

Studi Bioinformatika Kandungan *Curzerene* Pada Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) sebagai Antikanker Prostate Melalui Pensinyalan PI3K

Bioinformatics Study of *Curzerene* in Dewandaru Leaves (*Eugenia uniflora* Linn.) as Prostate Anticancer In PI3K Signaling

Ni Putu Sri Ayu Sevilla Andriese^{a,1}, Puguh Santoso^{a,2*}, I Wayan Surya Rahadi^{a,3}, Agung Ari Chandra Wibawa^{a,4}

^aFakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11 A Denpasar, Denpasar, 80233, Indonesia

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jln.Kamboja No. 11 A Denpasar, 80233, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jln.Kamboja, No. 11 A, Denpasar, 80233, Indonesia

^{3,4}Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jln.Kamboja, No. 11 A, Denpasar, 80233, Indonesia

p.santoso@unmas.ac.id*

* Corresponding author

Abstrak

Salah satu tanaman asli Indonesia yang berkhasiat sebagai obat adalah dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.). Dewandaru menunjukkan aktifitas sitotoksik terhadap sel kanker sehingga berpotensi untuk dijadikan sediaan obat. Senyawa potensial dari daun dewandaru yaitu *Curzerene*. Penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi interaksi antara senyawa daun dewandaru dengan reseptor PI3K pada kanker prostat. Studi ini menggunakan metode komputasi yang dikenal sebagai *molecular docking*. Energi ikatan, visualisasi ikatan, serta jenis ikatan antara senyawa dan reseptor diamati. Reseptor PI3K telah memenuhi syarat uji validasi metode. Hasil penelitian menunjukkan senyawa pada tanaman dewandaru dapat menghambat satu protein target dari kanker prostat yang dinyatakan dengan nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ terendah yaitu senyawa *Curzerene* (-7,65 kkal/mol) pada protein PI3K. Interaksi antara senyawa *Curzerene* memiliki nilai *binding energy* lebih rendah jika dibandingkan ligan asli pada reseptor PI3K. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa senyawa *Curzerene* pada tanaman dewandaru yang digunakan dalam penelitian memiliki interaksi yang baik dengan reseptor PI3K pada kanker prostat. Senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antikanker. Perlu dilakukan pengujian *in vivo* serta modifikasi pada struktur senyawa sehingga dapat digunakan sebagai terapi antikanker pada kanker prostat secara efektif.

Kata Kunci: Kanker prostat, *Curzerene*, Daun dewandaru, *In silico*

Abstract

One of the original Indonesian plants that has medicinal properties is dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.). Dewandaru shows cytotoxic activity against cancer cells so it has the potential to be used as a drug preparation. The potential compound from the leaves of Dewandaru is *Curzerene*. This research was conducted to identify the interaction between the compounds of Dewandaru leaves and PI3K receptors in prostate cancer. This study uses a computational method known as molecular docking. Bond energies, visualization of bonds, and types of bonds between compounds and receptors were observed. The PI3K receptor has fulfilled the method validation test requirements. The results showed that compounds from the Dewandaru plant could inhibit one target protein from prostate cancer which was expressed with the lowest G_{binding} value, namely *Curzerene* compound (-7.65 kcal/mol) in PI3K protein. The interaction between *Curzerene* compounds has a lower binding energy value when compared to the original ligands at the PI3K receptor. Thus, it can be concluded that the *Curzerene* compound in the Dewandaru plant used in the study has a good interaction with the PI3K receptor in prostate cancer. This compound has the potential to be developed as an anticancer drug. It is necessary to carry out *in vivo* testing and modification of the structure of the compound so that it can be used as an effective anticancer therapy in prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, *Curzerene*, Dewandaru leaves, *In silico*

² email korespondensi : p.santoso@unmas.ac.id*

PENDAHULUAN

Kanker prostat adalah kanker yang berkembang dan terjadi pada prostat dalam sistem reproduksi laki-laki. Mutasi terjadi dengan cepat dan menumpuk dan membentuk tumor. Prostat adalah kelenjar seukuran kenari pada pria yang mengelilingi bagian atas uretra tepat di bawah saluran kandung kemih. Proporsi variasi dalam tingkat kejadian dapat dijelaskan oleh perbedaan dalam praktik skrining, terutama skrining untuk *Prostate-Specific Antigen* (PSA). *Prostate-Specific Antigen* adalah glikoprotein yang hanya ditemukan di sel epitel kelenjar prostat. Kelenjar prostat dan air mani mengandung banyak PSA. Kanker prostat terjadi ketika sel-sel prostat bermutasi dan mulai tumbuh di luar kendali [1]. Kadar PSA adalah parameter berkelanjutan semakin tinggi kadarnya, semakin tinggi pula kecurigaan adanya kanker prostat. Nilai baku PSA di Indonesia saat ini yang dipakai adalah 4 ng/ml [2].

