



## Kajian *in Silico* Daun Sungkai (*Peronema canescens*) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14- $\alpha$ demethylase Jamur *Candida albicans*

Nurul Istiqomah<sup>1\*</sup>, Safitri Fatikasari<sup>2</sup>, Ariani H. Hutuba<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jurusan D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, IIK Bhakta Kediri, Kota Kediri., Indonesia.

<sup>2</sup>Jurusan S1 Biologi, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, IIK Bhakta Kediri, Kota Kediri, Indonesia.

<sup>3</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

\*E-mail: [nurul.istiqomah@iik.ac.id](mailto:nurul.istiqomah@iik.ac.id)

### Article Info:

Received: 26 Desember 2022  
in revised form: 12 Februari 2023

Accepted: 15 Februari 2023  
Available Online: 20 Februari 2023

### Keywords:

*Candida albicans*;  
Lanosterol 14-  $\alpha$  demethylase;  
Sungkai Leaves;  
In silico

### Corresponding Author:

Nurul Istiqomah  
Jurusan D3 Farmasi  
Fakultas Farmasi  
IIK Bhakta Kediri  
Kota Kediri  
Indonesia  
E-mail:  
[nurul.istiqomah@iik.ac.id](mailto:nurul.istiqomah@iik.ac.id)

### ABSTRACT

*Candida albicans* (*C. albicans*) is a fungus that causes candidiasis. *C. albicans* has the enzyme Lanosterol 14-  $\alpha$  demethylase. Lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase has bioactivity in converting lanosterol to ergosterol, a special sterol found in fungal membranes, which mediates membrane permeability and fluidity. One way to treat candidiasis is to use traditional medicinal plants. Sungkai (*Peronema canescens*) can be used as an anti-fungal medicine. Drug development efforts can be done using the In silico method. Objectives of this study was to determine the interaction between terpenoid, flavonoid, and phenol compounds in Sungkai leaves against Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase in *Candida albicans*. The research design used was a pre-experimental one-shot case study. Toxtree software was used to test the toxicity of compounds. Test for compound potency using the Pass Online webserver. Docking molecular using PyRx software. Visualization of docking results using Discovery Studio 2019 Software. Physicochemical test of compounds using Lipinski Test. The results showed that the compounds that had a low risk of toxicity were butanoic, catechol, guaiacol, hydroquinone, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid, and phytol. Compounds that have anti-fungal activity based on Pharma-expert analysis are butanoic acid, genkwanin, guaiacol, hydroquinone, isopropanol, palmitic acid, and phytol. Compounds that have hydrogen bonds and binding affinity value <10 and RMSD value <2 are butanoic acid, catechol, genkwanin, guaiacol, hydroquinone, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid, and quinic acid compounds. These compounds are thought to inhibit the Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase enzyme in *C. albicans*. Compounds that comply with Lipinski's rules are anthocyanin and genkwanin compounds. The groups of compounds found in Sungkai leaves that have antifungal activity are the terpenoids, flavonoids, and phenols.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

**How to cite (APA 6<sup>th</sup> Style):**

Istiqomah, N., Fatikasari, S., Hutuba, A.H. (2023). *Kajian in Silico Daun Sungkai (Peronema canescens) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14- $\alpha$  demethylase Jamur Candida albicans*. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal), 3(1), 131-142.

---

## ABSTRAK

*Candida albicans* (*C. albicans*) merupakan salah satu jamur penyebab penyakit kandidiasis. *C. albicans* memiliki enzim *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase*. *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* memiliki bioaktivitas dalam mengubah lanosterol menjadi ergosterol, sterol khusus yang ditemukan pada membran jamur, yang memediasi permeabilitas dan fluiditas membran. Salah satu cara untuk mengobati penyakit kandidiasis adalah dengan menggunakan tanaman obat tradisional. Tanaman Sungkai (*Peronema canescens*) dapat dijadikan sebagai obat anti-jamur. Metode *In silico* dapat digunakan untuk mengembangkan dan memprediksi obat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui adanya interaksi senyawa golongan terpenoid, flavonoid dan fenol pada daun sungkai terhadap *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* pada Jamur *Candida albicans*. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre-eksperimental one-shot case study*. Uji toksisitas senyawa menggunakan *Software Toxtree*. Uji potensi senyawa menggunakan *webservice Pass Online*. Docking molecular menggunakan *Software PyRx*. Visualisasi hasil *docking* menggunakan *Software Discovery Studio 2019*. Uji Fisikokimia senyawa menggunakan *Uji Lipinski*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa yang memiliki resiko toksisitas rendah adalah butanoic, catechol, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid dan phytol. Senyawa yang memiliki aktivitas anti-jamur berdasarkan analisis Pharmaexpert adalah senyawa butanoic acid, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, palmitic acid dan phytol. Senyawa yang memiliki ikatan hidrogen serta nilai *binding affinity* < 10 dan nilai *RMSD* < 2 adalah senyawa butanoic acid, catechol, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid dan quinic acid. Komponen senyawa tersebut diduga dapat menghambat enzim *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* pada *C. albicans*. Senyawa yang memenuhi aturan *Lipinski* adalah senyawa anthocyanin dan genkwanin. Golongan senyawa yang terdapat pada daun Sungkai dan memiliki aktivitas antijamur adalah golongan terpenoid, flavonoid dan fenol.

