

Original Research

ANALISIS IN SILICO EKSTRAK BIJI SAGA (*Abrus precatorius* L.) UNTUK TERAPI ALOPEZIA ANDROGENIK

IN SILICO ANALYSIS OF SAGA SEED EXTRACT (*Abrus precatorius* L.) FOR ANDROGENIC ALOPECIA TREATMENT

Dewi Rahmawati^{1*}, Rizky Farmasita Budiastuti², Ashfar Kurnia³

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Global Jakarta, Depok, Indonesia, 16412

² Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta, Indonesia, 14350

³ Fakultas Farmasi, Universitas Gunadarma, Depok, Indonesia, 16424

*E-mail: dewi@jgu.ac.id

Abstrak

Androgenik alopecia (AGA) merupakan kondisi kebotakan yang ditentukan secara genetik. Pada laki-laki, kebotakan dipengaruhi oleh hormon androgen, sedangkan pada perempuan androgenik alopecia diduga dipengaruhi oleh faktor genetik. Saat ini, beberapa obat digunakan dalam terapi AGA, antara lain inhibitor 5α -reduktase, minoxidil, finasterid, dan dutasterid untuk gangguan yang berkaitan dengan androgen. Namun, penggunaan obat-obatan tersebut dapat menimbulkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan, seperti impotensi, ejakulasi abnormal, penurunan volume ejakulasi, gangguan fungsi seksual, ginekomastia, nyeri testis, penurunan pertumbuhan otot, serta miopati berat. Pemanfaatan bahan alam sebagai agen penumbuh rambut telah banyak diteliti, dan beberapa ekstrak herbal dilaporkan efektif dalam penanganan alopecia androgenik, salah satunya adalah ekstrak biji saga. Biji saga dilaporkan mengandung campesterol, kolesterol, asam palmitat, asam lignoserik, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, sikloartenol, beta-amirin, β -sitosterol, stigmasterol, trigonelin, dan brassicasterol Omhare et al., (2019). Pengujian *in silico* ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi β -sitosterol, stigmasterol, dan brassicasterol yang terdapat dalam ekstrak biji saga (*Abrus precatorius* L.) dibandingkan dengan kontrol positif minoxidil. Hasil *molecular docking* menggunakan Molegro Virtual Docker berdasarkan nilai *rerank score* menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki potensi ikatan yang lebih baik dibandingkan β -sitosterol, stigmasterol, serta kontrol positif minoxidil.

Kata kunci: Androgenik alopecia; β -sitosterol; brassicasterol; *in silico*; minoxidil

Abstract

Androgenic alopecia (AGA) is a genetically determined hair loss condition. In men, hair loss is influenced by androgen hormones, whereas in women, androgenic alopecia is thought to be influenced by genetic factors. Currently, several drugs are used in the treatment of AGA, including 5α -reductase inhibitors, minoxidil, finasteride, and dutasteride for androgen-related disorders. However, the use of these medications may cause various undesirable side effects, such as impotence, abnormal ejaculation, decreased ejaculate volume, sexual dysfunction, gynecomastia, testicular pain, reduced muscle growth, and severe myopathy. The use of natural products as hair growth agents has been widely investigated, and several herbal extracts have been reported to be effective in the management of androgenic alopecia, one of which is saga seed extract. Saga seeds have been reported to contain campesterol, cholesterol, palmitic acid, lignoceric acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, cycloartenol, beta-amyrin, β -sitosterol, stigmasterol, trigonelline, and brassicasterol (1)). This *in silico* study was conducted to evaluate the potential of β -sitosterol, stigmasterol, and brassicasterol present in saga (*Abrus precatorius* L.) seed extract compared with the positive control, minoxidil. Molecular docking analysis using Molegro Virtual Docker based on *rerank score* values demonstrated that brassicasterol exhibited better binding potential than β -sitosterol, stigmasterol, and the positive control minoxidil.

