

STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF DAUN UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L.) TERHADAP RESEPTOR *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE* DAN *GLUTATHIONE PEROXIDASE*

Dina Wahyu Melani¹, Dian Novita Wulandari², Denis Mery Mirza³

¹Mahasiswa Program Studi Farmasi, ^{2,3}Dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dapat mengganggu keseimbangan redoks dan mendorong perkembangan berbagai penyakit degeneratif. *Glutathione S-Transferase* (GST) dan *Glutathione Peroxidase* (GPx) melindungi sel melalui mekanisme detoksifikasi serta pengendalian stres oksidatif. Daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) mengandung senyawa aktif yang berpotensi mendukung aktivitas antioksidan alami.

Metode: Penelitian ini menerapkan *molecular docking* secara *in silico* menggunakan *AutoDock Vina* pada GST dengan PDB ID 18GS dan GPx dengan PDB ID 6HKQ. Sebanyak 25 senyawa yang teridentifikasi melalui analisis GC-MS ekstrak daun ubi jalar ungu digunakan sebagai ligan uji. Setiap senyawa dibandingkan dengan *native ligand* pada reseptor yang sama. Validasi prosedur dilakukan melalui *redocking* dan penilaian nilai RMSD.

Hasil dan Pembahasan: *Redocking* menghasilkan RMSD 1,950 Å untuk 18GS dan 1,665 Å untuk 6HKQ. Kedua nilai tersebut memenuhi batas validitas $\text{RMSD} \leq 2,0$ Å. Pada GST, *Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-* memberikan *binding affinity* paling negatif sebesar -9,394 kkal/mol dibandingkan *native ligand* sebesar -6,645 kkal/mol, tetapi tidak menunjukkan kesamaan residu. Pada GPx, *Ethyl iso-allocholate* menghasilkan *binding affinity* terendah sebesar -4,579 kkal/mol. *Diepicedrene-1-oxide* menunjukkan *similarity* 100% terhadap residu interaksi *native ligand*.

Simpulan: Senyawa aktif yang teridentifikasi dalam daun ubi jalar ungu mampu berinteraksi dengan GST dan GPx berdasarkan simulasi *in silico*. *Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-* memiliki afinitas paling kuat dalam keseluruhan hasil *docking*. Temuan ini mendukung penetapan prioritas senyawa untuk penelitian lanjutan, tetapi konfirmasi eksperimental tetap diperlukan sebelum senyawa tersebut dinilai sebagai kandidat antioksidan bahan alam.

Kata Kunci: Antioxidant, *Glutathione S-Transferase*, *Glutathione Peroxidase*, *In Silico*, *Ipomoea batatas* L., *Molecular docking*.

Corresponding Author: Dian Novita Wulandari, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang.

MOLECULAR DOCKING STUDY OF ACTIVE COMPOUNDS FROM PURPLE SWEET POTATO LEAVES (*Ipomoea batatas* L.) AGAINST GLUTATHIONE S-TRANSFERASE AND GLUTATHIONE PEROXIDASE RECEPTORS

Dina Wahyu Melani¹, Dian Novita Wulandari², Denis Mery Mirza³

¹Student, Pharmacy Study Program; ^{2,3}Lecturers, Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Background: Excessive production of *reactive oxygen species* (ROS) disrupts cellular redox balance and contributes to degenerative disease development. *Glutathione S-Transferase* (GST) and *Glutathione Peroxidase* (GPx) support cellular defense through detoxification and oxidative stress control. Purple sweet potato leaves (*Ipomoea batatas* L.) contain active constituents with potential antioxidant properties.

Methods: This study used an *in silico molecular docking* protocol with *AutoDock Vina* against GST (PDB ID: 18GS) and GPx (PDB ID: 6HKQ). Twenty-five compounds identified by GC-MS analysis of purple sweet potato leaf extract served as test ligands. Each ligand was compared with the *native ligand* of the corresponding receptor. The *docking* protocol was validated through *redocking* and RMSD assessment.