**Kata Kunci:** *Candida albicans*; *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase*; daun Sungkai; In silico

## 1. Pendahuluan

Jamur *Candida albicans* salah satu jamur yang sering menginfeksi manusia lebih dari 70% jamur genus *Candida*. Penyakit infeksi yang diakibatkan oleh jamur *Candida albicans* disebut dengan kandidiasis. Jenis infeksinya termasuk dalam golongan infeksi oportunistik. *Candida* merupakan jamur parasit yang menyerang bagian mukosa pada tubuh yang ada di dalam mulut, saluran pernafasan, pencernaan dan vagina [1,2]. Antibiotik yang biasa digunakan untuk mengobati kandidiasis adalah golongan azol [2]. Kasus resistensi obat di antara patogen ini menjadi lebih sering, serta membutuhkan pengembangan obat baru dan pemahaman yang lebih baik tentang enzim yang ditargetkan. *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* (CYP51) adalah enzim sitokrom P450 yang

diperlukan untuk biosintesis sterol dalam sel eukariotik dan target tertentu dari patogen jamur yang dapat digunakan sebagai interaksi antar molekul reseptor-ligan [3–5].

Tumbuhan Sungkai termasuk dalam salah satu tanaman etnobotani yang dimanfaatkan oleh Suku Dayak di Kalimantan Timur. Tumbuhan ini dapat ditemukan di Sumatra bagian Selatan dan Kalimantan [6,7]. Tumbuhan Sungkai termasuk dalam suku Verbenaceae. Hasil uji skrining fitokimia mengatakan bahwa daun Sungkai memiliki senyawa metabolit yaitu terpenoid, flavonoid dan fenol [7]. Daun Sungkai dapat digunakan untuk mengobati pilek, demam, cacangan, dan obat kumur. Upaya pengembangan daun sungkai sebagai obat dapat menggunakan rancangan obat [8]. Rancangan obat merupakan salah satu langkah yang digunakan untuk mendapatkan obat baru menggunakan modifikasi struktur ikatan antara senyawa obat dengan protein target. Rancangan obat ini bertujuan untuk mencari kandidat senyawa yang digunakan sebagai obat dengan daya toksisitas yang rendah dan bioaktivitas yang tinggi [9]. Perencanaan pengembangan obat suatu tumbuhan dapat dilakukan dengan modifikasi struktur.

Modifikasi struktur senyawa dapat dilakukan dengan mengisolasi seluruh komponen senyawa yang ada pada bagian tanaman yang menjadi sumber daya. Kemudian dilakukan identifikasi struktur, serta mengamati aktivitas biologinya [9]. Perubahan susunan senyawa utama maupun derivatnya dapat mengubah sifat senyawa tersebut baik secara fisik, kimia, lipofilik, elektronik dan sterik. Adanya perubahan sifat tersebut dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya [10]. Kajian *in silico* memiliki peranan yang sangat penting dalam merancang dan mengoptimasi bioaktivitas senyawa dalam proses pengembangan obat. Berdasarkan uraian tersebut penulis terdorong untuk melakukan kajian *in silico* golongan senyawa terpenoid, flavonoid dan fenol yang terdapat pada daun sungkai untuk diinteraksikan dengan enzim *Lanosterol 14-a demethylase* [6]. Sehingga penulis dapat mengetahui potensi ataupun aktivitas komponen senyawa pada daun sungkai yang berpotensi menghambat pertumbuhan jamur *Candida*.