Keywords: Androgenic alopecia; β -sitosterol; brassicasterol; *in silico*; minoxidil

PENDAHULUAN

Alopecia androgenik adalah suatu kondisi yang ditentukan secara genetik. Kebotakan pada laki-laki ditentukan oleh hormon androgen, sedangkan pada wanita alopecia androgenik diduga dipengaruhi oleh faktor genetik. Secara klinis, alopecia tidak menimbulkan dampak medis yang serius, namun secara estetika dapat menurunkan kepercayaan diri, menimbulkan stres, dan memengaruhi kehidupan sosial penderitanya. Androgenetic alopecia (AGA) merupakan jenis kerontokan rambut yang paling umum dan memengaruhi sebagian besar laki-laki dan perempuan. Kondisi ini dilaporkan terjadi pada sekitar 50% populasi usia 50 tahun dan hingga 70% laki-laki pada usia 70 tahun. AGA disebabkan oleh aktivitas enzim 5α -reduktase yang berlebihan pada folikel rambut (2).

Saat ini, beberapa obat digunakan untuk pengobatan AGA, antara lain inhibitor 5α -reduktase, minoxidil, finasterid, dan dutasterid. Meskipun efektif, obat-obatan tersebut diketahui memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti impotensi, ejakulasi abnormal, penurunan volume ejakulasi, gangguan fungsi seksual, ginekomastia, nyeri testis, penurunan massa otot, dan miopati berat (3).

Seiring meningkatnya minat terhadap konsep back to nature serta melimpahnya sumber daya alam di Indonesia, pemanfaatan bahan alam sebagai agen penumbuh rambut semakin berkembang. Beberapa ekstrak herbal dilaporkan efektif dalam mengatasi alopecia androgenik, salah satunya adalah ekstrak biji saga (*Abrus precatorius* L.) (4). Biji saga diketahui mengandung berbagai senyawa aktif seperti kampesterol, kolesterol, asam palmitat, asam lignoserik, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, sikloartenol, betaamirin, β -sitosterol, stigmasterol, trigonelin, dan brassicasterol (5,6). Pemilihan β -sitosterol, stigmasterol, dan brassicasterol dalam penelitian ini didasarkan pada kesamaan struktur inti steroid yang dimiliki oleh ketiga senyawa tersebut dengan dihidrotestosteron (DHT) sebagai ligan endogen reseptor androgen. Kesamaan struktur ini memungkinkan terjadinya interaksi kompetitif pada situs aktif reseptor androgen. Selain itu, golongan fitosterol telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis sebagai modulator enzim 5α -reduktase serta memiliki efek antiinflamasi, yang keduanya berperan penting dalam patogenesis androgenic alopecia. Oleh karena itu, ketiga senyawa tersebut dipilih sebagai kandidat utama untuk dievaluasi lebih lanjut melalui pendekatan molecular docking terhadap reseptor androgen, dengan minoxidil digunakan sebagai kontrol positif pembanding.

METODE

Prosedur kerja

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *in silico* dengan pendekatan *molecular docking*. Perangkat keras yang digunakan berupa laptop dengan prosesor Intel® Core™ i7-1165G7 @ 2,80 GHz, RAM 16 GB, dan sistem operasi Windows 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan meliputi ChemDraw PerkinElmer dan Chem3D untuk pembuatan serta optimasi struktur ligan, Molegro Virtual Docker untuk proses *molecular docking*, serta Discovery Studio Visualizer untuk visualisasi interaksi ligan–reseptor dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D). Basis data yang digunakan meliputi PubChem, UniProt, dan Protein Data Bank, sedangkan *web service* pendukung meliputi SwissTargetPrediction, PharmMapper, SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II.

Pemilihan dan preparasi protein target: reseptor target yang digunakan adalah reseptor androgen dengan kode PDB 4K7A yang diperoleh dari Protein Data Bank. Pemilihan reseptor ini didasarkan pada resolusi struktur sebesar 2,44 Å, berasal dari organisme *Homo sapiens*,

serta tidak memiliki mutasi. Struktur protein target dipreparasi dengan menghilangkan molekul air, kofaktor, serta ligan yang tidak diperlukan sebelum proses docking.

Validasi metode docking dilakukan melalui proses *redocking* terhadap ligan asli (native ligand) yang terdapat pada struktur kristal, yaitu DHT_A_1001. Proses *redocking* dilakukan dengan parameter yang sama seperti pada docking senyawa uji. Hasil validasi dievaluasi berdasarkan nilai *root-mean-square deviation* (RMSD) antara posisi ligan hasil *redocking* dengan posisi ligan asli dalam struktur kristal. Nilai $RMSD \leq 2,0 \text{ \AA}$ menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan memiliki akurasi yang baik dan valid untuk digunakan dalam penelitian ini.

