Senyawa Alkaloid Indol terhadap Protein BCL-2

Study of In Silico Anticancer Action Potentials of Lymphocytic Leukemia Indole Alkaloid Compounds Against on BCL-2 Protein

Bulan Rosita Sari, Winni Nur Auli*, Vita Julia Saputri, Okta Dinata Saputri, Alika Putriyana Boru Tumanggor, Dhea Anggun Ferlinda, Fira Anggraini, Fatonah

Program Studi Farmasi, Jurusan SAINS, Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia

*Email Korespondensi: winni.auli@fa.itera.ac.id

Abstrak

BCL-2 adalah protein anti-apoptosis yang dapat menghambat kematian sel, memperpanjang waktu hidup sel, dan mengubah sel menjadi ganas, yang merupakan salah satu jalur yang ditargetkan dalam perkembangan terapi penyakit leukemia dengan mengikat serta menonaktifkan protein pro-apoptosis domain BH3. Alkaloid indol memiliki aktivitas farmakologi dan berkontribusi untuk pengembangan *lead* obat baru, dimana salah satu senyawa yang paling aktif memiliki berbagai aktivitas farmakologi, yaitu antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi alkaloid indol terhadap Bcl-2 *in silico*. Proses *docking* dimulai dari penyiapan ligan yang diambil dari situs web Pubchem. Struktur makromolekul tiga dimensi protein yang digunakan dalam studi *docking* ini adalah BCL-2 yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org) dengan nomor ID PDB 6O0K. Proses validasi dan docking dilakukan menggunakan perangkat lunak program AutodockTools dari MGLTools 1.5.6. Analisis interaksi ikatan kimia dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2021 Client. Hasil energi ikatan dari validasi ligan bawaan venetoclax sebagai obat yang telah dikembangkan yaitu -14.46 kkal/mol. Diperoleh hasil dari analisis data energi ikatan dari tiga ligan, yaitu *aspidodasycarpine*, *tetrahydroalstonine*, dan *kopsamine* berurutan sebesar -6,76, -7,92, -7,57 kkal/mol. Apabila dibandingkan dengan *tetrahydroalstonine* yang memiliki nilai paling kecil diantara ketiga ligan lain maka dapat disimpulkan bahwa venetoclax masih lebih kecil sehingga menjadi lebih poten dibandingkan dengan *tetrahydroalstonine*.

Kata Kunci: Alkaloid indol, Kanker, BCL-2, Docking

Abstract

BCL-2 is an anti-apoptotic protein that can inhibit cell death, prolong cell survival time, and turn cells into malignant ones, which is one of the pathways targeted in the development of leukemia therapy by binding and inactivating the BH3 domain pro-apoptotic protein. Indole alkaloids have pharmacological activities and contribute to the development of new drug leads. This study aims to analyze the potential of insilico alkaloids against Bcl-2 in silico. The docking process initiated from preparing the ligand taken from the Pubchem website. The three-dimensional macromolecular structure of the protein used was BCL-2 retrieved from the RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org) with PDB ID number 6O0K. The validation and docking process was carried out using the AutodockTools software program from MGLTools 1.5.6. Chemical bond interaction analysis was carried out using BIOVIA Discovery Studio 2021 Client. The binding energy results from validating the native ligand venetoclax as existing drug is -14.46 kcal/mol. The results obtained from the three ligands, namely aspidodasycarpine, *tetrahydroalstonine*, and *kopsamine* have binding energies of -6.76, -7.92, -7.57 kcal/mol respectively. When compared with *tetrahydroalstonine* which has the smallest value among the three other ligands, it can be concluded that venetoclax is still smaller so that it becomes more potent than *tetrahydroalstonine*.

Keywords: Indole alkaloids, Cancer, Bcl-2, Docking

Received: 19 June 2023

Accepted: 25 October 2023

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1880>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

How to Cite:

Sari, B. R., Auli, W. N., Saputri, V. J., Saputri, O. D., Tumanggor, A. P. B., Ferlinda, D. A., Anggraini, F., Fatonah, F., 2023. Studi In Silico Potensi Antikanker Leukemia Limfositik Senyawa Alkaloid Indol terhadap Protein BCL-2. *J. Sains Kes.*, 5(5):801-809. **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1880>

1 Pendahuluan

Kanker adalah salah satu penyakit yang berada pada urutan kematian kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Dilihat dari data yang ada pada anak usia remaja dan dewasa muda (usia 15-39 tahun), penting untuk dilakukannya pencegahan kanker dan juga diagnosis dini penyakit ini karena kanker menyerang berbagai jenis kalangan termasuk anak usia remaja dan dewasa muda. Dalam perkembangannya, kanker yang paling umum (di tingkat global) adalah kanker payudara dan serviks. Selain itu dapat dilihat dari data global

bahwa penyebab utama kematian akibat kanker terjadi pada leukemia dan kanker hati [1].

