



## Studi *in silico* Ekstrak Biji Saga (*Abrus precatorius L.*) dalam Mengobati Alopecia Androgenik

Dewi Rahmawati\*, Anjas Wilapangga

Program Doktorat Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jl. Lenteng Agung Raya No. 56, Jakarta Selatan, Indonesia

\*Corresponding Author: dewi@jgu.ac.id

### ABSTRACT

*Androgenic alopecia (AGA) is a genetically determined condition. Baldness in men is determined by androgen hormones, whereas in women, androgenic alopecia is thought to be genetically influenced. Currently, there are several medications used to treat AGA. For example, the 5 $\alpha$  reductase inhibitors, minoxidil, finasteride, and dutasteride, are used to treat androgen-related disorders. Many drugs can be used, but these drugs have some unwanted side effects, for example, impotence (erectile dysfunction), abnormal ejaculation, decreased ejaculate volume, normal sexual function, gynecomastia, testicular pain, decreased muscle growth, and severe myopathy. The use of nature as a hair growth agent has been widely used and several herbal extracts are effective in androgenic alopecia such as sage seed extract. Based on research by Omhare et al., 2019, saga seeds contain campesterol, cholesterol, palmitic acid, linoseric acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, cycloartenol, betaamirin,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, trigonelline, and brassicasterol. This *in silico* test was conducted to see whether the beta-sitosterol, stigmasterol, and brassicasterol contained in the saga (*Abrus precatorius*) seed extract had the same or even better potency than the positive control, namely minoxidil. From the *in silico* results using molegro by looking at the results of the rerange score, it can be said that the brassicasterol present in the sage seed extract has better potential compared to beta-sitosterol, stigmasterol, and the positive control, namely minoxidil. The results of rearrangement scores for  $\beta$ -sitosterol were -42.8524 and -43.48.09, for stigmasterol -47.2183 and -46.3005, while for brassicasterol -55.9313 and -55.6337 when compared with the positive control minoxidil, namely -53.7630 and -53.2836. So brassicasterol is better than minoxidil if seen from the rearrange score results in the docking results.*

**Keywords:** *Androgenik alopecia,  $\beta$ -sitosterol, brassicasterol, in silico, minoxidil, stigmasterol*

### Abstrak

Androgenik alopecia (AGA) adalah suatu kondisi yang ditentukan secara genetik. Kebotakan pada laki-laki ditentukan oleh hormon androgen, sedangkan pada wanita, alopecia androgenik diduga dipengaruhi oleh genetic. Saat ini, ada beberapa obat yang digunakan untuk mengobati AGA. Misalnya, *inhibitor 5 $\alpha$  reduktase*, minoxidil, finasteride dan dutasteride, yang digunakan untuk mengobati gangguan-androgen terkait. Adapun banyak obat yang dapat digunakan namun obat-obatan ini memiliki beberapa efek samping yang tidak diinginkan, misalnya, impotensi (disfungsi ereksi), ejakulasi abnormal, penurunan volume ejakulasi, fungsi seksual normal, ginekomastia, nyeri testis, penurunan pertumbuhan otot, dan miopati parah. Pemanfaatan alam sebagai penumbuh rambut telah banyak digunakan dan beberapa ekstrak herbal yang ditemukan efektif dalam alopecia androgenetik seperti ekstrak biji saga. Berdasarkan penelitian Omhare et al., 2019, biji saga mengandung kampesterol, kolesterol, asam palmitat, asam linoserik, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, sikloartenol, betaamirin,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, trigonelin dan brasikasterol. Pengujian *in silico* ini dilakukan untuk melihat apakah  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan brassicasterol yang terdapat di dalam ekstrak biji saga (*Abrus precatorius*) memiliki potensi yang sama atau bahkan lebih baik dibandingkan kontrol positifnya yaitu minoxidil. Dari hasil *in silico* menggunakan molegro dengan melihat hasil rerange scorenya dapat dikatakan brassicasterol yang ada didalam

ekstrak biji saga memiliki potensi lebih baik dibandingkan dengan  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan kontrol positifnya, yaitu minoxidil. Hasil rearrange score pada  $\beta$ -sitosterol -42.8524 dan -43.48.09, pada stigmasterol -47,2183 dan -46.3005, sedangkan pada brassicasterol -55.9313 dan -55.6337 jika dibandingkan dengan kontrol positifnya minoxidil yaitu -53.7630 dan -53.2836. Maka brassicasterol lebih baik dibandingkan dengan minoxidil jika dilihat dari hasil rearrange scorenya pada hasil docking.