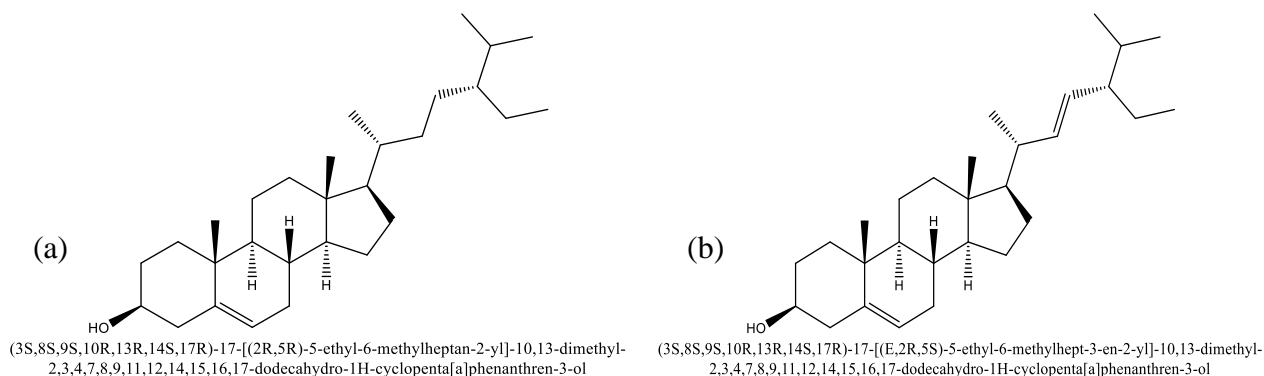
Preparasi Struktur Ligan Struktur ligan β -sitosterol, stigmasterol, brassicasterol, dan minoxidil digambar menggunakan ChemDraw PerkinElmer, kemudian dikonversi ke dalam bentuk tiga dimensi menggunakan Chem3D. Selanjutnya, struktur ligan dioptimalkan secara energi menggunakan metode MMFF94 untuk memperoleh konformasi paling stabil sebelum dilakukan proses docking.

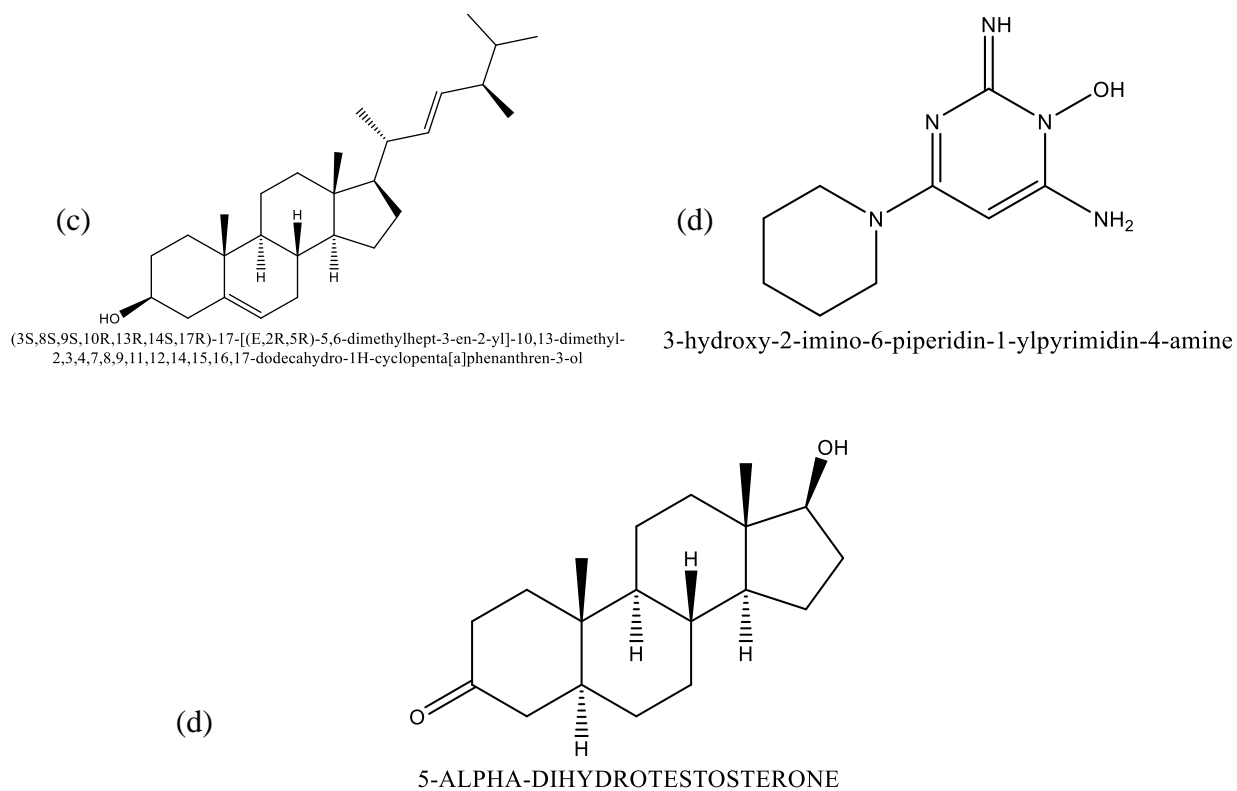
Molecular Docking dan Evaluasi Skor Proses molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker dengan menentukan cavity aktif pada reseptor protein. Evaluasi hasil docking dilakukan berdasarkan nilai rerank score serta jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada situs aktif reseptor.