Results and Discussion: *Redocking* produced RMSD values of 1.950 Å for 18GS and 1.665 Å for 6HKQ, both within the validity threshold of $\text{RMSD} \leq 2.0$ Å. For GST, *Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-* showed the most negative *binding affinity* at -9.394 kcal/mol compared with -6.645 kcal/mol for the *native ligand*, although no residue *similarity* was detected. For GPx, *Ethyl iso-allocholate* produced the lowest *binding affinity* at -4.579 kcal/mol, whereas *Diepicedrene-1-oxide* shared 100% residue *similarity* with the *native ligand*.

Conclusion: Compounds identified in purple sweet potato leaves interacted with GST and GPx in the *in silico* analysis. *Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-* exhibited the strongest affinity across the *docking* results. The compound may be prioritized for further study, although experimental confirmation remains necessary before its antioxidant potential can be established.

Keywords: Antioxidant, *Glutathione S-Transferase*, *Glutathione Peroxidase*, *In Silico*, *Ipomoea batatas* L., *Molecular docking*.

Corresponding Author: Dian Novita Wulandari, Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang.

PENDAHULUAN

Penyakit degeneratif yang tergolong penyakit tidak menular yang berkembang seiring penurunan fungsi organ. Usia, pola hidup kurang sehat, dan rendahnya aktivitas fisik berperan dalam proses tersebut. Pola makan yang tidak seimbang, kebiasaan merokok, stres, serta paparan berbagai faktor risiko juga meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit degeneratif (Fatihaturahmi *et al.*, 2023). Perubahan kondisi sosial ekonomi dan pilihan pangan dapat menggeser kebiasaan makan masyarakat dari prinsip gizi seimbang. Perubahan pola konsumsi tersebut beresiko memicu kenaikan berat badan berlebih, gizi lebih, serta produksi radikal bebas (Setyawati *et al.*, 2024).

Keberadaan elektron tunggal tanpa pasangan menyebabkan radikal bebas memiliki sifat reaktif serta kestabilan yang rendah. Peningkatan radikal bebas berkaitan dengan kerusakan biologis yang ditemukan pada kanker, penyakit alzheimer, gangguan perfusi jantung, penyakit ginjal, dan fibrosis. Superoksida merupakan salah satu radikal yang banyak terbentuk di dalam tubuh. Molekul ini dapat berubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2), kemudian membentuk radikal hidroksil ($OH^\bullet$) pada tahap propagasi. Radikal hidroksil memicu peroksidasi lipid membran dan memperbesar kerusakan sel. Ketika produksi radikal bebas melampaui kapasitas antioksidan endogen, tubuh mengalami stres oksidatif (Maharani *et al.*, 2021).

Tubuh memerlukan antioksidan untuk membatasi reaktivitas radikal bebas. Pada reaksi terminasi, antioksidan menangkap radikal, termasuk radikal hidroksil, sehingga rantai peroksidasi pada lipid, protein, dan komponen membran dapat dihentikan (Maharani *et al.*, 2021). Antioksidan juga mendonorkan elektron tanpa membentuk produk yang lebih reaktif. Mekanisme tersebut membantu menekan kerusakan oksidatif di dalam sel (Sembiring *et al.*, 2020). Tubuh memang menghasilkan antioksidan endogen, tetapi jumlahnya dapat tidak memadai ketika paparan radikal bebas terus meningkat. Dalam kondisi tersebut, sumber antioksidan dari luar tubuh dibutuhkan untuk membantu mempertahankan keseimbangan redoks (Wahdaniah *et al.*, 2020). Senyawa antioksidan berkontribusi dalam meminimalkan resiko berbagai kondisi degeneratif, yang mencakup keganasan sel (kanker), disfungsi sistem imun, patogenesis diabetes, gangguan fungsi jantung, hingga proses penuaan dini (Sa'adah *et al.*, 2024).