Pengobatan kanker prostat umumnya dilakukan dengan pembedahan, terapi radiasi, dan kemoterapi. Namun pengobatan ini memiliki risiko efek samping yang tinggi bagi pasien, sehingga perlu adanya terobosan dalam pengobatan kanker prostat yang efektif dan memiliki efek samping yang minimal. Oleh karena itu banyak dilakukan penelitian untuk mencari pengobatan yang bisa mengurangi efek samping tersebut yaitu dengan mengganti obat kemoterapi dengan senyawa antikanker dari tanaman [3]. Senyawa metabolik yang berasal dari tanaman berpotensi untuk berkembang menjadi agen antikanker baru, dengan diperlukannya penelitian untuk memprediksi senyawa dan mekanisme kerja antikankernya. Senyawa kimia pada daun dewandaru (*Eugenia uniflora* Linn.) yang memiliki aktivitas terhadap kanker adalah *curzerene* [4]. Ekstrak daun dewandaru memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, penghambat hidrolisis dan oksidasi enzim, serta sebagai antiinflamasi. Dewandaru juga menunjukkan aktifitas sitotoksik

terhadap sel kanker sehingga berpotensi untuk dijadikan sediaan obat [5].

Studi interaksi molekular pada daun dewandaru terhadap protein target dapat dilakukan dengan menggunakan simulasi metode komputasi dan biokemoinformatika. Memiliki keunggulan dari segi biaya yang murah dan waktu yang relatif singkat sehingga dapat dijadikan solusi dalam merencanakan dan merancang suatu obat baru. Sehingga penelitian dalam pencarian agen antikanker dapat dilakukan. Salah satu metode yang dapat digunakan adalah uji *in silico*. Uji *in silico* dapat dilakukan dengan cara *molecular docking*.

Molecular docking atau penambatan molekul dapat digunakan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas suatu molekul kecil terhadap sisi aktif dari reseptor target tertentu, sehingga membantu dalam menentukan mekanisme kerja suatu senyawa [6]. Dinamika molekuler dan ikatan protein-ligan dalam *molecular docking* umumnya dievaluasi berdasarkan nilai *root mean squared deviation* (RMSD). Nilai RMSD membandingkan posisi ligan terikat dengan ligan ko-kristal asli dalam protein [7]. Berbagai *software* telah dikembangkan untuk menggambar struktur 3D, penetapan molekuler, dan visualisasi hasil penetapan. Evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis kemiripan obat dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Prediksi ADMET dapat memberikan informasi tentang bioavailabilitas oral, permeabilitas sel, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang menjadi ciri farmakokinetik dan farmakodinamik molekul obat [8].

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data makromolekul yang dipakai sebagai reseptor yang didapatkan dari situs web Protein Data Bank (PDB) yang dapat diakses dengan menggunakan kode PDB tertentu melalui database

Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org>) dan Struktur 2D dan 3D ligan diperoleh dari Marvin JS dengan kode SMILES dari website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah hardware ASUS VivoBook 14 dengan spesifikasi Processor Intel®Core™ i3-8145U CPU @ 2.10GHz 2.30 GHz, RAM 4 Giga Byte (3.86 GB tersedia), Kartu Grafis Intel® Core™ i3-8145U/4GB/512G PCIe. Software yang digunakan dalam melakukan *docking* molecular yaitu *AutoDock Tools* versi 1.5.7. Validasi metode digunakan *PyMOL Educational*. Visualisasi hasil *docking molecular* menggunakan *Discovery Visualizer* v16.1.0.15350. Webserver prediksi profil farmakokinetik dengan webserver ADMETLab.