Prediksi Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, dan Toksisitas Prediksi sifat fisikokimia senyawa meliputi berat molekul, logaritma koefisien partisi oktanol/air ($\log P$), jumlah ikatan yang dapat berotasi, hydrogen bond acceptor (HBA), hydrogen bond donor (HBD), dan polar surface area (PSA) dilakukan menggunakan basis data PubChem dan web service pkCSM. Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME, sedangkan prediksi toksisitas senyawa dilakukan menggunakan ProTox-II dan dibandingkan dengan klasifikasi toksisitas berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo (7).

HASIL DAN PEMBAHASAN

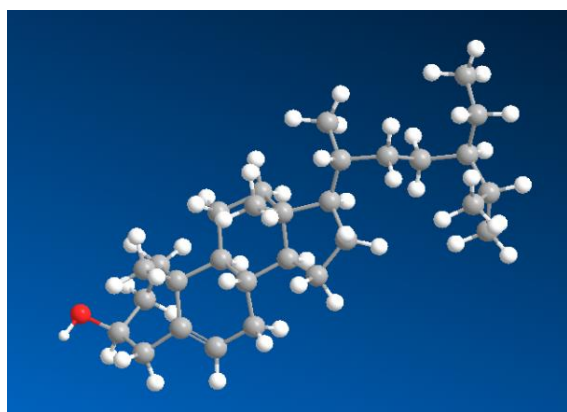
Pembuatan struktur ligan dilakukan menggunakan aplikasi ChemDraw, kemudian struktur tersebut dikonversi ke dalam bentuk tiga dimensi menggunakan Chem3D. Selanjutnya, seluruh struktur ligan dilakukan minimisasi energi dan disimpan dalam format Mol2. Visualisasi struktur senyawa uji, yaitu β -sitosterol, stigmasterol, brassicasterol, minoxidil, dan ligan alami DHT_A_1001, ditampilkan pada Gambar 1.



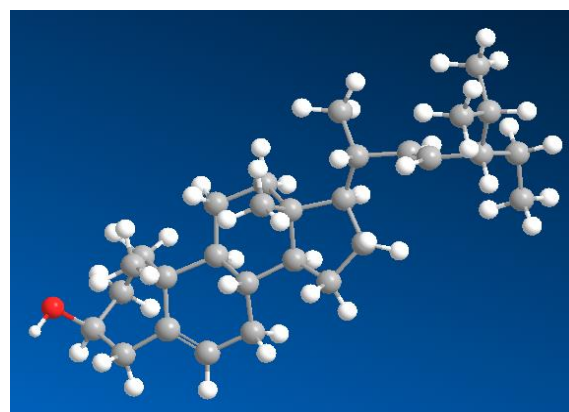


Gambar 1. a) beta-sitosterol, PCID: 222284; (b) stigmasterol, PCID: 5280794; (c) brassicasterol, PCID: 5281327; (d) minoxidil, PCID: 4201; (e) ligan DHT_A_1001.