Leukemia adalah penyakit abnormalitas sel. Penyakit ini menyerang sel dari sistem hematolimfopoetik dengan memanfaatkan karakteristik infiltrasi sel leukosit yang ada di darah, dan sumsum tulang, serta jaringan lain yang terdapat dalam tubuh sebagai targetnya. Penyakit ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan terhadap sistem homeostasis tubuh sehingga akan menyebabkan gangguan tambahan pada berbagai sistem yang ada dalam

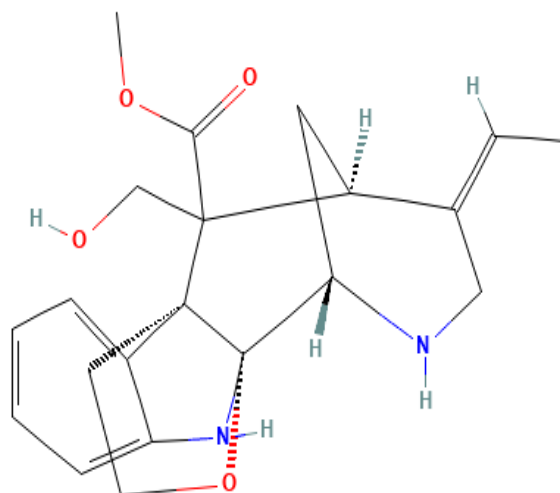
tubuh [2]. Jika dilihat secara global, pada tahun 2018 leukemia menduduki peringkat kelima belas kanker dengan diagnosis terbanyak yaitu 437.033 kasus dan 309.006 kematian [3], [4].

Dalam perkembangan terapi leukemia, salah satu jalur yang ditargetkan adalah keluarga protein limfoma-2 (Bcl-2) yang mengikat dan menonaktifkan protein pro-apoptosis domain BH3 [5], [6]. BCL-2 adalah protein anti-apoptosis yang dapat menghambat kematian sel, memperpanjang waktu hidup sel, dan mengubah sel menjadi ganas. Kerja BCL-2 hanya dapat dihambat oleh protein BH3, sehingga inhibitor BCL-2 dirancang mirip dengan BH3. Contoh dari inhibitor BCL-2 yaitu venetoclax dan obatoclax [7]. Efek samping dan resisten telah dilaporkan pada penggunaan venetoclax dan obatoclax. Oleh sebab perlu adanya upaya pengembangan yang lebih lanjut. Pengembangan yang lebih berfokus pada pengurangan efek samping dan resistensi yang tidak diinginkan dari terapi dapat dilakukan melalui pengembangan obat dengan pendekatan bahan alam [8].

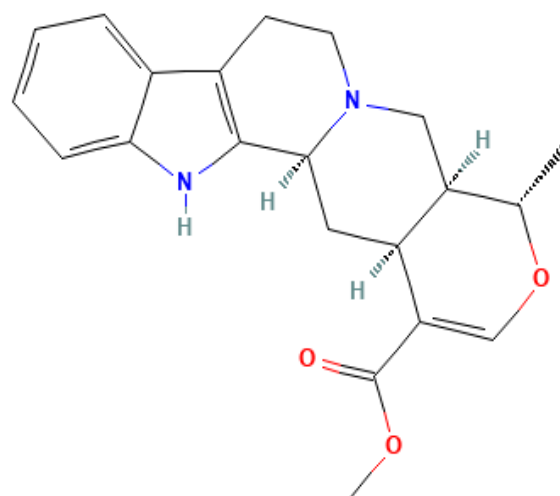
Pada penelitian ini dilakukan uji secara *in silico* untuk dapat mengembangkan obat yang sudah ada dengan berfokus pada upaya pengurangan tingkat efek samping dan resistensi obat baru. Uji *in silico* sendiri merupakan uji yang dapat digunakan dalam menggambarkan suatu kegiatan eksperimen yang telah dilakukan dengan adanya bantuan perangkat komputer. Uji *in silico* juga dapat digunakan dalam penentuan interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, misalnya reseptor. Interaksi antara senyawa dengan reseptor kemudian dapat divisualisasikan dengan menggunakan metode komputasi dan kemudian dapat digunakan dalam kegiatan yang bertujuan untuk mengetahui *pharmacophore* dari suatu senyawa yang ada [9].