## 2. Metode

### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Laptop Merek ASUS A407UFBV061T, Intel CORE i3 generasi 7, RAM 4 GB, Windows 10 dan perangkat lunak *PyRx*, *Autodock VINA*, *Discovery studio 2019* dan *Toxtree*. Kemudian untuk *webservice* yang digunakan adalah *pubchem.ncbi*, *rcsb* (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics*), *uniprot.org*, *PassOnline Way2Drug*, *SWISS-MODEL* dan *Lipinski*.

### Persiapan Bahan

Bahan dalam penelitian ini yaitu bentuk 3D pada daun sungkai yaitu anthocyanin, butanoic acid, carotenoid, catechol, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid, phytol, quinic acid dan sitosterol yang keseluruhan senyawa tersebut tersimpan dalam bentuk .sdf, serta struktur protein *Lanosterol 14-a demethylase* yang disimpan dalam bentuk *FASTA* pada *webservice* masing-masing *database*.

### Pemodelan dan Preparasi Protein 3D

Tujuan dilakukannya pemodelan 3D untuk melakukan konstruksi model protein target dari struktur 2D ke 3D, sehingga kita dapat memperoleh sampel struktur 3D protein target dengan cara melakukan *input* dan *running* sampel sekuen protein target pada *webservice* pemodelan yaitu *SWISS-MODEL* (*swissmodel.expasy.org*), serta

mengunduhnya dalam format *protein data bank* (pdb). Tujuan dilakukannya preparasi protein adalah menghilangkan molekul air dan ligan kontaminan kemudian mengunduhnya dalam format *protein data bank* (pdb).

### Minimasi Ligan

Ligan yang telah diunduh pada *database PubChem* harus terlebih dahulu mengalami konversi dari sdf menjadi pdb. Selain itu tujuan dari minimasi adalah untuk memaksimalkan energi pengikatan antara atom penyusun ligan agar menjadi lebih fleksibel ketika masuk ke tahapan *molecular docking*. Minimasi menggunakan *plugin OpenBabel* yang terdapat dalam *software PyRx* sehingga kita akan memperoleh struktur 3D yang bersifat fleksibel dengan format pdb.

### Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah uji untuk mengetahui tingkat toksisitas senyawa, tahap pertama yang dilakukan adalah membuka *software* Kemudian tahap selanjutnya masukkan *canonical smile* yang didapat pada *webserver Pubchem*, lalu letakkan pada "*Chemical identifier*", lalu pilih metode yang digunakan pada "*Select a decision tree*". kemudian pilih tiga parameter *Cramer rules, Kroes TTC, Benigni/Bosa Rulebase* secara bergantian lalu klik "*Estimate*" maka hasil akan muncul setelah selesai identifikasi hasil tersebut.

### Uji Potensi Senyawa

Uji *pharma expert* adalah uji untuk mengetahui potensi senyawa dalam *webserver Pass online W2Drug*. Tahap pertama yang dilakukan adalah membuka *webserver* Setelah membuka *webserver pass online* selanjutnya klik "*GO for prediction*" lalu pilih kategori "*SMILE*" selanjutnya masukkan *canonical smile* kemudian klik "*Get prediction*" lalu hasil akan muncul.

### Molekular Docking

Metode ini digunakan untuk menginteraksikan antara molekul satu dengan lainnya, sehingga dapat memperoleh nilai energi pengikatan stabil yang memungkinkan terbentuknya sebuah kompleks molekul. Energi pengikatan yang dipilih adalah energi pengikatan yang paling negatif, karena dapat berpotensi mempengaruhi *biological activity* dari sebuah protein. Metode *docking* yang digunakan yaitu *blind docking*, jadi *grid docking* akan dibuat maksimal menyeluruh pada semua permukaan protein target dengan tujuan untuk mengetahui senyawa query yang potensial mempengaruhi aktivitas protein target. Output hasil *docking* berupa perbandingan nilai energi pengikatan dengan mode 0, karena tujuannya tadi adalah *blind docking*. Nilai 0 dapat diartikan bahwa nilai *RMSD* diabaikan, sehingga dapat diasumsikan ligan fleksibel sedangkan protein tetap kaku atau bersifat *rigid*.

### Uji Lipinski

Uji *Lipinski* adalah uji untuk melihat senyawa yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang buruk dan diprediksi menggunakan *rule of 5 lipinski*, serta senyawa-senyawa uji dapat memenuhi syarat jika telah memenuhi lima parameter *Lipinski Lipinski* yaitu: bahwa absorpsi dan permeasi yang kurang baik ketika suatu senyawa memiliki lebih dari lima donor ikatan hidrogen, berat molekul lebih dari 500, Log P lebih dari 5, molar refractivity antara 40-130 dan terdapat lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen.