Metode Penelitian yang dilakukan yaitu:

1. Pengunduhan makromolekul
Makromolekul yang digunakan adalah 6HHJ dengan ligan asli G4H pada jalur pensinyalan AKT. Makromolekul 5ITD dengan ligan asli 6CY pada jalur pensinyalan PI3K.
2. Preparasi makromolekul
Autodock Tools versi 1.5.7 digunakan untuk melakukan preparasi makromolekul. Dilakukan penghilangan rantai yang tidak diperlukan, penghapusan molekul air, penambahan hidrogen dan penambahan muatan Kollman.
3. Preparasi ligan asli
Preparasi Digunakan *Autodock Tools* versi 1.5.7 untuk melakukan preparasi ligan. Proses ini dilakukan dengan pemilihan atom-atom ligan dari makromolekul protein dan disimpan dalam format .pdb.
4. Validasi Metode Molecular Docking
Validasi metode *docking* dilakukan dengan melakukan *docking* kembali terhadap ligan asli atau *native ligand* terhadap kumpulan protein target yang diperoleh dari webserver *Protein Data Bank* (PDB). Parameter yang dilihat dalam evaluasi hasil

validasi adalah nilai RMSD pose secara visualnya, nilai RMSD harus lebih kecil dari 2,0 Å. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa semakin mirip antara salinan ligan asli dengan ligan hasil validasi, sehingga dapat disimpulkan protokol yang dikembangkan diterima dan dapat digunakan dalam proses skrining virtual.

5. Pembuatan Struktur Tiga Dimensi Ligan Uji
Struktur tiga dimensi ligan uji diunduh melalui webserver *Protein Data Bank* (PDB) dalam format .sdf. Struktur tiga dimensi ini kemudian diubah menggunakan *OpenBabel* menjadi format .pdb yang selanjutnya akan diuji dalam proses *molecular docking*.
6. Proses *docking* molekuler
Docking molekuler dilakukan menggunakan *AutoDock Tools* versi 1.5.7. Struktur makromolekul yang telah terpisah dengan ligan asli diletakkan dalam satu folder yang sama. Tahapan pertama yaitu dengan membuka *AutoDock Tools* untuk melakukan preparasi ligan dan makromolekul yang kemudian disimpan dalam satu folder yang sama lalu tambahkan file *Autodock4.exe* dan *Autogrid4.exe*. Selanjutnya masuk ke menu CMD kemudian pilih direktori folder penyimpanan ligan dan makromolekul yang diuji. Kemudian jalankan program *Autogrid4.exe* dan dilanjutkan dengan *Autodock4.exe*.
7. Prediksi profil farmakokinetik
Prediksi profil farmakokinetik meliputi ADME dan toksisitas diuji menggunakan webserver ADMETLab dengan memasukkan kode smiles pada ADMET prediction, setelah itu dilanjutkan dengan melihat interpretasi hasil prediksi profil farmakokinetik dan toksisitasnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking dapat mengidentifikasi suatu senyawa baru untuk kepentingan dalam bidang terapeutik, memungkinkan untuk memprediksi interaksi antara protein target dan ligan pada tingkat molekuler, serta menggambarkan hubungan antara struktur-aktivitas. Pemanfaatan studi *molecular docking* memungkinkan dalam mengurangi biaya dan meningkatkan peluang untuk menemukan kandidat obat baru yang diinginkan, sehingga penemuan obat baru dapat dilakukan lebih efisien. Terapi tertarget kanker adalah jenis kemoterapi dengan menggunakan obat-obatan dalam melakukan proses identifikasi dan melawan pertumbuhan sel kanker dan hanya menyebabkan sedikit kerusakan pada sel normal. Terapi jenis ini menyerang kerja bagian dalam pemrograman sel kanker yang membuat sel kanker tersebut berbeda dari sel normal dan sehat[9]. Pada penelitian ini dilakukan pengujian *in silico* yang membutuhkan struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) senyawa uji.

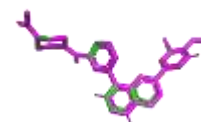
In silico digunakan untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer. Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, salah satunya reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan dapat digunakan untuk mengetahui pharmacophore dari suatu senyawa (Setiawan, 2015). Metode *in silico* yang banyak digunakan adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul menghasilkan model yang mengikat. Dalam banyak aplikasi penemuan obat, *docking* dilakukan antara molekul kecil dan makromolekul (*docking* protein-ligand). Saat ini *docking* juga diterapkan untuk memprediksi mode pengikatan antara dua makromolekul (*docking* protein-protein) [11].