Alkaloid indol memiliki aktivitas farmakologi dan berkontribusi untuk pengembangan *lead* obat baru, dimana salah satu aktivitas yang dimiliki yaitu antikanker. Efek sitotoksik dari alkaloid indol dilaporkan dari hasil uji *in vitro* pada garis sel *human cervical cancer* (HeLa) dan *human promyelocytic leukemia* (HL-60) [10]. Pengembangan obat dengan bahan alam dalam penelitian ini yaitu dengan menghambat inhibitor BCL-2 dengan menggunakan senyawa alkaloid indol dari akar

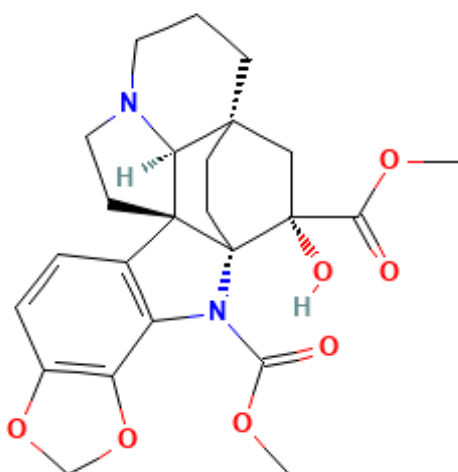
Kopsia singapurensis Ridl. dimana akar *Kopsia singapurensis* Ridl. ini ketika diisolasi menghasilkan tiga alkaloid indol, yaitu *aspidodasycarpine*, *tetrahydroalstonine*, dan *kopsamine* [11]. Penelitian yang mengeksplorasi potensi antikanker leukemia limfositik dari senyawa alkaloid indol akar *Kopsia singapurensis* Ridl. menggunakan metode *in silico* belum pernah dilakukan. Sehingga penelitian ini dilakukan untuk menambah informasi terkait potensi antikanker senyawa alkaloid indol akar *Kopsia singapurensis* Ridl. *in silico*.



Gambar 1 Struktur *aspidodasycarpine* (CID6325869)



Gambar 2 Struktur *tetrahydroalstonine* (CID72340)



Gambar 3 Struktur kopsamine (CID11015920)

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Sebuah *personal computer* (PC) dengan sistem operasi Windows 10 64-bit digunakan sebagai perangkat keras. Sedangkan *software* untuk studi komputasi kimia meliputi AutodockTools dari MGLTools 1.5.6, BIOVIA Discovery Studio 2021 Client, situs RCSB PDB, PubChem, dan SwissADME. Struktur makromolekul tiga dimensi yang digunakan dalam studi *docking* ini adalah BCL-2 yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org) dengan nomor ID PDB 600K [12]. Struktur ligan *aspidodasycarpine* (CID6325869), *tetrahydroalstonine* (CID72340), dan *kopsamine* (CID11015920) (format 3D .sdf dari situs web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)).

2.2 Penyiapan Protein

Pada penelitian ini langkah awal yang dilakukan adalah menyiapkan struktur makromolekul dan ligan yang akan digunakan. Struktur makromolekul didapatkan dari Protein Data Bank melalui situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Kode PDB yang dipilih adalah 600K yang merupakan struktur protein BCL-2 dengan resolusi 1,62 Å dan diunduh dalam format .pdb.

Tahap penyiapan protein dilakukan menggunakan AutodockTools. Pada tahap ini dilakukan pemisahan rantai A (protein BCL-2) dan ligan LBM (venetoclax) serta residu.

Dilakukan optimasi pada rantai A yang dipilih dengan menghilangkan molekul air dan menambahkan atom hidrogen yang bersifat polar. Langkah persiapan terakhir adalah menyimpan protein dalam format .pdbqt. Ligan LBM (venetoclax) juga disimpan dalam format .pdbqt, yang dapat digunakan dalam simulasi *docking* [13].

2.3 Validasi Metode (Redocking)

Validasi digunakan untuk menambatkan ulang ligan venetoclax pada protein BCL-2. Untuk melakukan validasi metode dapat digunakan perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6). Digunakan parameter nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) untuk memastikan metode memenuhi persyaratan. Metode yang memenuhi persyaratan atau valid yaitu apabila nilai RMSD < 2 Å sehingga dapat digunakan untuk *docking* molekul.

Terdapat empat tahapan untuk melakukan validasi yaitu menyiapkan protein/reseptor dan ligan, mengatur *grid box*, mengatur parameter yang digunakan untuk *docking*, dan melakukan *running docking* [13].

2.4 Penyiapan Ligan

Ligan yang digunakan adalah senyawa turunan alkaloid indol yang diperoleh dari tanaman *Kopsia singapurensis* Ridl. (*Aspidodasycarpine*, *Tetrahydroalstonine*, dan *Kopsamine*). Struktur ligan *Aspidodasycarpine*, *Tetrahydroalstonine*, dan *Kopsamine* dalam bentuk 3D diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) kemudian dikonversi dari .sdf ke .pdb menggunakan situs SwissADME [14].