**Kata Kunci:** Androgenik alopecia,  $\beta$ -sitosterol, brassicasterol, *in silico*, minoxidil, stigmasterol

## 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 genetik. Kebotakan atau *alopecia* secara klinis tidak menimbulkan dampak, namun secara estetika pada sebagian orang dapat menyebabkan rasa tidak percaya diri, stres dan gangguan dalam kehidupan sosial. Gangguan, *androgenetik alopecia* (AGA) adalah jenis yang paling umum kehilangan rambut, yang mempengaruhi sejumlah besar laki-laki dan perempuan. Ini mempengaruhi setidaknya setengah dari semua orang pada usia 50, dan sampai 70% dari laki-laki 70 tahun. AGA disebabkan oleh aktivitas yang berlebihan dari enzim 5 $\alpha$  reduktase dalam folikel rambut [1]. Androgenetik alopecia (AGA), juga dikenal sebagai kebotakan pola pria dan wanita, adalah jenis kerontokan rambut yang paling umum. AGA disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan hormonal. Pada Pria: Hormon testosteron diubah menjadi dihidrotestosteron (DHT) oleh enzim 5- $\alpha$  reduktase. DHT mengikat reseptor di folikel rambut, menyebabkan rambut menjadi lebih tipis dan lebih pendek. Seiring waktu, folikel rambut dapat menyusut dan berhenti memproduksi rambut, resulting in male pattern baldness. Pada Wanita: Wanita juga memiliki DHT, tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit daripada pria. Wanita dengan AGA mungkin memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap DHT, atau mereka mungkin memiliki kadar testosteron yang lebih tinggi. AGA pada wanita biasanya menyebabkan penipisan rambut di bagian atas kepala. Saat ini, ada beberapa obat yang digunakan untuk mengobati AGA. Misalnya, *inhibitor 5 $\alpha$  reduktase*, minoxidil, finasteride dan dutasteride, yang digunakan untuk mengobati gangguan-androgen terkait. Adapun banyak obat yang dapat digunakan namun obat-obatan ini memiliki beberapa efek samping yang tidak diinginkan, misalnya, impotensi (disfungsi ereksi), ejakulasi abnormal, penurunan volume ejakulasi, fungsi seksual normal,

ginekomastia, nyeri testis, penurunan pertumbuhan otot, dan miopati parah [2]. Sejalan dengan hal tersebut, konsep hidup *back to nature* mulai diminati dan didukung pula dengan melimpahnya kekayaan alam di Indonesia.

Pemanfaatan alam sebagai penumbuh rambut telah banyak digunakan dan beberapa ekstrak herbal yang ditemukan efektif dalam alopecia androgenetik seperti ekstrak biji saga [3]. Berdasarkan penelitian, biji saga mengandung kampesterol, kolesterol, asam palmitat, asam linoserik, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat, sikloartenol, betaamirin,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, trigonelin dan brasikasterol [4, 5, 6].  $\beta$ -Sitosterol: Merupakan senyawa yang memiliki struktur mirip dengan hormon testosteron.  $\beta$ -Sitosterol dapat membantu menghambat produksi DHT (dihidrotestosteron), hormon yang berperan dalam kerontokan rambut. Sebuah studi menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut pada pria dengan alopecia androgenetik. Stigmasterol: Merupakan senyawa yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Stigmasterol dapat membantu mengurangi peradangan pada kulit kepala, yang dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut. Sebuah studi menunjukkan bahwa stigmasterol dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut pada tikus. Brasikasterol merupakan senyawa yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Brasikasterol dapat membantu mengurangi peradangan pada kulit kepala, yang dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut. Sebuah studi menunjukkan bahwa brasikasterol dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut pada tikus. Pengujian *in silico* ini dilakukan untuk melihat apakah  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan brassicasterol yang terdapat di dalam ekstrak biji saga (*Abrus precatorius*) memiliki potensi yang sama atau bahkan lebih baik dibandingkan kontrol positifnya yaitu minoxidil dengan pengujian secara *in silico* menggunakan aplikasi Molegro Virtual Docker.

## METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan yaitu berbasis *in silico* dengan molecular docking Molegro Virtual Docker.

### Alat dan Bahan

#### Alat

#### Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

Perangkat yang digunakan LAPTOP-5P75987E, dengan prosesor Intel(R) Core (TM) i7-1165G7 @ 2.80GHz 2.80 GHz, RAM 16GB, dengan system operasi Windows 64-bit. Program yang digunakan adalah Chemdraw PerkinElmer, makro molekul yang digunakan adalah reseptor androgen (PDB ID: 4K7A) dan Molegro Virtual Docker. Basis data menggunakan PubChem, Uniprot, Bank Data Protein. Web service menggunakan SwissTarget, PharmMapper, Prottox. Protein yang diambil adalah 4K7A karena memiliki resolusi 2,44Å, organisme homo sapiens, tidak ada mutasi.

### Molecular Docking

#### Preparasi Struktur Protein dan Ligan

Struktur ligan native disiapkan menggunakan program Chemdraw PerkinElmer, kemudian dilanjutkan dengan mengcopynya dalam bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D dan energinya diminimalisasi. Nilai minimalisasi menggunakan Tools MMFF94 pada Chem 3D. Minimization Iteration, dengan *Final Energy*: 112.533 kcal/mol untuk beta sitosterol *Final Energy*: 112.556 kcal/mol, dan brasikasterol *Final Energy*: 112.455 kcal/mol. Struktur protein reseptor yang digunakan adalah DHT reseptor dengan kode PDB 4K7A, kode didapatkan dari hasil pencarian menggunakan PDB dengan web service <https://www.rcsb.org/>.

#### Persiapan Struktur Protein Target

Struktur kompleks protein didapatkan melalui website <https://www.rcsb.org/>. preparasi ligan dilakukan dengan menghilangkan kofaktor dan air

dan ligan yang tidak diperlukan dengan menggunakan program.