Hasil preparasi makromolekul yang telah disimpan dilakukan dan validasi metode

menggunakan aplikasi *AutoDock Tools*. *Gridbox* digunakan untuk menentukan ruang berikatan ligan yang akan di *docking*. Posisikan *gridbox* pada tengah ligan asli berdasarkan pusat dari koordinat ligan asli serta penentuan ukuran *gridbox* yang didasarkan pada ukuran *binding site* dan ukuran dari ligan uji. Makromolekul yang telah diatur *gridbox*nya diujikan dengan ligan aslinya menggunakan *Autodock4*, tunggu beberapa saat sampai proses *docking* selesai, setelah itu software akan menampilkan hasil ligan dengan $\Delta G_{binding}$ terbaik (terendah) dengan nilai RMSD terkecil pada posisi paling atas. Hasil *docking* dibandingkan dengan hasil kristalograf dan dilihat nilai RMSDnya dengan menggunakan *PyMOL* (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil *Overlay* Ligan Hasil *Redocked* (Magenta) Dan Ligan Asli Hasil Kristalografi (Hijau)

No	Makromolekul	Ligan	Hasil Overlay
1	PI3K	6CY	



Parameter RMSD adalah ukuran yang digunakan dalam melihat kemiripan antara ligan hasil kristalografi dengan ligan hasil, apabila nilai RMSD didapat $\leq 2 \text{ \AA}$ maka RMSD dikatakan baik. Nilai RMSD yang semakin kecil menyatakan bahwa ligan hasil *docking* mempunyai kemiripan dengan ligan hasil kristalografi (Tabel 2). Ikatan yang mungkin terbentuk, seperti ikatan hidrogen juga diperhatikan sebagai parameter untuk membantu mengetahui hubungan struktur dengan aktivitas. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang kuat, hal ini disebabkan karena ikatan hidrogen dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh. Interaksi hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air [12].

Tabel 2. Hasil Validasi Metode Ligan Asli

Reseptor Target	Kode PDB	Kode Ligan	RMSD	$\Delta G_{binding}$ kkal/mol	
Phosphatidylinositol 3-Kinase	PI3K	5ITD	6CY	0,00	-7,33

Dari data hasil *molecular docking* Curzerene memiliki nilai $\Delta G_{binding}$ yang baik terhadap PI3K. Makromolekul tersebut memiliki senyawa dengan nilai $\Delta G_{binding}$ yang lebih kecil dibandingkan ligan asli. *Binding energy* adalah kekuatan dari interaksi antara dua molekul atau lebih, semakin rendah nilai *binding energy* maka akan semakin kuat afinitas antara reseptor dengan ligan [13]. Jalur pensinyalan PI3K mengatur metabolisme seluler, perkembangan tumor, pertumbuhan, proliferasi, dan metastasis [14].

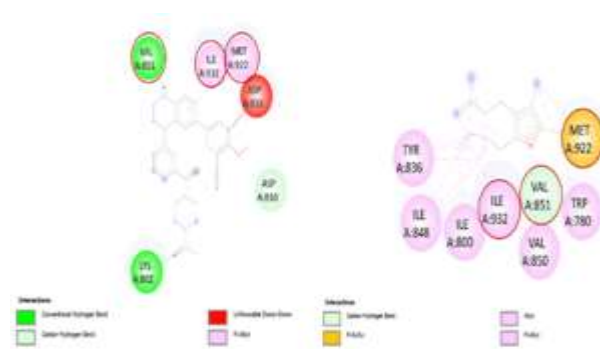
Tabel 3. Hasil *Docking* Molekuler Terhadap Protein Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)

Senyawa	$\Delta G_{binding}$ kkal/mol	Interaksi Residu	
		Hidrogen	Non-Hidrogen
Ligan asli PI3K_5ITD	-7,33	VAL851, LYS802, ASP810	ILE932, MET922, ASP933
Curzerene	-7,65	VAL851	TYR836, ILE848, ILE800, ILE932 , VAL850, TRP780, MET922

*cetak tebal: residu yang sama

Visualisasi hasil *docking* molekuler diamati menggunakan *Discovery Studio Visualizer* yang dapat diamati pada Gambar 1 dan Gambar 2. Pengamatan dilakukan terhadap residu asam amino serta ikatan yang terbentuk antara reseptor dengan ligan uji. Pengamatan residu asam amino bertujuan untuk identifikasi interaksi antara ligan dan reseptor Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) adalah kinase lipid yang mengatur beragam proses

seluler termasuk proliferasi, adhesi, kelangsungan hidup, dan motilitas. Pensinyalan jalur PI3K yang tidak teratur terjadi pada tumor manusia. PI3K telah diakui sebagai target molekuler yang menarik untuk molekul antikanker baru [15]. PI3K mengkatalisis fosforilasi PIP2 untuk menghasilkan PIP3. PIP3 kemudian mengaktifkan pensinyalan intraseluler melalui pengikatannya ke domain homologi pleckstrin (PH) dari banyak protein pensinyalan [14]. Dengan cara ini, PTEN berfungsi sebagai antagonis langsung dari aktivitas PI3K, sekumpulan enzim yang mengubah PIP2 menjadi PIP3, menghasilkan aktivasi *threonine-protein kinase* (AKT) hilir [16].