Sistem antioksidan endogen dapat mempertahankan fungsi sel selama pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) masih berada dalam batas yang dapat dikendalikan. Produksi ROS yang berlebihan menggeser keseimbangan redoks dan meningkatkan peroksidasi lipid serta kerusakan protein dan DNA. *Glutathione S-Transferase* (GST) membantu proses detoksifikasi dengan mengonjugasikan *glutathione* (GSH) pada senyawa elektrofilik. *Glutathione Peroxidase* (GPx) menggunakan GSH untuk mereduksi hidrogen peroksida dan hidroperoksida lipid menjadi bentuk yang lebih stabil. Perbedaan mekanisme tersebut membuat GST dan GPx menjalankan fungsi yang saling melengkapi dalam pertahanan sel terhadap stres oksidatif (Oakley *et al.*, 1999).

Penelitian ini memilih GST dan GPx karena kedua protein mewakili dua mekanisme pertahanan yang bergantung pada GSH, yaitu konjugasi senyawa elektrofilik dan reduksi peroksida. Senyawa aktif daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dianalisis pada GST dengan PDB 18GS dan GPx dengan PDB 6HKQ menggunakan *molecular docking*. Penilaian parameter mencakup afinitas pengikatan dan kesesuaian jaringan residu terhadap *native ligand*. Pengujian ini memanfaatkan nilai RMSD dengan kriteria nilai RMSD di bawah 2 Å menandakan bahwa posisi ligan hasil *redocking* berhasil mereproduksi pose eksperimental kristalnya dengan baik. *Binding affinity* yang semakin negatif menggambarkan kompleks yang diprediksi semakin stabil, tetapi hasil tersebut tidak membuktikan aktivasi atau inhibisi enzim secara langsung (Nur *et al.*, 2022).

Penelitian ini menganalisis afinitas senyawa aktif daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) terhadap *Glutathione S-Transferase* dengan kode 18GS dan *Glutathione Peroxidase* dengan kode 6HKQ melalui pendekatan *in silico*. Penelitian juga mengevaluasi sifat fisikokimia, kelayakan awal suatu senyawa sebagai agen bioaktif dievaluasi dengan merujuk pada ketentuan *Lipinski's Rule of Five* serta karakteristik farmakokinetik melalui analisis ADMET.

METODE

Desain Penelitian

Studi ini dilakukan melalui desain kuantitatif dengan pendekatan *in silico*. Sebanyak 25 senyawa aktif hasil identifikasi GC-MS dianalisis melalui *molecular docking* pada *Glutathione S-Transferase* (GST) dan *Glutathione Peroxidase* (GPx). Penelitian juga memprediksi sifat fisikokimia dan profil ADMET setiap senyawa. Data yang dianalisis meliputi *binding affinity*, residu asam amino yang berinteraksi, *similarity*, parameter Lipinski, serta hasil ADMET dalam bentuk numerik dan kategoris. Seluruh kegiatan dilakukan secara daring di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang pada Januari 2026.

Subjek/Sampel Penelitian

Sebanyak 25 metabolit aktif yang terdapat pada ekstrak daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) terdeteksi dengan analisis GC-MS digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini. Senyawa tersebut digunakan sebagai ligan uji terhadap *Glutathione S-Transferase* dengan PDB 18GS dan *Glutathione Peroxidase* dengan PDB 6HKQ. Native ligand dari masing-masing protein digunakan sebagai pembanding. Penelitian menggunakan laptop Asus Zenbook 14 dengan prosesor Intel® Core™ Ultra 5 225H 1,70 GHz dan RAM 16 GB. Perangkat lunak serta basis data yang digunakan mencakup ChemBioDraw 2D dan 3D, AutoDock Tools, *AutoDock Vina*, PyMOL, BIOVIA Discovery Studio Visualizer, Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), SMILES Translator, dan pkCSM Online Tool.