2.5 Molecular Docking terhadap Senyawa Target

Docking antara ketiga ligan (*Aspidodasycarpine*, *Tetrahydroalstonine*, dan *Kopsamine*) pada protein BCL-2 dilakukan dengan perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6) dengan *Lamarckian Genetic Algorithm*. Tahapan *docking* dilakukan dengan cara file ligan dan protein yang sudah dalam format .pdbqt dimasukkan ke AutoDockTools (versi 1.5.6). Ukuran *grid box* disesuaikan dengan ukuran *grid box* hasil validasi yaitu 26 x 36 x 52, dengan koordinat yang digunakan yaitu X = -14,226, Y= 1,146, Z= -10,8. Hasil yang diperoleh disimpan dalam format GPF, langkahnya yaitu :

Grid-Output-Save GPF. Kemudian parameter docking diatur dengan cara : *Docking-Macromolecule-Set Rigid Filename-Choose Receptor*, ligan yang sudah dalam pdbqt dipilih dengan cara : *Docking-Ligand-Choose-Open Ligand-Accept*, dan diatur parameter docking dengan menyesuaikan energi yang digunakan dengan cara : *Docking-Search Parameter-Genetic Algorithm-Number of GA Runs-Accept*. Kemudian hasilnya disimpan dalam format dock.dpf. Tahap terakhir adalah running docking, tahapan ini dilakukan dengan cara menyalin program AutoDock4 dan AutoGrid4 pada AutoDockTools (versi 1.5.6). Setelah selesai, hasil yang diperoleh yaitu file dlq yang dapat dilihat dengan perangkat lunak notepad. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan hasil *docking* senyawa lainnya [14].

2.6 Visualisasi Interaksi

Interaksi antara ligan dengan protein dapat dilihat menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021. Dibuat kompleks hasil docking antara ligan dengan protein pada perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6). Kompleks yang diperoleh dilihat interaksinya pada perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021 [14].

3 Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara komputasi berupa studi *in silico* menggunakan *molecular docking*. Metode ini merupakan teknik kimia komputasi yang digunakan untuk memprediksi pola pengikatan dan afinitas protein (reseptor) dan senyawa (ligan). Metode ini merupakan alat komputasi standar untuk pemodelan obat, khususnya dalam konteks optimalisasi senyawa melalui skrining virtual untuk penemuan obat baru. Contoh penerapannya yaitu dalam desain obat, dimana molekul obat (ligan) diprediksi akan berikatan dengan target biologis seperti protein atau asam nukleat. Dalam dunia farmasi metode ini sangat bermanfaat untuk desain obat baru ataupun pengembangan obat yang sudah ada [15].

Molecular docking dilakukan pada senyawa alkaloid indol dari akar *Kopsia singaporensis* Ridl. terhadap protein BCL-2 yang bertujuan untuk mengetahui afinitas ikatan senyawa tersebut terhadap protein target.

Proses studi *in silico* yang dilakukan yaitu validasi metode dan *molecular docking* terhadap senyawa target. Validasi metode merupakan proses simulasi awal docking protein target BCL-2 terhadap ligan bawaan yaitu venetoclax. Sedangkan proses *molecular docking* terhadap senyawa target dilakukan pada senyawa *aspidodasycarpine*, *tetrahydroalstonine*, dan *kopsamine* terhadap protein BCL-2. Hasil energi ikatan yang diperoleh dari proses ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Hasil docking antara ligan dengan protein BCL-2

Protein Target	Ligan	Binding Energy (kkal/mol)
BCL-2 (PDB ID : 600K)	Venetoclax (Ligan Bawaan)	-14,46
	Aspidodasycarpine	-6,76
	Tetrahydroalstonine	-7,92
	Kopsamine	-7,57

Berdasarkan hasil validasi metode, diperoleh hasil energi ikatan venetoclax terhadap protein BCL-2 yaitu sebesar -14,46 kkal/mol. Venetoclax merupakan ligan bawaan dari protein BCL-2 yang diperoleh dari <https://www.rcsb.org/> dengan kode PDB 600K. Dari hasil *molecular docking* terhadap senyawa target yang telah dilakukan, didapatkan energi ikatan dari tiga ligan yaitu *aspidodasycarpine*, *tetrahydroalstonine*, dan *kopsamine* dengan hasil binding energi -6,76, -7,92, -7,57 kkal/mol. Berdasarkan ini, didapatkan nilai ikatan yang paling kecil yaitu pada *tetrahydroalstonine* dengan nilai -7,92 kkal/mol, sedangkan nilai paling besar yaitu *aspidodasycarpine* dengan nilai -6,76 kkal/mol. Berdasarkan hal tersebut, *tetrahydroalstonine* dinilai yang memiliki sifat paling poten diantara ketiga ligan tersebut.