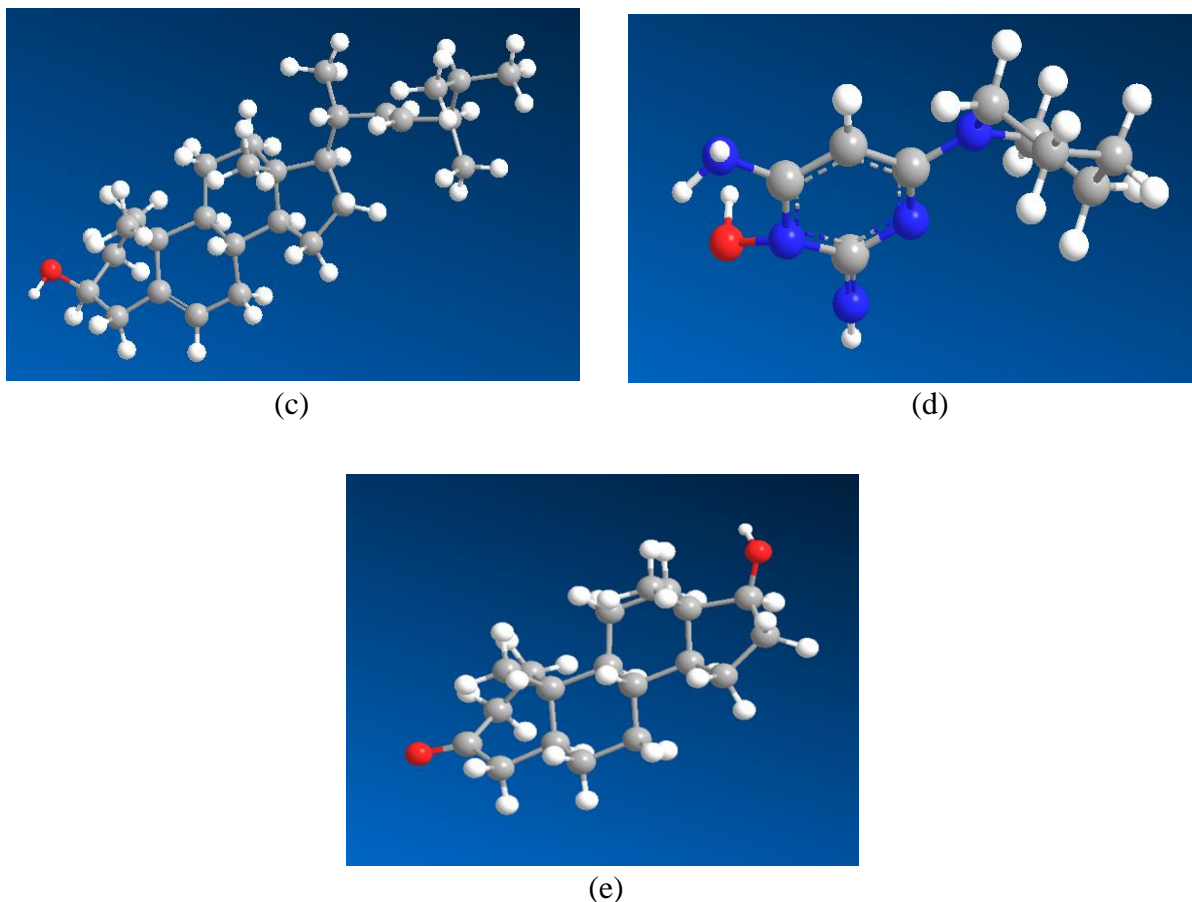
Struktur protein dan ligan dalam bentuk tiga dimensi setelah proses minimisasi energi ditunjukkan pada Gambar 2.