Kegiatan Pra Penelitian

Ekstrak yang terdapat pada daun ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dilakukan melalui penerapan metode *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE). Metode ini menggunakan 100 gram serbuk daun dan 1.500 ml etanol dengan rasio 1:15. Campuran ditutup

menggunakan aluminium foil, diekstraksi selama 15 menit, lalu disaring. Tahap pelepasan pelarut filtrat yang dilakukan memakai instrumen rotary evaporator pada suhu 40°C pengovenan hingga membentuk pasta ekstrak. Kelayakan ekstrak dinilai dari bau, warna, dan teksturnya. Untuk profiling metabolit, sampel dilarutkan dengan etanol hingga volume 1,5 ml di dalam microtube. Larutan dihomogenkan menggunakan vortex dan disentrifugasi pada 9.500 rpm selama 5 menit. Supernatan dipindahkan ke vial GC dan kemudian diuji dengan alat instrumen Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) guna mengarakteristik profil senyawa kimia yang terkandung di dalamnya.

Kegiatan Saat Penelitian

Proses preparasi struktur makromolekul target yang diunduh dalam format .pdb dari *Protein Data Bank* dengan mengaplikasikan program AutoDock Tools. Seluruh molekul air dihapus melalui perintah *Delete Water*, atom hidrogen polar ditambahkan dengan *Add Polar Only Hydrogens*, dan muatan Kollman diberikan melalui *Add Kollman Charges*. Protein hasil preparasi kemudian disimpan sebagai *receptor.pdbqt*. Ligan uji diproses dengan menambahkan atom hidrogen dan muatan Gasteiger. Fleksibilitas ligan diatur melalui *Define Rotatable Bonds* dan *Detect Root*, lalu struktur disimpan dalam format *ligand.pdbqt*.

Lokasi penambatan ditentukan melalui *grid box* yang mencakup sisi aktif protein. Koordinat pusat dan ukuran grid dimasukkan bersama nama berkas reseptor serta ligan ke dalam *config.txt*. *AutoDock Vina* menghasilkan *hasil.pdbqt* yang memuat pose ligan dan *log.txt* yang mencatat *binding affinity*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Metabolit Profiling

Analisis GC-MS terhadap ekstrak daun ubi jalar ungu mengidentifikasi 25 senyawa. Rincian nama, rumus kimia, berat molekul, dan *similarity index* ditampilkan pada Tabel 1.

Tingkat kestabilan kompleks antara protein dan ligan diprediksi semakin kuat seiring dengan semakin rendahnya (negatif) nilai yang dihasilkan. Validasi *redocking* dilakukan dengan PyMOL melalui perbandingan ligan kristal dan ligan hasil *redocking* menggunakan perintah *align obj1, obj2, cycles=0, transform=0*. Protokol dinyatakan valid apabila nilai RMSD berada di bawah 2 Å.

Kegiatan Akhir Penelitian

Kompleks protein-ligan disusun dengan membuka struktur protein berformat .pdb dan ligan hasil *docking* secara bersamaan pada perangkat lunak visualisasi molekuler. Kedua struktur kemudian diekspor melalui *Export Structures* dan disimpan sebagai berkas .pdb. Perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer diaplikasikan untuk mengamati serta menganalisis ikatan spesifik ligan terhadap situs asam amino reseptor dalam diagram dua dimensi melalui fitur *Ligand Interactions* dan *Show 2D*. Setiap senyawa juga dikonversi ke notasi SMILES dan dianalisis menggunakan pkCSM Online Tool. Analisis ini menghasilkan parameter fisikokimia berupa BM, LogP, RB, HBA, HBD, dan *surface area* yang dibandingkan dengan aturan *Lipinski's Rule of Five*. Pada prediksi ADMET mencakup absorpsi, Caco-2, *P-glycoprotein*, VDss, BBB, *clearance*, metabolisme CYP, AMES, hERG II, hepatotoksitas, serta sensitisasi kulit.

Analisis Data

Seluruh nilai *binding affinity*, residu interaksi, *similarity*, parameter Lipinski, dan profil ADMET disusun dalam tabel. Data kemudian dibandingkan secara deskriptif dengan *native ligand* pada masing-masing protein. Integrasi seluruh parameter digunakan untuk memilih senyawa yang menunjukkan pola interaksi paling konsisten.