Pada program Autodock evaluasi perhitungan energi dilakukan dalam dua tahap. Pada langkah pertama, energi intramolekul dievaluasi transisi dari keadaan sebelum penambatan ke keadaan kompleks sesudahnya. Pada langkah kedua, energi antar molekul docking dievaluasi ligan dan protein (makromolekul) dalam bentuknya setelah docking terikat secara fisik (*bound conformation*). Pada program autodock diperoleh *gibbs energy of binding* yaitu jumlah dari beberapa energi, yang meliputi energi Van der Waals, hidrogen, elektrostatik dan desolvasi. Energi Van der Waals adalah energi

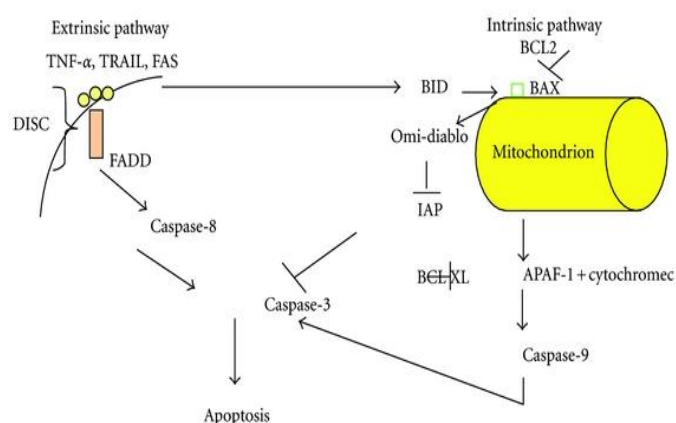
tarik-menarik antara dua atom karbon. Energi hidrogen adalah energi interaktif antara atom oksigen. Energi elektrostatik adalah energi yang dihasilkan karena muatan berlawanan di setiap molekul dan energi desolvasi, merupakan energi ikat antara makromolekul dan ligan dalam larutan [16].

Metode *docking* divalidasi dengan menghitung nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) protein target dan ligan awalnya. Docking terjadi antara protein target dan ligan uji dan protein target dengan ligan referensi. RMSD merupakan parameter yang digunakan untuk melihat kemiripan antara ligan yang di-*docking* dengan hasil kristalografi. RMSD adalah jarak penyimpangan posisi pengikatan native ligan dengan protein setelah docking ke tempat pengikatan native ligan yang sebenarnya [17]. Nilai RMSD ini juga bisa disebut sebagai *binding distance*. RMSD digunakan untuk menentukan seberapa spesifik kombinasi docking yang dihasilkan. Autodock menggunakan dua variasi metrik RMSD, yaitu batas bawah RMSD (rmsd/lb) dan batas atas (rmsd/ub). Dalam rmsd/ub, setiap atom dalam satu bentuk dipasangkan dengan dirinya sendiri dalam bentuk lain, terlepas dari simetrinya. Sementara itu, rmsd/lb menghubungkan setiap atom dalam satu bentuk ke atom terdekat dari jenis unsur yang sama dalam bentuk yang berbeda. Metode *docking* dianggap valid jika nilai RMSD-nya $\leq 2 \text{ \AA}$ [18]. Nilai RMSD yang diperoleh pada penelitian ini adalah $0,90 \text{ \AA}$ yang berarti bahwa metode *molecular docking* yang digunakan telah tervalidasi dan diperoleh hasil yang bersifat spesifik dan baik. Semakin rendah nilai RMSD, semakin baik prediksi posisi ligan saat mendekati konformasi semula [19].

Ligan bawaan yang digunakan adalah venetoclax. Venetoclax merupakan inhibitor limfoma-2 sel B (BCL-2) yang sangat selektif dan efektif, yang mampu mengembalikan potensi apoptosis sel kanker. BCL-2 bertanggung jawab atas homeostasis yang menentukan kelangsungan hidup sel atau kematian sel melalui jalur intrinsik. Venetoclax berikatan kuat dengan alur pengikatan BCL-2 dengan *binding energy* sebesar $-14,46 \text{ kkal/mol}$. Venetoclax sendiri telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan leukemia limfositik kronis (CLL) pada tahun 2016, dan kemudian secara bertahap diterapkan pada penelitian dan pengobatan penyakit ganas hematologi lainnya,

seperti leukemia myeloid akut (AML) dan multiple myeloma (MM) [20].

BCL-2 adalah protein anti-apoptosis yang dapat menghambat kematian sel, memperpanjang waktu hidup sel, dan mengubah sel menjadi ganas. Protein BCL-2 menghambat kematian sel dengan cara berikatan dengan BAX yang merupakan protein pro-apoptosis sehingga molekul apoptogenik tidak dilepaskan dari mitokondria karena integritas membran mitokondria terjaga. BCL-2 mencegah apoptosis karena protein ini menghambat pelepasan sitokrom c. Dengan demikian APAF-1 tidak dapat berikatan dengan sitokrom C yang menyebabkan caspase-9 tidak teraktivasi sehingga tidak terjadi apoptosis. Apoptosis sel dapat terjadi dengan bantuan inhibitor BCL-2. Inhibitor BCL-2 akan berikatan dengan protein BCL-2 sehingga mencegah protein pro-apoptosis (BAX/BAK) berikatan dengan protein BCL-2. BAX/BAK akan berinteraksi dengan mitokondria yang mengakibatkan dilepaskannya sitokrom c ke sitoplasma. Sitokrom c akan mengaktifkan jalur apoptosis dan menyebabkan apoptosis. Kerja BCL-2 hanya dapat dihambat oleh protein BH3, sehingga inhibitor BCL-2 dirancang mirip dengan BH3 [21].