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### Uji Toksisitas

Uji ini dilakukan untuk memprediksi tingkat toksisitas senyawa yang ada pada daun sungkai. Senyawa tersebut adalah anthocyanin, butanoic acid, carotenoid, catechol, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid, phytol, quinic acid dan sitosterol bagi tubuh manusia. Uji toksisitas ini menggunakan software *Toxtree*. Pengujian ini menggunakan tiga parameter yaitu *cramer rules*, *Kroes TTC*, dan *Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity*. Hasil dari analisis toksisitas senyawa dengan menggunakan *Toxtree* dapat dilihat pada Tabel.1 berikut ini.

**Tabel 1.** Uji toksisitas menggunakan *Toxtree*

Ligan	Parameter		
	Cramer Rules	Kroes TTC	Benigni/Bossa Rulebase
Carotenoid	II	1	8;9
Catechol	I	1	8;9
Genkwanin	III	1	8;9
Guaiacol	I	1	8;9
Hidroquinon	I	1	8;9
Isopropanol	I	1	8;9
Methanoic acid	I	1	8;9
Palmitic acid	I	1	8;9
Phytol	I	1	8;9
Quinic acid	III	1	8;9
Sitosterol	III	1	8;9
Antocyanin	III	1	8;9
Butanoic acid	I	1	8;9

Keterangan: *Cramer rules* = 1(Low Class (I)), 2 (Intermediate Class (II)), 3( High (Class )) *Benigni/Bosa* = 1 (Structural alerts rulebase for genotoxic carcinogenicity); 8 (Negatif for genotoxic carcinogenicity); 9 (Negatif for nongenotoxic carcinogenicity) *Kroes TTC* = 1 (Substance would decision tree not expected to be safety concern).

Berdasarkan parameter *cramer rule* toksisitas suatu senyawa dikategorikan dalam tiga kelas yaitu kelas I, II dan III. Senyawa yang termasuk dalam katageori kelas I adalah senyawa dengan bentuk struktur yang sederhana, efisien atau mudah diserap, dan jika dikonsumsi secara oral memiliki tingkat toksisitas yang rendah. Senyawa yang masuk dalam katagori kelas I adalah catechol, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid, phytol dan butanoic acid. Senyawa katagori kelas II adalah memiliki toksisitas tingkat medium jika didasarkan pada stukturanya. Senyawa yang masuk kategori kelas II adalah carotenoid. Senyawa katagori kelas III adalah senyawa yang memiliki gugus fungsional yang reaktif, masuk dalam katagori tidak aman jika dikonsumsi terlalu berlebihan, dan memiliki aktivitas toksisitas yang signifikan. Senyawa yang masuk katagori kelas III adalah genkwanin, quinic acid, sitosterol dan antocyanin [11,12].

Analisis parameter *kroes TTC* terlihat bahwa semua senyawa masuk dalam katagori I yang dapat diartikan senyawa-senyawa tersebut tidak melebihi ambang batas paparan aman. Pada hasil parameter *Benigni/Bossa rulebase* senyawa yang terdapat dalam daun sungkai termasuk dalam katagori 8 dan 9 yang berarti bahwa tidak bersifat genotoxic dan non-genotoxic carcinogenic. Berdasarkan ketiga parameter tersebut dapat dikategorikan bahwa sebagian besar senyawa yang ada pada daun sungkai aman untuk dikonsumsi secara oral [11,12].

Uji toksisitas menunjukkan bahwa senyawa pada daun sungkai memiliki tingkatan toksisitas yang berbeda. Senyawa-senyawa tersebut dapat memungkinkan resiko pada kesehatan yang cukup besar bagi manusia jika diberikan lebih dari ambang batas paparan yaitu 0,15 µg/hari. Senyawa-senyawa tersebut tidak menimbulkan zat yang berisiko menyebabkan kerusakan genetik dan tidak menyebabkan kanker [12].

### Uji Potensi Senyawa

Uji *pharma expert* adalah uji untuk mengetahui potensi senyawa dalam *webserver Pass Online (prediction of activity spectra for substances)*. *Pass Online* adalah aplikasi yang berbasis web, dirancang sebagai alat untuk mengevaluasi potensi biologis suatu senyawa yang dapat digunakan sebagai obat. Hasil dari uji *Pharma expert* dapat dilihat pada Tabel.2 berikut ini.