### Fungsi Penilaian (Skor)

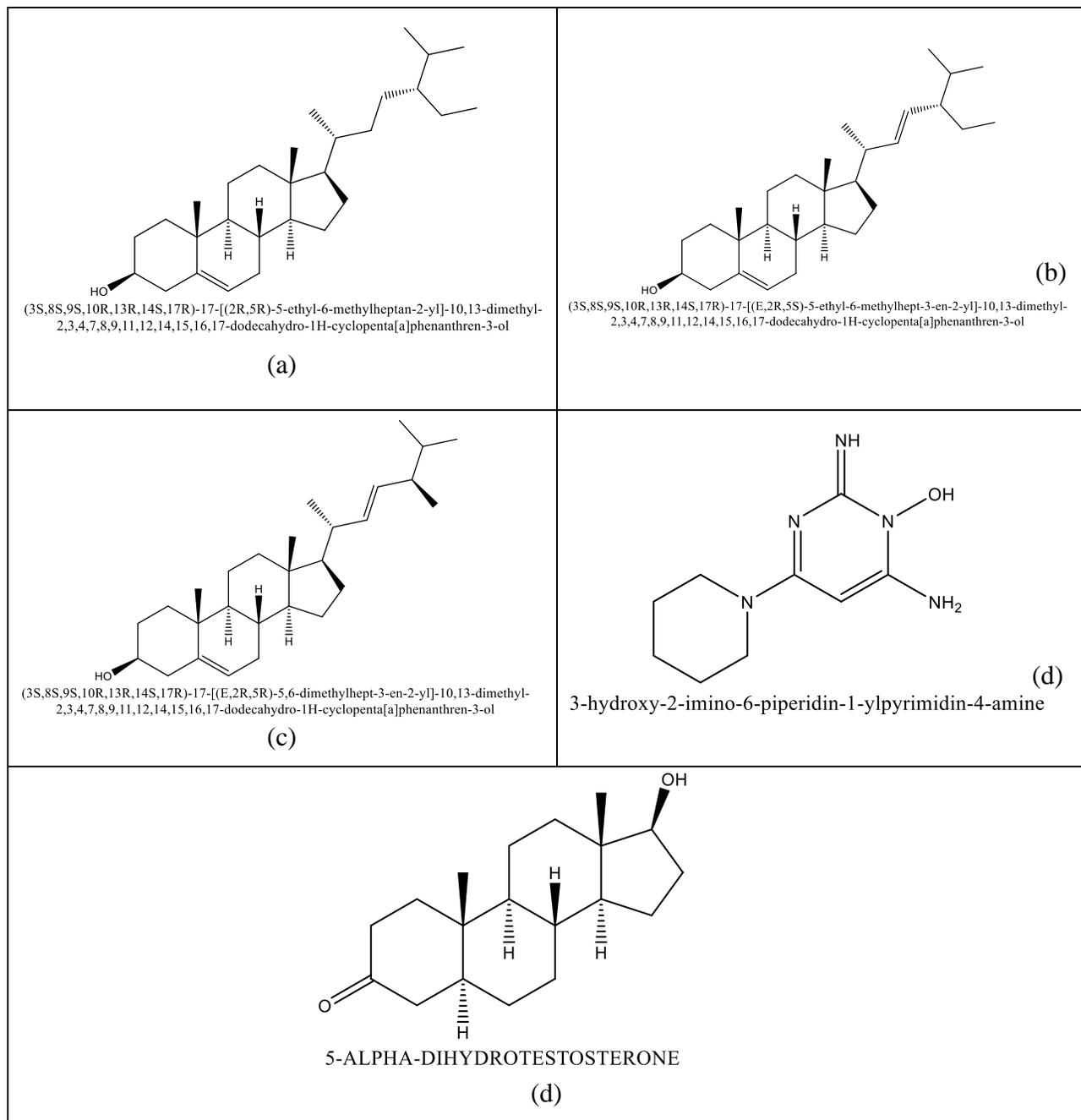
Bentuk penilaian merupakan hasil dari validasi skor pada saat docking yaitu suatu bentuk evaluasi fungsional dari medan gaya yang menghitung energi interaksi antara protein dan ligan.