(a)



(b)

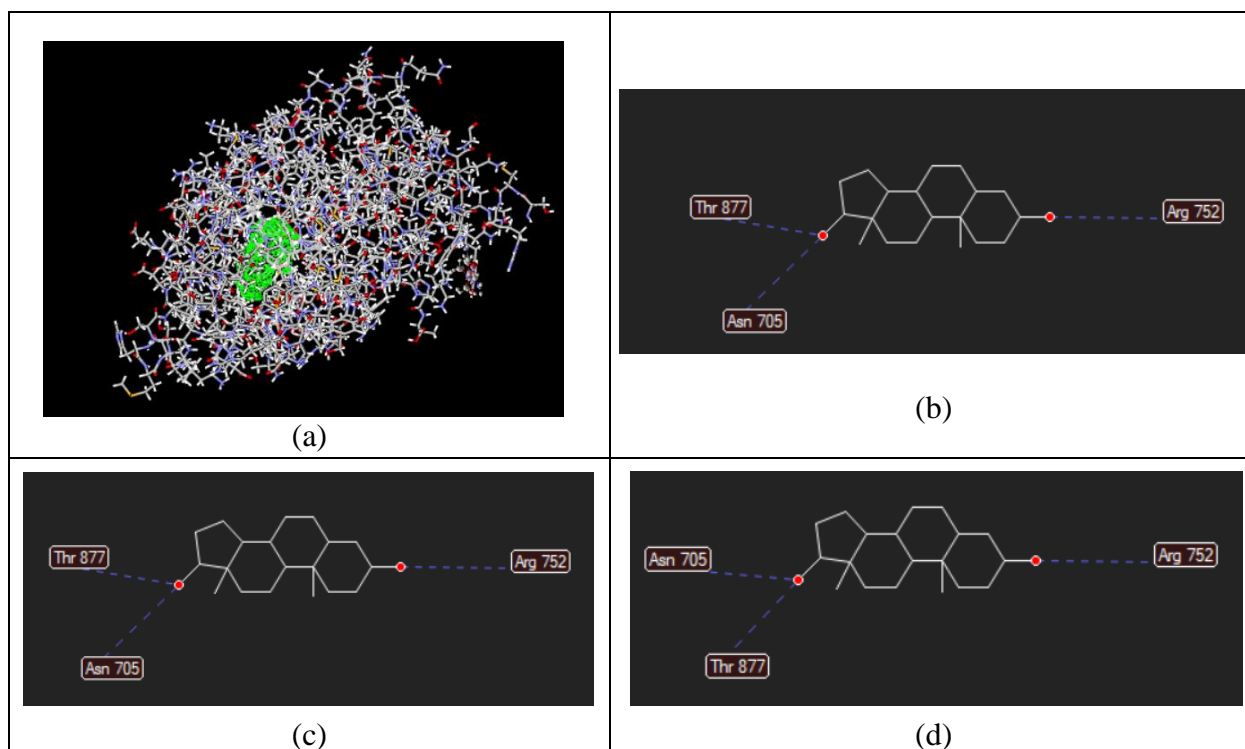


Gambar 2. Semua dalam format file SYBL2.(*.mol2.*.sm2, *.ml2) a) beta-sitosterol 3D, MMFF94 Minimization: 112.533 kcal/mol; (b) stigmasterol 3D, MMFF94 Minimization: 112.556 kcal/mol; (c) brassicasterol, MMFF94 Minimization: 112.455 kcal/mol; (d) minoxidil, MMFF94 Minimization: -52.157 kcal/mol; (f) ligan DHT_A_1001, MMFF94 Minimization: -26.2144 kcal/mol

Protein target reseptor diperoleh dari Protein Data Bank dalam format PDB dengan kode 4K7A. Struktur reseptor yang telah diperoleh kemudian diimpor ke dalam perangkat lunak Molegro Virtual Docker 6.0 untuk proses docking. Deteksi lokasi interaksi ligan dengan reseptor dilakukan melalui identifikasi cavity pada domain pengikatan ligan. Berdasarkan hasil analisis, cavity yang digunakan adalah cavity 1 dengan volume sebesar $69,12 \text{ \AA}^3$.

Pemilihan cavity 1 didasarkan pada keberadaan ligan alami (native ligand) pada struktur kristal, yaitu dihidrotestosteron (DHT_A_1001), yang berikatan pada situs aktif reseptor androgen. Cavity 1 merupakan lokasi yang sesuai dengan posisi pengikatan ligan alami tersebut, sehingga dianggap merepresentasikan situs aktif biologis reseptor. Selain itu, cavity ini memiliki volume dan geometri yang memadai untuk mengakomodasi ligan uji, sehingga dipilih sebagai lokasi docking dalam penelitian ini.