Tabel 2. Analisis Bioaktivitas Senyawa

Ligan	Pa	Pi	Aktivitas	Ligan	Pa	Pi	Aktivitas
Anthocyanin	-	-	-	Isopropanol	0,920	0,003	Feruloyl esterase inhibitor
Butanoic acid	0,932	0,002	L-glucuronate reductase inhibitor		0,942	0,003	Saccharopepsi n inhibitor
	0,741	0,003	Aspergillus nuclease S1 inhibitor	Methanoic acid	-	-	-
Carotenoid	0,985	0,000	Phosphatidylc holineretinolOacyltr ansferase inhibitor	Palmitic acid	0,973	0,001	Acylcarnitine hydrolase inhibitor
Catechol	0,939	0,003	Feruloyl esterase inhibitor		0,961	0,002	Saccharopepsi n inhibitor
Genkwanin	0,976	0,001	Chlordecone reductase inhibitor		0,753	0,003	Aspergillus nuclease S1 inhibitor
	0,922	0,002	Kinase inhibitor	Phytol	0,911	0,002	Prenyldiphosphatase inhibitor
Guaiacol	0,965	0,002	Aspulvinone dimethylallyltr ansferase inhibitor		0,845	0,012	Saccharopepsi n inhibitor
	0,939	0,003	Feruloyl esterase inhibitor	Quinic acid	0,936	0,003	Sugarphosphatase inhibitor
Hidroquinon	0,961	0,002	Aspulvinone dimethylallyltr ansferase inhibitor	Sitosterol	0,965	0,001	DELTA14-sterol reductase inhibitor
	0,920	0,003	Feruloyl esterase inhibitor				

Hasil yang tertera pada Tabel 2. kolom pertama menunjukkan potensi paling tinggi untuk setiap senyawa yaitu yang memiliki nilai Pa>0,7 (11). Keakuratan prediksi yaitu 95% berdasarkan penilaian *Leave-One-Out Cross Validation (LOO CV)* Jika nilai Pa 0,9 maka untuk 90% aktif, hasil dari senyawa-senyawa daun sungkai diperoleh hasil yang mendekati 1 karena lebih valid dan cenderung menunjukkan aktivitas (Amagase *et al.*, 2001), maka dapat disimpulkan bahwa senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas agen-antijamur adalah senyawa butanoic acid, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, palmitic acid dan phytol [13].

### Molekular Docking

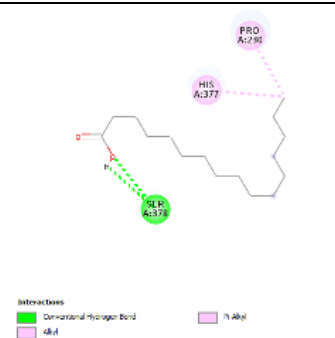
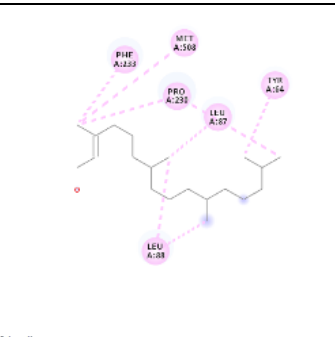
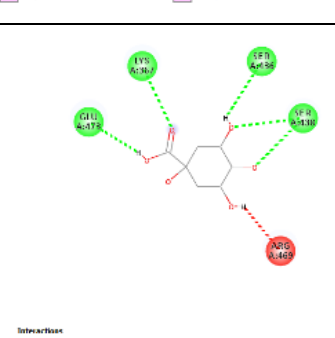
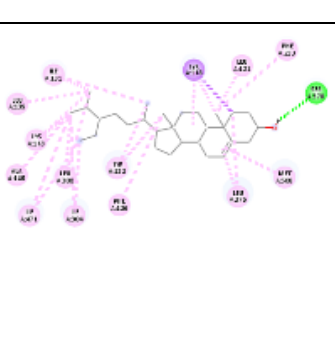
Paramater yang dilihat pada penelitian molekular *docking* antara lain *Grid box*, *Binding affinity*, *RMSD*, Residu asam amino, Jenis ikatan, Ikatan hidrogen, Jarak ikatan dan Gambar 2D hasil interaksi ligan dan reseptor. Senyawa fitokimia dianggap sebagai agonis apabila memiliki interaksi ikatan pada kedua tempat ikatan tersebut (Paramanindita *et al.*, 2018). Dapat dilihat pada Tabel. 3 berikut ini.