Tabel 1. Hasil Analisis GC-MS Ekstrak Daun Ubi Jalar Ungu

No	Nama Senyawa	Rumus Kimia	BM	SI
1	Caryophyllene oxide	C15H24O	220	0.920
2	Nerolidyl acetate	C17H28O2	264	0.749
3	Phytol	C20H40O	296	0.917
4	Ethyl iso-allocholate	C26H44O5	436	0.785
5	Stigmasterol	C29H48O	412	0.755
6	Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-	C15H24	204	0.903
7	7-epi-cis-sesquibabinene hydrate	C15H26O	222	0.740
8	1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene-, (4aS-cis)-	C15H24	204	0.836
9	9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-	C28H44O4	444	0.717
10	Diepicedrene-1-oxide	C15H24O	220	0.814
11	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid	C20H30O2	302	0.720
12	cis-11-Eicosenoic acid	C20H38O2	310	0.745
13	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	C20H40O	296	0.801
14	Friedelan-3-one	C30H50O	426	0.808
15	Glycidyl oleate	C21H38O3	338	0.709
16	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3β,5Z,7E)-	C27H44O3	416	0.685
17	dl-α-Tocopherol	C29H50O2	430	0.710
18	Campesterol	C28H48O	400	0.720
19	7,8-Epoxylostan-11-ol, 3-acetoxy-	C32H54O4	502	0.722
No	Nama Senyawa	Rumus Kimia	BM	SI
20	4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14, 14a,14b-octadecahydro-2H-picen-3-one	C30H48O	424	0.744
21	Isophytol	C20H40O	296	0.799
22	4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol, 1,1a,2,3,4,6,7,10,11,11a-decahydro-1,1,3,6,9-pentamethyl-, 2,7,10,11-tetraacetate	C28H40O10	536	0.679
23	12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol	C19H36O	280	0.743
24	cis-Vaccenic acid	C18H34O2	282	0.789
25	Cholesta-22,24-dien-5-ol,4,4-dimethyl-	C29H48O	412	0.742

Caryophyllene oxide memiliki *similarity index* (SI) tertinggi, yaitu 0,920, kemudian diikuti *Phytol* dengan SI 0,917. Nilai terendah ditemukan pada 4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol,...-tetraacetate sebesar 0,679 dan 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol sebesar 0,685. Seluruh senyawa yang teridentifikasi digunakan sebagai ligan uji pada GST dan GPx.

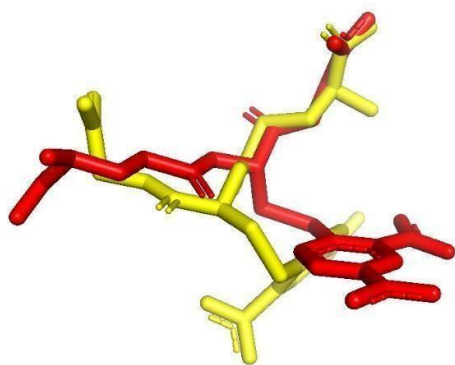
Validitas Dengan Metode *Molecular docking*

Pengujian validasi protokol penambatan *molecular docking* dievaluasi dengan cara menambatkan ulang *native ligand* pada setiap reseptor. Hasil *redocking* dan parameter grid disajikan pada Tabel 2.

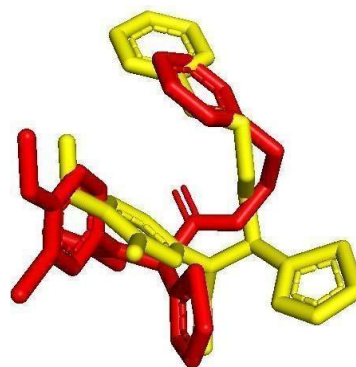
Tabel 2. Hasil Validasi Metode *Molecular docking*

Kode PDB	Ukuran Grid Box	Titik Pusat (X, Y, Z)	RMSD Redocking
18GS	15 x 15 x 15 Å	8,603 ; 7,193 ; 27,712	1,950 Å
6HKQ	10 x 10 x 10 Å	-23,493 ; 9,181 ; 2,776	1,665 Å

Pada reseptor 18GS, *grid box* berukuran 15×15×15 Å dengan pusat koordinat (8,603; 7,193; 27,712) menghasilkan RMSD 1,950 Å. Pada reseptor 6HKQ, *grid box* 10×10×10 Å dengan pusat koordinat (-23,493; 9,181; 2,776) memberikan RMSD 1,665 Å. Kedua hasil berada di bawah batas 2,0 Å. Oleh karena itu, protokol *docking* memenuhi kriteria validitas dan dapat diterapkan pada seluruh ligan uji.