### Pediksi Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa

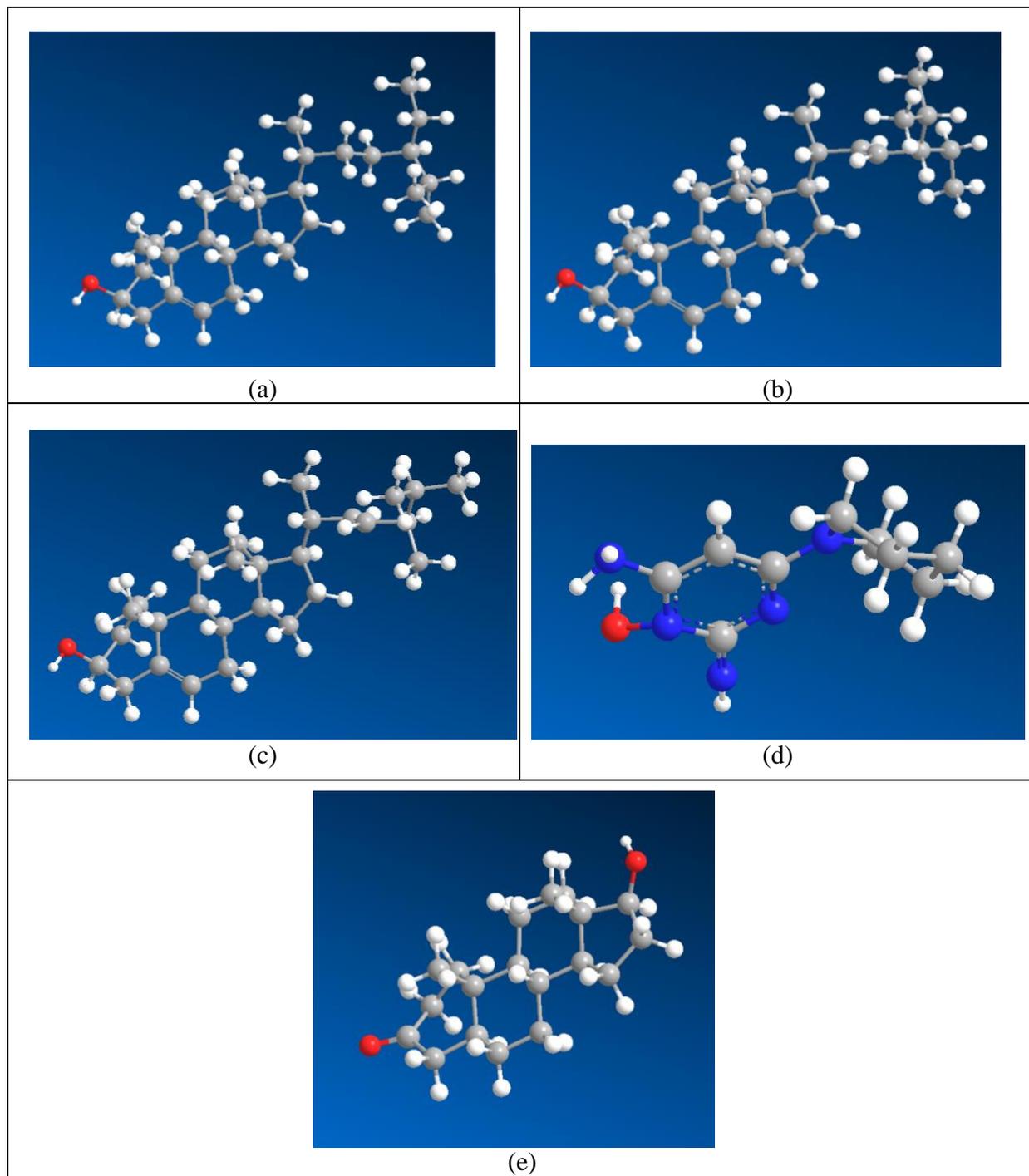
Prediksi sifat fisika kimia seperti bobot molekul, Logaritma Koefisien partisi oktanol/air (Log P) menggunakan program webservice (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) jumlah ikatan antara atom yang dapat berotasi (Torson), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), dan *Polar Surface Activity* (PSA) dilakukan menggunakan webservice (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcs/>). Untuk memprediksi sifat farmakokinetika dapat menggunakan web service <http://www.swissadme.ch/>, sedangkan prediksi toksitas menggunakan web service ([https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/)). Hasil toksitas yang didapatkan akan dibandingkan dengan PerKB POM No. 7 tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas [7].

## HASIL PENELITIAN

Pembuatan struktur menggunakan aplikasi ChemDraw kemudian dicopy dan dipindahkan dalam bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem3D kemudian energinya diminimalisasi dan disimpan dalam bentuk Mol2. Gambar senyawa ditunjukkan dalam gambar 1. Untuk protein dan ligan yang sudah dalam bentuk 3D kemudian diminimalisasi energinya didapatkan gambar 2. Hasil docking protein dan ligan kandidat obat dibandingkan dengan protein dan obat yang sudah ada dipasaran yaitu minoxidil.