Visualisasi reseptor protein serta interaksi ligan–reseptor yang meliputi ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan interaksi sterik ditampilkan pada Gambar 3. Pendekatan ini memastikan bahwa proses docking dilakukan pada situs aktif yang relevan secara biologis, sehingga meningkatkan reliabilitas hasil prediksi interaksi ligan–reseptor.



Gambar 3. Reseptor protein dan asam-asam amino yang terlibat dalam proses interaksinya (a) Reseptor Protein 4K7A Cavity 1 Ligan : DHT_A_1001; (b) hydrogen bond; (c) electrostatic interaction; (d) steric interaction.

Proses molecular docking dilakukan terhadap senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak biji saga, yaitu β -sitosterol, stigmasterol, dan brassicasterol, serta dibandingkan dengan minoxidil sebagai kontrol positif dan ligan alami DHT_A_1001. Interaksi antara ligan dan residu asam amino pada reseptor androgen ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Interaksi Asam-asam Amino antara Senyawa kandidat dan Minoxidil

Ligan	Ikatan Hidrogen dan Residu Asam Amino	Interaksi Elektrostatik dan Residu Asam Amino	Ikatan Sterik dan Residu Asam Amino
B-sitosterol	His 789		Trp 796 His 789
Stigmasterol	His 789		Trp 796 His 789
Brassicasterol	Arg 786		Trp 796 Arg 786 His 789
Minoxidil	His 789 Val 785		Trp 796 His 789 Arg 788, 786 Val 785
DHT_A_1001	Thr 877 Asn 705 Arg 752		Thr 705 Asn 877 Arg 752

Hasil tersebut menunjukkan bahwa masing-masing ligan membentuk interaksi spesifik dengan residu asam amino pada situs aktif reseptor, yang mencerminkan adanya potensi pengikatan yang stabil.

Evaluasi hasil docking dilakukan berdasarkan nilai rerank score yang diperoleh dari proses redocking menggunakan Molegro Virtual Docker. Nilai rerank score untuk masing-masing senyawa ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Re-Docking menggunakan Program Molegro Virtual Docker 6.0.

Re-docking	Rerank score B-sitosterol	Rerank score Stigmasterol	Rerank score Brassicasterol	Rerank score Minoxidil	Rerank score DHT_A_1001
I	-42.8524	-47.2183	-55.9313	-53.7630	-99.112
II	-43.48.09	-46.3005	-55.6337	-53.2836	-99.116

*keterangan : Hasil docking protein reseptor dan senyawa aktif kandidat obat dan obat yang beredar dipasaran

Hasil tersebut menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki nilai rerank score paling rendah dibandingkan β -sitosterol, stigmasterol, dan minoxidil, yang mengindikasikan afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap reseptor androgen.

Prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan untuk menilai karakteristik molekul yang berhubungan dengan potensi bioavailabilitas dan kemampuan penetrasi senyawa ke dalam sistem biologis. Prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan untuk menilai karakteristik molekul yang berhubungan dengan potensi bioavailabilitas dan kemampuan penetrasi senyawa kandidat. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul, logaritma koefisien partisi oktanol/air (log P), jumlah ikatan yang dapat berotasi (torsion), hydrogen bond acceptor (HBA), hydrogen bond donor (HBD), serta polar surface area (PSA), sebagaimana ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil prediksi secara in silico sifat fisikokimia senyawa β -sitosterol, stigmasterol, brassicasterol dan minoxidil.