Gambar 1. Superimposisi native ligand hasil redocking (kuning) terhadap pose kristal (merah) pada reseptor GST/18GS (RMSD 1,950 Å)



Gambar 2. Superimposisi native ligand hasil redocking (kuning) terhadap pose kristal (merah) pada reseptor GPx/6HKQ (RMSD 1,665 Å)

Interaksi Senyawa Terhadap *Glutathione S-Transferase* (GST)

Tabel 3 menyajikan hasil penambatan 25 senyawa aktif terhadap reseptor GST dengan kode PDB 18GS.

Tabel 3. Hasil Interaksi Senyawa Aktif Daun *Ipomoea batatas* L. terhadap *Glutathione S-Transferase* (18GS)

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
1	Native (redocking)	-6,645	Tyr7, Gln51, Tyr108, Asn204	-	100
2	Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-	-9,394	-	Phe8, Arg13, Val35, Trp38, Arg100, Tyr103, Ile104	-
3	4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-...-octadecahydro-2H-picen-3-one	-8,503	Tyr7, Arg13	Phe8, Trp38	25
4	Friedelan-3-one	-8,396	-	Phe8, Ile104, Tyr108	25
5	Ethyl iso-allocholate	-7,993	Tyr108, Asn204	Phe8, Val10, Trp38, Arg100, Tyr103, Ile104, Ile161	50
6	Stigmasterol	-7,819	Gly205	Phe8, Val10, Arg13	-
7	Campesterol	-7,792	-	Phe8, Arg13, Ile104, Tyr108	25
8	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3 β ,5Z,7E)-	-7,708	Tyr7	Phe8, Val10, Arg13, Val35, Trp38, Gln39, Ile104, Tyr108	50
9	dl- α -Tocopherol	-7,213	-	Tyr7, Phe8, Val35, Trp38, Ile104, Tyr108	50

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
10	7,8-Epoxylogan-11-ol, 3-acetoxy-	-7,051	-	Phe8, Pro9, Val35, Tyr108	25
11	Caryophyllene oxide	-6,626	-	Phe8, Pro9, Val35, Trp38	-
12	4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol, ...-tetraacetate	-6,541	Trp38, Lys44, Gln51, Tyr108, Gly205	Phe8, Arg13, Ile104	25
13	Diepicedrene-1-oxide	-6,449	Tyr7	Phe8, Arg13, Ile104, Tyr108	25
14	7-epi-cis-sesquisabinene hydrate	-6,444	Tyr7	Phe8, Val10, Arg13, Val35, Trp38, Ile104, Tyr108	50
15	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid	-6,357	Tyr7, Arg13, Tyr108	Phe8, Val10, Trp38	50
16	Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-	-6,316	-	Phe8, Tyr108	25
17	9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-	-6,312	Tyr7, Tyr108, Asn204	Phe8, Arg13, Ile104	75
18	1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene-, (4aS-cis)-	-6,096	-	Phe8, Val10, Val35, Tyr108	25