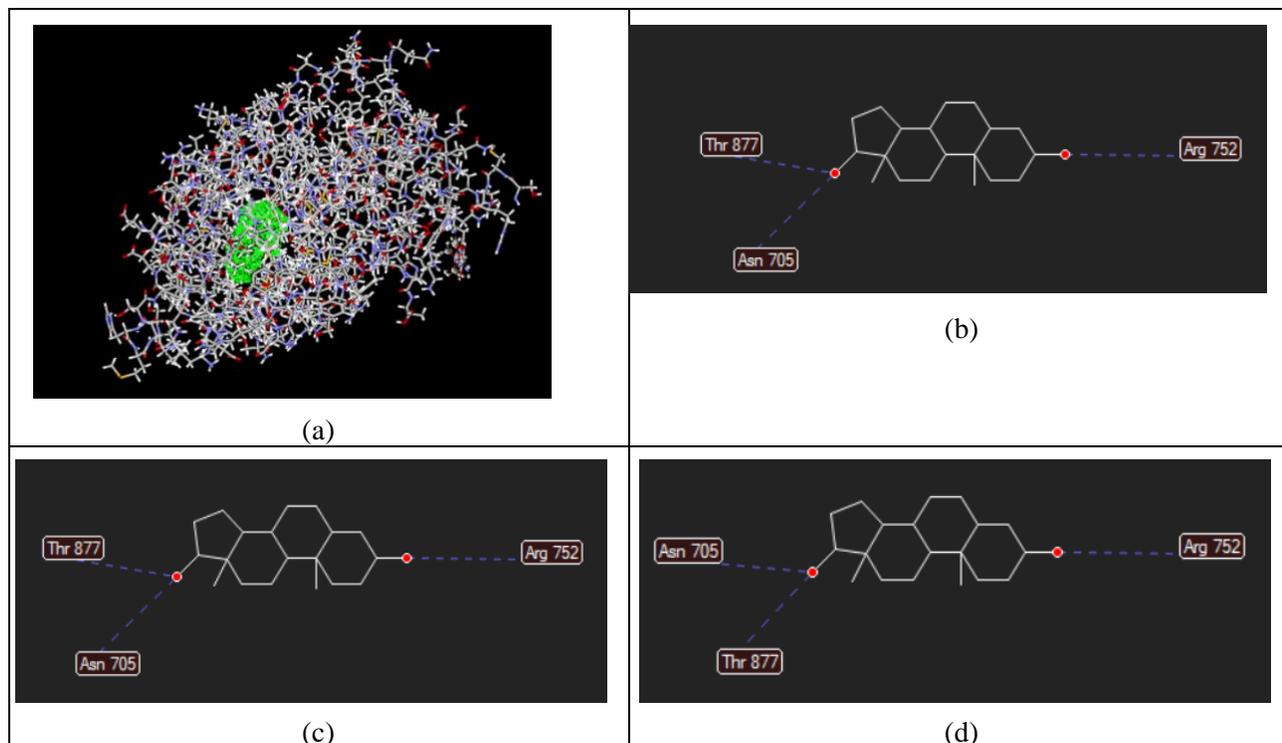


Gambar 1. a) beta-sitosterol, PCID: 222284; (b) stigmasterol, PCID: 5280794; (c) brassicasterol, PCID: 5281327; (d) minoxidil, PCID: 4201; (e) ligan DHT\_A\_1001.



**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

Reseptor protein yang sesuai kemudian dicari dalam web service PDB kemudian dilakukan pengunduhan dengan format PDB File. Hasil protein reseptor yang sudah disimpan dalam format PDF File kemudian diimport kedalam Program Molegro Virtual Docker 6.0 yang ditunjukkan pada gambar 3. Hasil deteksi tempat berinteraksinya ligan dengan reseptor (cavity) pada struktur reseptor ligan binding domain in complex (PDB Kode 4K7A). cavity yang digunakan adalah cavity satu (volume 69.12).



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*.