Tabel 3. Hasil analisis docking molekular dengan menggunakan PyRx

Ligan	Binding affinity	Rmsd	Residu Asam Amino	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan	Interaksi Reseptor dengan Ligan
Antocyanin	-9,0	0.0	Met 508; Phe 233; Tyr 118; Pro 230	-	-	<p>Interactions: Pi-Pi Stacked, Pi-Allyl</p>
Butanoic acid	-4,1	0.0	Ser 378; Phe 380	Ser 378 (O)	2.37737	<p>Interactions: Conventional Hydrogen Bond</p>
Carotenoid	-11,3	0.0	Phe 380; Ile 231; Ala 61; Leu 87; Leu 88; Phe 233; Tyr 132; Leu 121; Tyr 118; Lys 143; Leu 139; Leu 300; Ile 131; Ile 304	-	-	<p>Interactions: Pi-Allyl, Pi-Pi Stacked</p>
Catechol	-5,2	0.0	Ser 507; His 377; Ser 378	Ser 507 (O)	2.7229	<p>Interactions: Conventional Hydrogen Bond, Pi-Pi Stacked, Pi-Pi Stacked</p>

Genkwanin	-8,6	0.0	Tyr 505; Tyr 64; Phe 380; Phe 233; Pro 230	Tyr 505 (O)	2.71486	<p>Interactions:                      Conventional Hydrogen Bond                      Pi-Pi Stacked                      Pi-Alkyl</p>
Guaiacol	-5,1	0.0	Ser 438; Glu 473; Pro 462; Leu 461	Ser 438 (O)	2.89519 2.53561	<p>Interactions:                      Conventional Hydrogen Bond                      Intra-molecular H-bond                      Pi-Alkyl                      Pi-Amino</p>
Hidroquinon	-4,6	0.0	His 310; Asp 225; Pro 193; Ala 313	Asp 225 (O) His 310 (O)	2.43001 2.78183	<p>Interactions:                      Conventional Hydrogen Bond                      Pi-Alkyl                      Pi-H Sulfid</p>
Isopropanol	-2,9	0.0	Cys 470; Arg 469; Gln 474	Arg 469 (O) Gln 474 (O) Cys 470 (O)	2.99442 3.01955 2.08293	<p>Interactions:                      Conventional Hydrogen Bond</p>
Methanoic acid	-3,0	0.0	His 400; Thr 93; Ala 48; Tyr 41; Ser 84; Pro 397	Tyr 41 (O) Thr 93 (O) His 400 (O) Ala 48 (O) Ser 84 (O)	3.00103 2.86576 2.93515 2.63732 2.4465	<p>Interactions:                      Conventional Hydrogen bond                      Carbon-Hydrogen bond</p>



Palmitic acid	-6,0	0.0	Ser 378; His 377; Pro 230	Ser 378 (O)	2.90087 2.46008	
Phytol	-6,1	0.0	Phe 233; Met 508; Pro 230; Leu 87; Tyr 64	-	-	
Quinic acid	-5,8	0.0	Glu 473; Lys 367; Ser 436; Ser 438; Arg 469	Lys 367 (O) Ser 438 (O) Ser 438 (O) Glu 473 (O) Ser 436 (O)	2.95993 2.91738 2.84178 2.85307 2.34338 2.57722	
Sitosterol	-9,8	0.0	Ser 378; Tyr 118; Ile 131; Leu 139; Lys 143; Ala 146; Ile 471; Leu 300; Tyr 132; Ile 304; Phe 126; Leu 376; Met 508; Leu 121; Phe 233	Ser 378 (O)	2.7207	

Berdasarkan hasil pada Tabel 3 menunjukkan bahwa hasil yang didapatkan adalah sebagai berikut *Binding affinity* mempunyai nilai yang kurang dari 10. Penelitian ini dikatakan berhasil jika terdapat interaksi antara protein dengan ligan dan nilai *RMSD* <2. Hasil docking molecular menunjukkan bahwa senyawa anthocyanin, carotenoid, phytol dan sitosterol tidak ditemukan ikatan hydrogen antara reseptor dan ligan, namun yang terbentuk adalah ikatan hidrofobik. Jarak ikatan hidrogen pada masing-masing senyawa berbeda.

Analisis molekular *docking* menunjukkan bahwa senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* dan nilai *RMSD* terbaik adalah senyawa carotenoid namun carotenoid tidak memiliki ikatan hidrogen. Semakin banyak ikatan hydrogen yang terbentuk menandakan bahwa bioaktivitas senyawa tersebut semakin tinggi. Ikatan hydrogen ikatan yang paling kuat karena dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor jauh [5,9,10,14].