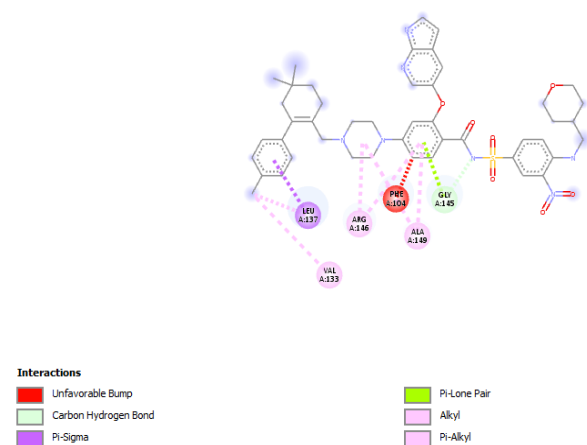
Gambar 4 Jalur pensinyalan protein BCL-2 menuju apoptosis [21]

Tetrahydroalstonine memiliki energi ikatan yang paling rendah diantara dua senyawa lainnya. Berdasarkan hal tersebut, *tetrahydroalstonine* dinilai yang memiliki sifat

paling poten diantara ketiga ligan tersebut. Hal ini dikarenakan semakin kecil ikatan energi yang dimiliki maka ligan tersebut akan menjadi semakin poten menjadi kandidat senyawa antikanker. Semakin kecil nilai energi ikatan, berarti afinitas antara ligan dengan reseptor akan semakin kuat karena hanya membutuhkan sedikit energi untuk berikatan [22]. Apabila dibandingkan dengan venetoclax, *tetrahydroalstonine* memiliki nilai energi ikatan lebih besar. Dapat disimpulkan bahwa venetoclax masih lebih poten dibandingkan dengan *tetrahydroalstonine*.

Tetrahydroalstonine merupakan senyawa hetero pentasiklik yaitu berupa *20alpha-16,17-didehydro-18 oxayohimban* yang disubstitusi pada posisi 16 oleh gugus *methoxycarbonyl* dan pada posisi 19 oleh gugus metil. senyawa ini merupakan senyawa metabolit sekunder tanaman.

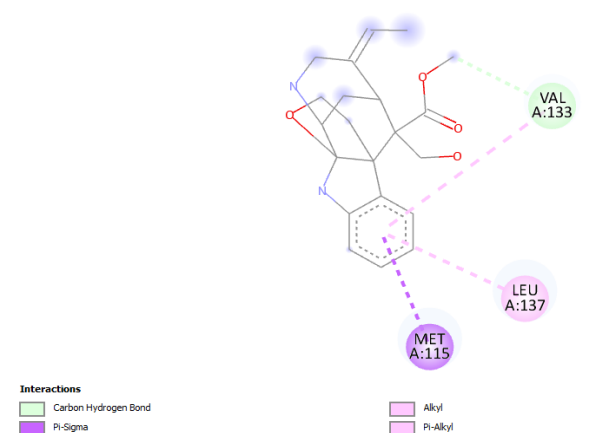
Interaksi antara ligan dengan protein dapat dilihat menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021. Hasil visualisasi interaksi tersebut dapat dilihat pada gambar 5, gambar 6, gambar 7, dan gambar 8.



Gambar 5 visualisasi 2D kompleks interaksi ligan venetoclax pada asam amino protein BCL-2

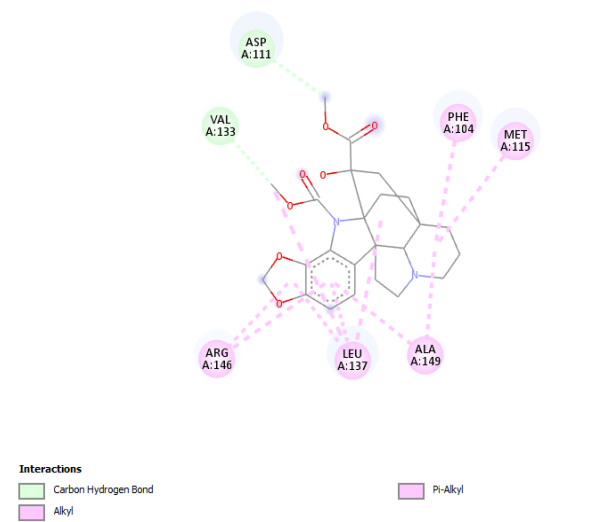
Pada visualisasi 2D ligan venetoclax terhadap asam-asam amino protein BCL-2 didapatkan beberapa interaksi yaitu *Unfavorable Bump*, ikatan hidrogen karbon, Pi-Sigma, Pi-Lone Pair, alkil, dan Pi-alkil. Pada ikatan *Unfavorable Bump* asam amino yang terlibat ialah PHE A:104, ikatan hidrogen karbon dengan asam amino yang terlibat GLY

A:145, ikatan Pi-Sigma dengan asam amino yang terlibat LEU A:147, ikatan alkil dan Pi-alkil dengan asam amino yang terlibat ialah VAL A:133, ARG A:146, dan ALA A:149.