Reseptor protein kemudian dilakukan docking dengan senyawa alam ekstrak dari biji saga, yaitu  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan brassicasterol serta dilakukan docking perbandingan dengan obat paten yang beredar dipasaran yaitu minoxidil. Berikut merupakan tabel daftar interaksi asam-asam amino dengan senyawa kandidat bahan alam ekstrak biji saga dan obat paten yang telah beredar dipasaran.

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

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

Re-docking	Rerange score $\beta$ -sitosterol	Rerange score Stigmasterol	Rerange score Brassicasterol	Rerange score Minoxidil	Rerange 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

Tabel 3. Hasil Prediksi Secara In Silico sifat Fisikokimia senyawa B-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 <sup>2</sup> )	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

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			

## DISKUSI

### Hasil prediksi Docking dan Interaksi dengan Asam Amino

Hasil interaksi ligan dan reseptor protein terdapat adanya interaksi dengan asam amino pada reseptor dihidrotestosteron binding domain (4K7A). Asam amino yang terikat antara protein reseptor dengan  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan brassicasterol yang terdapat didalam ekstrak biji saga dan kontrol positifnya tercantum di dalam tabel 1. Adanya

interaksi ditandai dengan adanya ikatan lipofilik/hidrofilik, elektrostatis dan sterik. Pada gambar 3 dan tabel 1, menunjukkan adanya ikatan protein dengan residu asam amino yang disebabkan adanya perbedaan konfigurasi struktur-strukturnya. Hasil redocking dari kelima senyawa akan didapatkan rerange score dari berbagai senyawa baik kandidat obat bahan alam yang dibandingkan dengan kontrol positifnya. Dari tabel 2 hasil rerange score dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji saga (*Abrus precatorius*) dengan kandungan brassicasterol lebih baik dibandingkan senyawa  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol

yang ada pada ekstrak biji saga, dan dibandingkan kontrol positifnya yaitu minoxidil.

### **Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa Menggunakan Web Service pkCSM dan ProTox dibandingkan dengan PerKB POM No. 7 tahun 2014.**

Hasil prediksi senyawa menggunakan web service pada tabel 3 menyatakan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan brassicasterol memiliki logP yang besar menyatakan bahwa memiliki polaritas yang rendah, minoxidil memiliki polaritas yang baik karena memiliki log P yang kecil. Hasil toksisitas menggunakan ProTox dibandingkan dengan PerKB POM No. 7 tahun 2014 bahwa kelima senyawa memiliki klasifikasi praktis tidak toksik walaupun memiliki perbedaan kelas dalam kelas toksisitasnya.

### **KESIMPULAN**

Berdasarkan pengujian in silico brassicasterol yang ada pada ekstrak biji saga memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan senyawa  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol dan minoxidil sebagai kontrol positif. Brassicasterol: Merupakan senyawa yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Brassicasterol dapat membantu mengurangi peradangan pada kulit kepala, yang dapat membantu meningkatkan pertumbuhan rambut.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- [1] Lolli, F., Pallotti, F., Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Lenzi, A., Sansone, A., & Lombardo, F. (2017). Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*, 57(1), 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
- [2] Longe, J. L. (2002). The GALE Encyclopedia of Medicine Second Edition Volume 1 A-B. In *Medicine*.
- [3] Sandhya, S., Chandra, S. J., Vinod, K. R., Rao, K. N. V., & Banji, D. (2012). Preclinical studies of a novel polyherbal phytosome cream intended for hair growth promotion. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1 SUPPL.), S296–S304. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60177-4](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60177-4)
- [4] Kalsi, R., Modak, A., & Choudhary, B. (n.d.). *Abrus Precatorius ( Rosary Pea ) – Medicinal Uses and*. 01(07), 1–3.
- [5] Verma, S. (2016). *Phytochemical and pharmacological study on Abrus precatorius*. 6(2), 24–26.
- [6] Omhare, N., Sahu, P., Gautam, S., & Jain, N. (2019). Evaluation of hair growth promoting activity of petroleum ether extract of Abrus precatorius Linn. on Wistar Albino rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2), 330–335. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2426>
- [7] BPOM. (2014). 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*, 1–165.