Gambar 1. Interaksi Senyawa Curzerene (Kanan) dengan Ligan Asli (Kiri)

Curzerene menjadi senyawa terbaik dengan memiliki nilai $\Delta G_{binding}$ -7,65 kkal/mol, yang lebih rendah dengan ligan aslinya yaitu $\Delta G_{binding}$ -7,33 kkal/mol. Hal ini menunjukkan Curzerene cenderung membentuk konformasi yang stabil dibandingkan dengan ligan aslinya. Senyawa Curzerene dengan protein PI3K menunjukkan adanya kombinasi ikatan hidrogen dan π -alkil. Hasil *molecular docking* senyawa Curzerene memiliki $\Delta G_{binding}$ lebih rendah jika dibandingkan ligan asli disebabkan terdapatnya tiga kesamaan residu asam amino antara ligand asli dengan senyawa Curzerene yang berinteraksi yaitu residu asam amino VAL851, ILE932, MET922. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa Curzerene berikatan pada *binding site* yang sama dengan ligan asli.

Adanya interaksi antara senyawa uji terhadap makromolekul PI3K dengan adanya

kombinasi ikatan hidrogen dan π -alkil yaitu ILE932, MET922.

Curzerene menginduksi kematian sel melalui apoptosis pada sel kanker manusia [17]. *Curzerene* dikaitkan dengan aktivitas imunomodulator, karena meningkatkan TNF- α , IL-12, kadar NO, dan aktivitas lisosom, serta penurunan kadar sitokin IL-10 dan IL-6 terdeteksi pada makrofag. *Curzerene* pada protein PI3K memiliki mekanisme sebagai inhibitor kinase yang menghambat terjadinya pembentukan kinase pada jalur pensinyalan AKT. *Curzerene* dapat menghambat proliferasi dan mempromosikan apoptosis sel kanker dengan menekan jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR, yang dapat digunakan untuk mengobati kanker dan penyakit terkait lainnya. Pensinyalan PI3K-AKT meningkat pada sebagian besar pasien kanker prostat dan dikaitkan dengan peningkatan aktivasi jalur PI3K [9].

Tabel 4. *Lipinski Rules* Senyawa Daun Dewandaru

Senyawa	Bobot Molekul	H-Bond acceptors	H-bond donors	logP
<i>Curzerene</i>	216,150	1	0	4,448

Keterangan:

- BM : Bobot molekul (molecular weight/MW) <500
- H Acceptors : Dinyatakan dalam jumlah atom O dan N <10
- H Donors : Dinyatakan dalam gugus O-H dan N-H <5
- LogP : Log koefisien partisi lemak/air <5

Tabel 5. Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Daun Dewandaru

Ligan	Parameter			
	Acute Toxicity Rule	Genotoxic	Non Genotoxic	In vitro mutagen
<i>Curzerene</i>	No Alert	No Alert	No Alert	0,01(---)

Keterangan: 0-0.1 (---), 0,1-0,3 (--), 0,3-0,5 (-), 0,5-0,7 (+), 0,7-0,9 (++) , 0,9-1.0 (+++).