Berdasarkan hasil analisis residu asam amino Arg 469, Ile 131, Leu 300, Met 508, Phe 380, Pro 230, Phe 233, Ser 378, Ser 438, dan Tyr 118 merupakan residu yang paling sering berinteraksi dengan ligan. Residu-residu tersebut kemungkinan merupakan *key* residu dalam reaksi penghambatan aktivitas enzim *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase*. Senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai antijamur adalah senyawa yang memiliki ikatan hidrogen serta nilai *binding affinity* kurang dari 10 dan nilai *RMSD* kurang dari 2 yaitu senyawa butanoic acid, catechol, genkwanin, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, palmitic acid dan quinic acid. Senyawa-senyawa tersebut diduga dapat menghambat enzim *Lanosterol 14- $\alpha$  demethylase* pada *C.albicans*. Senyawa-senyawa tersebut bersifat agonis, Senyawa fitokimia dianggap sebagai agonis apabila memiliki interaksi ikatan pada kedua tempat ikatan tersebut [9,14–16].

### Uji Lipinski

Uji *Lipinski* dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia suatu ligan ketika melintasi membran sel dalam tubuh, adapun syarat yang harus dipenuhi oleh suatu senyawa berdasarkan aturan *Lipinski* yaitu seperti parameter pada Tabel. 4 berikut ini.

**Tabel 4.** Uji Lipinski senyawa pada Daun Sungkai

Ligan	Berat molekul (Da)	Jumlah Ikatan Hidrogen Donor	Jumlah Ikatan Hidrogen akseptor	Molar refractiv itiy	Log p	Syarat
Antocyanin	207.25	0	1	65.39	4.19	Memenuhi
Butanoic acid	88.11	1	2	22.54	0.87	Tidak memenuhi
Carotenoid	536.9	0	0	181.39	12.61	Tidak memenuhi
Catechol	110.11	2	2	29.77	1.09	Tidak memenuhi
Genkwanin	284.26	2	5	75.70	2.73	Memenuhi
Guaiacol	124.14	1	2	34.66	1.40	Tidak memenuhi
Hidroquinon	110.11	2	2	29.77	1.09	Tidak memenuhi
Isopropanol	60.1	1	1	17.35	0.38	Tidak memenuhi
Methanoic acid	46.025	1	2	8.69	0.29	Tidak memenuhi
Palmitic acid	256.42	1	2	77.95	5.55	Tidak memenuhi
Phytol	296.5	1	1	95.56	6.36	Tidak memenuhi
Quinic acid	192.17	5	6	39.84	2.32	Tidak memenuhi

Sitosterol	414.7	1	1	128.22	8.02	Tidak memenuhi
------------	-------	---	---	--------	------	----------------

Senyawa-senyawa yang melanggar aturan *Lipinski* pada parameter berat molekul kurang dari 500 Da yaitu senyawa carotenoid, untuk parameter molar refractivity senyawa yang tidak memenuhi aturan adalah butanoic acid, catechol, guaiacol, hidroquinon, isopropanol, methanoic acid, dan quinic acid, sedangkan pada parameter  $\text{Log P} < 5$  Senyawa yang melanggar aturan antara lain carotenoid, methanoic acid, quinic acid dan sitosterol. Secara umum aturan *Lipinski* menggambarkan solubilitas senyawa tertentu untuk menembus membran sel. Bioavailabilitas yang baik akan memenuhi aturan *Lipinski* [17,18].

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa golongan senyawa yang terdapat pada daun sungkai memiliki pengaruh sebagai aktivitas anti-jamur dan terdapat interaksi senyawa golongan terpenoid, flavonoid dan fenol terhadap enzim *lanosterol 14 $\alpha$  demethylase* dari *Candida albicans*. Perlu dilakukan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* dari masing-masing senyawa daun Sungkai yang telah diuji untuk mengetahui potensinya dalam skala laboratorium terhadap jamur *Candida albicans*.