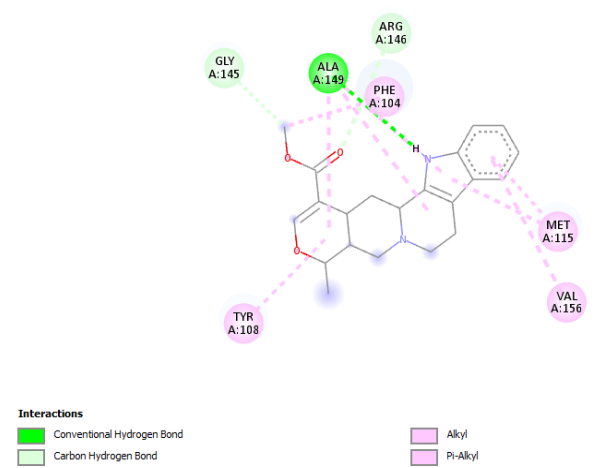
Gambar 6 visualisasi 2D pada kompleks interaksi ligan *aspydodasycarpine* terhadap asam amino protein BCL-2

Pada visualisasi 2D ligan *aspydodasycarpine* pada asam amino protein BCL-2 terdapat beberapa interaksi yang terbentuk yaitu ikatan karbon hidrogen, Pi-Sigma, alkil dan Pi-alkil. Pada ikatan hidrogen karbon asam amino yang terlibat ialah VAL A:133, ikatan Pi-Sigma asam amino yang terlibat MET A:115, ikatan alkil dan Pi-alkil asam amino yang terlibat LEU A: 137.



Gambar 7 visualisasi 2D kompleks interaksi ligan *kopsamine* terhadap asam-asam amino protein BCL-2

Pada visualisasi 2D ligan *kopsamine*, terhadap asam amino protein BCL-2 didapatkan beberapa interaksi yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen karbon, alkil, dan Pi-alkil. Pada ikatan hidrogen karbon asam amino yang terlibat ialah ASP A: 111 dan AVAL A:133, ikatan alkil dan Pi-alkil asam amino yang terlibat ialah PHE A:104, MET A:115, LEU A:137, ARG A:146, dan ALA A:149.



Gambar 8. visualisasi 2D kompleks interaksi ligan *tetrahydroalstonine* pada asam-asam amino protein BCL-2

Pada visualisasi 2D ligan *tetrahydroalstonine* terhadap asam amino protein BCL-2 terdapat beberapa interaksi yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen, ikatan hidrogen karbon, alkil dan Pi-alkil. Pada ikatan hidrogen asam amino yang terlibat ialah ALA A:149, ikatan hidrogen karbon asam amino yang terlibat GLY A:145 dan ARG A:146, ikatan alkil dan Pi-alkil asam amino yang terlibat ialah PHE A:104, TYR A:108, MET A:115 dan VAL A:156.

Jumlah residu asam amino yang berinteraksi pada ligan dapat menggambarkan afinitas ikatan antara ligan dengan protein target. Semakin banyak residu asam amino yang berinteraksi pada ligan berarti semakin kuat ikatan antara ligan dengan protein target [23]. Dari ketiga senyawa yang diuji *tetrahydroalstonine* merupakan senyawa yang menghasilkan interaksi residu paling banyak, dimana terdapat 7 interaksi residu dengan 1 ikatan hidrogen.

4 Kesimpulan

Dari hasil docking in didapatkan nilai energi ikatan paling kecil yaitu *tetrahydroalstonine* dengan nilai -7.92 Berdasarkan hal tersebut, *tetrahydroalstonine* memiliki sifat paling poten diantara ketiga senyawa tersebut. Hasil energi ikatan dari senyawa validasi dengan ligan bawaan venetoclax yaitu -14.46 kkal/mol. Apabila dibandingkan dengan *tetrahydroalstonine* yang memiliki nilai paling kecil diantara dua ligan lainnya maka dapat disimpulkan bahwa venetoclax masih lebih poten dibandingkan dengan *tetrahydroalstonine*.

5 Pernyataan

5.1 Penyandang Dana

Penelitian yang dilakukan tidak memperoleh dana dari pihak manapun.

5.2 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

5.3 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan.