Uji toksisitas dilakukan terhadap senyawa daun dewandaru dengan menggunakan webserver *ADMETlab*. Parameter yang dilihat pada uji toksisitas ini adalah prediksi *Toxicophore Rules* yang meliputi *Acute Toxicity Rule*, *Carcinogenicity (genotox and nongenotox)* dan *In vitro mutagenicity (amed test)*. Berdasarkan hasil pengujian dari parameter *Toxicophore Rules* toksisitas pada senyawa uji *Curzerene* berturut-turut tidak memiliki struktur yang menyebabkan *genotoxic*. Kedua senyawa pada daun dewandaru tidak menunjukkan adanya peringatan pada uji toksisitas akut yang menunjukkan kedua senyawa daun dewandaru dapat selanjutnya digunakan untuk pengobatan. Parameter lain yang dianalisis adalah efek mutagenik. Efek ini memiliki hubungan yang erat dengan karsinogenesis. *Carcinogenicity and mutagenicity* merupakan suatu proses yang saling berhubungan satu sama lain. Zat mutagen dapat merusak materi genetik yang terdapat dalam DNA. Ketika terjadi mutasi pada sel gamet maka terjadi perubahan yang akan diwariskan kepada turunannya yang nantinya akan menimbulkan berbagai permasalahan penyakit [18]. Kedua senyawa uji pada daun dewandaru tidak memiliki potensi terjadinya toksisitas mutagenik pada tubuh.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa *Curzerene* memiliki aktivitas terhadap protein target Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K). Hal ini ditunjukkan dengan rendahnya nilai energi bebas ikatan antara senyawa *Curzerene* dengan protein target, sehingga kompleks molekul yang terbentuk menjadi stabil, dan reaksi terjadi secara spontan. Selain itu, ada kesamaan asam amino antara senyawa *Curzerene* dengan protein 6HHJ dalam jalur pensinyalan Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K).

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada pihak-pihak yang secara langsung berkontribusi terhadap kelancaran proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Chodidjah. Aspek imunologik pada kanker prostat. Anat Histol Fak Kedokt Univ Islam Sultan Agung. 2009;94(118):1–14.
- (2) Kemenkes R. Kemenkes Ri Nomor Hk.01.07/Menkes/291/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat. Menteri Kesehat Republik Indones. 2018;
- (3) Pratama FE. Review: Senyawa Aktif Antikanker Dari Bahan Alam Dan Aktivitasnya. Fak Farm Univ Padjadjaran. 2018;16:149–58.
- (4) Fidelis EM, Savall ASP, de Oliveira Pereira F, Quines CB, Ávila DS, Pinton S. Pitanga (*Eugenia uniflora* L.) as a source of bioactive compounds for health benefits: A review. Arab J Chem. 2022;15(4).
- (5) Santoso P et all. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak N-Butanol Buah Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Dengan Metode Paw Edema Yang Diinduksi Karagenan. Medicamento. 2018;4(2):100–6.
- (6) Bahi RRR, Herowati R, Harmastuti N. Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperlikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas. Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones. 2020;17(2):466.
- (7) Sargsyan K. How molecular size impacts RMSD applications in molecular dynamics simulations. J Chem Theory Comput. 2017;13, n:1518–1524,.
- (8) J. Kalita D. Molecular docking, drug-likeness studies and ADMET prediction of quinoline imines for antimalarial activity. J Med Chem Drug Des. 2019;2, no:1–7.
- (9) Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer : At the Crossroads of AR , MAPK , and WNT Signaling. 2020;1.
- (10) Setiawan FF. Uji In Silico Senyawa 2,6-dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. J Farm Sains dan Komunitas [Internet]. 2015;12(2):77–80. Available from: <https://media.neliti.com/media/publications/229873-uji-in-silico-senyawa-26-dihidroksiantra-246cb9f8.pdf>
- (11) Makatita FA. Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. J ABDI. 2020;2(1):59–67.
- (12) Frimayanti N, Lukman A, Nathania L, Program S, Farmasi F, Farmasi S, et al. Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. Chempublish J [Internet]. 2021;6(1):54–62. Available from: <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>
- (13) Aziz FK, Nukitasari C, Oktavianingrum FA, Aryati LW, Santoso B. Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (1I5Q) sebagai Antidiabetes. J Kim Val. 2016;2(2):120–4.
- (14) Toren P, Zoubeidi A. Targeting the PI3K/Akt pathway in prostate cancer: Challenges and opportunities (Review). Int J Oncol. 2014;45(5):1793–801.
- (15) Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, Song Y, Liu D. As Cancer Therapeutics. 2013;1–17.
- (16) Karim JA. Molecular dan Genomic Biomarker sebagai Deteksi Dini pada Diagnosis Kanker Prostat. J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma. 2020;9(2):156.
- (17) Nunes TA de L, Santos MM, de Oliveira MS, de Sousa JMS, Rodrigues RRL, Sousa PS de A, et al. Curzerene antileishmania activity: Effects on Leishmania amazonensis and possible action mechanisms. Int Immunopharmacol. 2021;100(August):1–10.
- (18) Lee HW, Wang HT, Weng M wen, Hu Y, Chen WS, Chou D, et al. Acrolein- and 4-

Aminobiphenyl-DNA adducts in human bladder mucosa and tumor tissue and their

mutagenicity in human urothelial cells. *Oncotarget*. 2014;5(11):3526–40.