Senyawa	B-sitosterol	Stigmasterol	Brassicasterol	Minoxidil	DHT_A_1001
BM	414.718	412.702	398.675	209.253	290.447
Log P	8.0248	7.8008	7.4107	0.17237	3.9591
Torsion	6	5	4	1	0
HBA	1	1	1	0	2
HBD	1	1	1	3	1
PSA (A ²)	187.039	186.349	179.984	87.433	128.241

*keterangan: BM = berat Molekul; Log P= Logaritma Koefisien partisi oktanol/air; Torsion= Ikatan antar atom yang dapat berotasi; HBA= Hydrogen Bond Acceptors; HBD = Hydrogen Bond Donors; PSA = Polar Surface Activity

Berdasarkan hasil prediksi tersebut, senyawa β -sitosterol, stigmasterol, dan brassicasterol memiliki nilai log P yang relatif tinggi, yang menunjukkan sifat lipofilik dengan polaritas rendah. Karakteristik ini berpotensi mendukung interaksi senyawa dengan membran lipid dan reseptor target, namun dapat memengaruhi kelarutan dalam medium berair. Sebaliknya, minoxidil memiliki nilai log P yang lebih rendah sehingga bersifat lebih polar dan memiliki kelarutan yang lebih baik, yang mendukung penggunaannya sebagai obat topikal. Nilai PSA, HBA, dan HBD pada masing-masing senyawa menunjukkan perbedaan kemampuan dalam membentuk interaksi hidrogen dengan reseptor androgen.

Selanjutnya, prediksi toksisitas dilakukan untuk menilai aspek keamanan senyawa kandidat menggunakan web service ProTox dan dibandingkan dengan klasifikasi toksisitas berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. Hasil prediksi toksisitas LD50 ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Prediksi Toksisitas LD50 menggunakan web service ProTox dibandingkan dengan PerKB POM No. 7 Tahun 2014.

Senyawa	B-sitosterol	Stigmasterol	Brassicasterol	Minoxidil	DHT_A_1001
Toksisitas ProTox	890mg/kg	890mg/kg	890mg/kg	1000mg/kg	3000mg/kg
Kelas Toksisitas ProTox	4	4	4	4	5
Kelas Toksisitas/ klasifikasi berdasarkan PerKB POM	5/ Praktis tidak toksik	5/ Praktis tidak toksik	5/ Praktis tidak toksik	5/ Praktis tidak toksik	5/ Praktis tidak toksik

Berdasarkan hasil tersebut, seluruh senyawa uji tergolong dalam kategori praktis tidak toksik meskipun memiliki perbedaan kelas toksisitas. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak biji saga, khususnya brassicasterol, memiliki potensi keamanan yang baik untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat agen terapi berbasis bahan alam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian *in silico* yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa brassicasterol yang terdapat dalam ekstrak biji saga (*Abrus precatorius* L.) menunjukkan potensi paling baik sebagai kandidat agen terapi androgenic alopecia dibandingkan β -sitosterol, stigmasterol, dan minoxidil sebagai kontrol positif. Hal ini ditunjukkan oleh nilai rerank score docking yang lebih rendah, yang mengindikasikan afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap reseptor androgen (PDB ID: 4K7A). Selain itu, hasil prediksi sifat fisikokimia menunjukkan karakteristik molekul yang mendukung interaksi ligan-reseptor, serta hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa brassicasterol tergolong dalam kategori praktis tidak toksik berdasarkan ProTox dan PerKB POM Nomor 7 Tahun 2014. Dengan demikian, brassicasterol berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat bahan aktif berbasis alam dalam pengobatan androgenic alopecia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini, baik dalam bentuk fasilitas, data, maupun bantuan teknis. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada institusi yang telah menyediakan sarana dan prasarana pendukung sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Omhare N, Sahu P, Gautam S, Jain N. Evaluation of hair growth-promoting activity of

- petroleum ether extract of *Abrus precatorius* Linn. on Wistar Albino rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(2):330–5.
2. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine* [Internet]. 2017;57(1):9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
 3. Longe JL. The GALE Encyclopedia of Medicine, Second Edition, Volume 1 A-B. Medicine. 2002. 637 p.
 4. Sandhya S, Chandra SJ, Vinod KR, Rao KNV, Banji D. Preclinical studies of a novel polyherbal phytosome cream intended for hair growth promotion. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2012;2(1 SUPPL.):S296–304. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60177-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60177-4)
 5. Verma S. Phytochemical and pharmacological study on *Abrus precatorius*. 2016;6(2):24–6.
 6. Kalsi R, Modak A, Choudhary B. *Abrus Precatorius* (Rosary Pea) – Medicinal Uses and. 01(07):1–3.
 7. BPOM. Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. 2014;1–165.