#### Referensi

- [1]. Jasminka Talapko, Martina Juzbašić, Tatjana Matijević, Emina Pustijanac, Sanja Bekić, Ivan Kotris, et al. *Candida albicans* – The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*. 2021 Jan;7(79):1-19.
- [2]. Hakim L, Ramadhian MR. *Kandidiasis Oral*. *Medscape*. 2015 Dec;4(8):53-7.
- [3]. Leonid Kaluzhskiy, Pavel Ershov, Evgeniy Yablokov, Tatsiana Shkel, Irina Grabovec, Yuri Mezentsev, et al. Human Lanosterol 14- $\alpha$  Demethylase (CYP51A1) Is a Putative Target for Natural Flavonoid Luteolin 7,3'-Disulfate. *Molecules*. 2021 Apr;26:1-12.
- [4]. Galina I. Lepesheva, Michael R. Waterman. Sterol 14 $\alpha$ -demethylase cytochrome P450 (CYP51), a P450 in all biological kingdoms. *Biochim Biophys Acta*. 2007;177:467-77.
- [5]. Fillah M, Herawati D, Fakhri TM. Uji In-Silico Aktivitas Antikanker Kolorektal Senyawa Organosulfur Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Protein Target COX-2. *Bandung Conference Series: Pharmacy*. 2022;2(2):1-4.
- [6]. Muhammad R. R., Yasmiwar S., Ida M., Raden M. F., Muchtaridi, Sri A. S. In Silico Study of Bioactive Compounds from Sungkai (*Peronema canescens*) as Immunomodulator. *Int J App Pharm*. 2022 Aug;14(4):135-41.
- [7]. Ariefa P. Yani, Agus M.H. Putranto. Examination of The Sungkai's Young Leaf Extract (*Peronema canescens*) as an Antipiretic, Immunity, Antiplasmodium and Teratogenity in Mice (*Mus.muculus*) . *International Journal of Science and Engineering*. 2014 Jul;7(1):30-4.
- [8]. Arif Rahman, Gianda Putri Rengganis, Sintia Prayuni, Ine Novriyanti, Tiara Novita Sari, Puspa Dwi Pratiwi, et al. PENGARUH PEMBERIAN INFUSA Daun Sungkai (*Peronema canescens*) Terhadap Jumlah Leukosit Pada Mencit. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*. 2021 Oct;7(2):614-20.
- [9]. N Istiqomah, A H Ramadhani, R S Ningrum, E Purwati. Ethanol extract analysis of stem pineapple (*Ananas comosus*. L) and its application as antibacterial agent: *In vitro* and silico studies. *2nd Biennial Conference of Tropical Biodiversity*. 2021;886.

- [10]. Aditya Tri Ananda, Alsya Firdausi Nuzula, Devi Ayu Safitri. Uji Efek Inhibitorik Komponen Bioaktif Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase pada *Candida albicans* melalui Studi In Silico. *Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu iHayat*. 2020 Jun;5(2):124-9.
- [11]. Alexey Lagunin, Alla Stepanchikova, Dmitrii Filimonov, Vladimir Poroikov. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics Applications Note*. 2000 Mar;16(8):747-8.
- [12]. Sneha Bhatia, Terry Schultz, David Roberts, Jie Shen, Lambros Kromidas, Anne Marie Api. Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment. *Regulatory Toxicology and Pharmacolog*. 2015 Nov;71(1):52-62.
- [13]. D. S. Druzhilovskiy, A. V. Rudik, D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, v. V. Poroikov. Online resources for the prediction of biological activity of organic compounds. *Russian Chemical Bulletin*. 2016 Feb;65(2):384-93.
- [14]. Taufik Muhammad Fakhri, Firda Aulia Jannati, Annisa Meilani, Dwi Syah Fitra Ramadhan, Fitrianti Darusman. Studi In Silico Aktivitas Analog Senyawa Zizyphine dari Bidara Arab (*Zizyphus spina-christi*) sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor 3CLpro. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 2022 Mar;18(1):70-9.
- [15]. Paramanindita AS, Indarto D, Balgis. Potensi Scopoletin sebagai Agonis Reseptor Transferin 2 untuk Pengembangan Terapi Anemia Defisiensi Besi. *Smart Medical Journal*. 2018;1(1):33-41.
- [16]. Hardjono S, Siswandono, Purwanto, Darmanto W. Quantitative Structure-Cytotoxic Activity Relationship 1-(Benzoyloxy)urea And Its Derivative. *Current Drug Discovery Technollogy*. 2016;13(2):101-8.
- [17]. Thais Batista Fernandes, Mariana Celestina Frojuello Segretti, Michelle Carneiro Pollic, Roberto Parise-Filho. Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs. *Lett Drug Des Discov*. 2016 Jun;13(9):1-8.
- [18]. Sen DJ, Nandi K, Saha D. Rule of Five Men Army to Cross The Blood Brain Barrier for Therapeutically Potent. *WORLD JOURNAL OF ADVANCE HEALTHCARE RESEARCH*. 2021 Apr;5(3):206-11.