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
19	<i>Nerolidyl acetate</i>	-5,936	Tyr7, Arg13, Tyr108	Phe8, Val10, Trp38	50
20	<i>Phytol</i>	-5,714	Tyr108	Phe8, Arg13, Val35, Ile104	25
21	<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	-5,585	Tyr108	Tyr7, Phe8, Pro9, Val10, Arg13, Val35, Trp38, Ile104	50
22	<i>12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol</i>	-5,545	-	Tyr7, Phe8, Val10, Arg13, Val35, Trp38, Gly12, Asn204	50
23	<i>cis-11-Eicosenoic acid</i>	-5,493	Asn204	Tyr7, Phe8, Val10, Arg13, Trp38, Ile104, Tyr108	50
24	<i>Isophytol</i>	-5,323	-	Tyr7, Phe8, Val10, Arg13, Trp38, Ile104, Tyr108	25
25	<i>cis-Vaccenic acid</i>	-5,317	Tyr7, Arg13, Tyr108	Phe8, Val10, Gly12, Trp38	50
26	<i>Glycidyl oleate</i>	-5,282	Tyr7, Arg13	Phe8, Val10, Trp38	25

Validasi *redocking* pada GST (PDB: 18GS) menghasilkan nilai RMSD 1,950 Å, yang berada di bawah batas penerimaan 2 Å sehingga protokol *docking* dinilai mampu mereproduksi posisi *native ligand*. *Native ligand* menunjukkan *binding affinity* sebesar -6,645 kkal/mol dengan interaksi pada residu Tyr7, Gln51, Tyr108, dan Asn204. Nilai ini digunakan sebagai pembandingan internal karena seluruh ligan dipreparasi dan dianalisis menggunakan parameter komputasi yang sama. Semakin negatif skor *binding affinity*, semakin menguntungkan interaksi yang diprediksi, meskipun skor AutoDock Vina hanya berfungsi sebagai parameter pemeringkatan komputasi dan tidak menggantikan pengukuran afinitas secara eksperimental (Eberhardt *et al.*, 2021).

Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl- menghasilkan *binding affinity* paling negatif (-9,394 kkal/mol) dengan dominasi interaksi hidrofobik, sejalan dengan peran kecocokan bentuk, gaya van der Waals, dan kontak hidrofobik dalam pengikatan inhibitor hGSTP1-1 (Pantiora *et al.*, 2023). Namun, senyawa ini tidak berbagi residu dengan *native ligand* (similarity 0%) serta memiliki LogP tinggi, merupakan substrat CYP3A4, dan diprediksi positif hERG II sehingga lebih tepat dikategorikan sebagai *structural hit*. Sebaliknya, 9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylester, *cis*-

menunjukkan kesamaan residu tertinggi (75%) dengan *binding affinity* -6,312 kkal/mol, meskipun prioritasnya juga dibatasi oleh LogP tinggi dan prediksi positif hERG II. Ethyl iso-allocholate memberikan profil yang lebih seimbang dengan *binding affinity* -7,993 kkal/mol dan *similarity* 50%, tanpa pelanggaran aturan Lipinski, tetapi masih berpotensi mengalami keterbatasan akibat statusnya sebagai substrat P-glycoprotein dan CYP3A4. Sementara itu, Caryophyllene oxide, Diepicedrene-1-oxide, 7-epi-*cis*-sesquisabinene hydrate, dan *cis*-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid menunjukkan *binding affinity* yang mendekati *native ligand*. Secara keseluruhan, Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl- memiliki skor *docking* terbaik, 9-Octadecenoic acid ester menunjukkan kesamaan residu tertinggi, sedangkan Ethyl iso-allocholate dan 7-epi-*cis*-sesquisabinene hydrate merupakan kandidat yang paling seimbang berdasarkan evaluasi multiparameter, yang dinilai lebih representatif dibandingkan seleksi berdasarkan satu parameter *docking* saja (Bender *et al.*, 2021).

Interaksi Senyawa Terhadap *Glutathione Peroxidase* (GPx)

Hasil *molecular docking* 25 senyawa aktif pada reseptor GPx dengan PDB 6HKQ disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Interaksi Senyawa Aktif Daun *Ipomoea batatas* L. terhadap *Glutathione Peroxidase* (6HKQ)