6 Daftar Pustaka

- [1] H. Wang *et al.*, "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," *The Lancet*, vol. 388, no. 10053, pp. 1459–1544, Oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- [2] A. V. Hoffbrand, *Kapita Selekt Hematologi. Edisi ke-4*, 4th ed. Jakarta: EGC, 2005.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [4] H. Nagai and Y. H. Kim, "Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns," *J Thorac Dis*, vol. 9, no. 3, pp. 448–451, Mar. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.02.75.
- [5] M. H. Kang and C. P. Reynolds, "Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy," *Clin Cancer Res*, vol. 15, no. 4,

- pp. 1126–32, Feb. 2009, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0144.
- [6] X. Lv *et al.*, “Computational study on novel natural inhibitors targeting BCL2,” *Med Oncol*, vol. 38, no. 8, p. 94, Jul. 2021, doi: 10.1007/s12032-021-01513-x.
- [7] S. Qian, Z. Wei, W. Yang, J. Huang, Y. Yang, and J. Wang, “The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy,” *Front Oncol*, vol. 12, p. 985363, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.985363.
- [8] Q. Liu and H.-G. Wang, “Anti-cancer drug discovery and development: Bcl-2 family small molecule inhibitors,” *Commun Integr Biol*, vol. 5, no. 6, pp. 557–65, Nov. 2012, doi: 10.4161/cib.21554.
- [9] S. Ekins, J. Mestres, and B. Testa, “In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling,” *Br J Pharmacol*, vol. 152, no. 1, pp. 9–20, Sep. 2007, doi: 10.1038/sj.bjp.0707305.
- [10] T. A. Rahman and K. Awang, “In vitro Cytotoxic Effect of Indole Alkaloids from the Roots of *Kopsia singapurensis* Ridl. against the Human Promyelocytic Leukemia (HL-60) and the Human Cervical Cancer (HeLa) Cell,” *Siow-Ping Tan*, 2015. [Online]. Available: www.globalresearchonline.net
- [11] U. Amna, R. Artikel, and K. Kunci, “Isolasi Senyawa Alkaloid Indol dari Ekstrak Akar *Kopsia singapurensis* Ridl. (Apocynaceae),” 2356, [Online]. Available: www.teknik.unsam.ac.id
- [12] C. Kirubhanand *et al.*, “Molecular docking analysis of Bcl-2 with phyto-compounds,” *Bioinformation*, vol. 16, no. 6, pp. 468–473, 2020, doi: 10.6026/97320630016468.
- [13] D. Dwirosalia *et al.*, “Studi In Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein BCL-2,” *Original Article MFF*, vol. 25, no. 2, pp. 84–87, 2021, doi: 10.20956/mff.v25i2.13648.
- [14] R. Prasetiawati, B. Permana, D. Soni, and S. N. Agung, “Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Molecular Docking Study of Xanthone Derivative Compounds of Mangosteen Rind (*Garcinia mangostana* L.) to ER- α (Estrogen Receptor Alfa) and ER- β (Estrogen Receptor Beta) as Anti-Breast Cancer”, [Online]. Available: <http://www.rscb.org/pdb/>,
- [15] A. Tiara Perdana *et al.*, “Molecular Docking Senyawa Potensial Anticovid-19 Secara In Silico,” 2021. [Online]. Available: <http://www.rscb.org/pdb>
- [16] Morris, Goodsell, Pique, Lindstrom, and Huey, *User Guide AutoDock Version 4.2. Updated for Version 4.2.6*. USA: The Scripps Research Institute, 2014.
- [17] T. Nauli, “Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* dengan Docking Ligan,” *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, vol. 16, no. 2, 2014.
- [18] I. Irwan, “Simulasi Docking Senyawa Naphthoquinones Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*,” *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, pp. 2614–4778, 2021, doi: 10.25026/mpc.v13i1.449.
- [19] T. M. Syarza, A. Arumsari, and T. M. Fakhri, “Studi Interaksi Senyawa Kompleks Besi terhadap Reseptor Hasap pada *Pseudomonas aeruginosa* Secara In-Silico”, doi: 10.29313/v6i2.22606.
- [20] M. Lasica and M. A. Anderson, “Review of Venetoclax in CLL, AML and Multiple Myeloma,” *J Pers Med*, vol. 11, no. 6, May 2021, doi: 10.3390/jpm11060463.
- [21] F. Tzifi, C. Economopoulou, D. Gourgiotis, A. Ardavanis, S. Papageorgiou, and A. Scorilas, “The Role of BCL2 Family of Apoptosis Regulator Proteins in Acute and Chronic Leukemias,” *Adv Hematol*, vol. 2012, p. 524308, 2012, doi: 10.1155/2012/524308.
- [22] F. K. Aziz, C. Nukitasari, F. A. Oktavianingrum, L. W. Aryati, and B. Santoso, “Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes,” *Jurnal Kimia VALENSI*, vol. 0, no. 0, Dec. 2016, doi: 10.15408/jkv.v0i0.4170.
- [23] S. R. Rena, Nurhidayah, and Rustan, “Analisis Molekular Docking Senyawa *Garcinia mangostana* L. Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2,” *Jurnal Fisika Unand*, vol. 11, no. 1, pp. 82–88, 2022.