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
1	Native (redocking)	-3,779	Gly47	Sec46	100
2	Ethyl iso-allocholate	-4,579	Gln45, Trp136	Lys48, Gln81	-
3	Diepicedrene-1-oxide	-4,305	Gly47	Sec46, Trp136	100
4	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3 β ,5Z,7E)-	-4,264	Lys48	Sec46, Trp136	50
5	4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[ff]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol,...-tetraacetate	-4,045	Lys48	-	0
6	Caryophyllene oxide	-3,918	Gly47	Trp136	50
7	Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-	-3,891	-	Sec46, Trp136	50
8	1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene-, (4aS-cis)-	-3,879	-	Sec46, Lys48, Trp136	50
9	Friedelan-3-one	-3,799	-	Sec46, Trp136	50

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
10	Nerolidyl acetate	-3,710	Gly47, Lys48	Trp136	50
11	7-epi-cis-sesquisabinene hydrate	-3,490	-	Trp136	-
12	Stigmasterol	-3,474	-	Trp136	-
13	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid	-3,219	-	Sec46, Lys48, Gly79, Trp136	50
14	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	-3,123	Gln45, Gln81	Sec46, Trp136	50
15	Isophytol	-3,008	Lys48	Sec46, Trp136	50
16	cis-Vaccenic acid	-3,002	-	Sec46, Lys48, Gln81, Trp136	50
17	Phytol	-2,955	-	Sec46, Trp136	50
18	dl- α -Tocopherol	-2,955	-	Trp136	-

No	Nama Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Residu H-bond	Residu Non-H (Hidrofobik)	Similarity (%)
19	Glycidyl oleate	-2,940	Trp136	Sec46	50
20	12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol	-2,841	Gln81	Sec46, Trp136	50
21	cis-11-Eicosenoic acid	-2,839	-	Sec46, Lys48, Trp136	50
22	Campesterol	-2,776	-	Sec46	50
23	4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-...-octadecahydro-2H-picen-3-one	-2,724	-	-	-
24	9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-	-2,711	-	Gln45, Sec46, Trp136	50
25	7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy-	-2,645	-	Sec46, Gly47, Lys48, Gly79, Gln81, Trp136	50
26	Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-	-2,580	-	Lys48	0

Interpretasi hasil molecular docking pada GPX4 perlu mempertimbangkan karakteristik struktur PDB 6HKQ, yaitu GPX4 manusia mutan C66S yang berikatan kovalen dengan inhibitor (S)-ML162. Pada struktur ini, Sec46 berperan sebagai residu katalitik utama yang didukung oleh Gln81, Trp136, dan Asn137, sedangkan ML162 menutup sisi aktif melalui ikatan kovalen dengan Sec46 (Moosmayer *et al.*, 2021). Oleh karena itu, orientasi ligan terhadap residu katalitik lebih relevan dibandingkan skor afinitas semata, terutama karena reaktivitas gugus elektrofilik berperan penting dalam inhibisi GPX4 dan induksi ferroptosis (Chen *et al.*, 2023).

Validasi *redocking* menghasilkan RMSD 1,665 Å, menunjukkan bahwa protokol mampu mereproduksi pose *native ligand*. *Native ligand* memiliki *binding affinity* -3,779 kkal/mol dan berinteraksi dengan Gly47 serta Sec46. Namun, karena *docking* nonkovalen tidak memperhitungkan pembentukan ikatan Se-C pada ML162, hasil hanya dapat digunakan untuk membandingkan orientasi dan interaksi residu, bukan potensi inhibisi kovalen (Eberhardt *et al.*, 2021). Ethyl iso-allocholeate memberikan *binding affinity* paling negatif (-4,579 kkal/mol), tetapi tidak menunjukkan kesamaan residu dengan *native ligand*. Sebaliknya, Diepicedrene-1-oxide menghasilkan *binding affinity* -4,305 kkal/mol dengan *similarity* 100%, membentuk interaksi dengan Gly47, Sec46, dan Trp136, serta memiliki profil fisikokimia yang memenuhi kriteria Lipinski

sehingga menjadi kandidat paling prospektif. Senyawa lain, seperti 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)triene-3,24,25-triol, Caryophyllene oxide, Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 1H-Benzocycloheptene, dan Friedelan-3-one, juga menunjukkan skor yang mendekati *native ligand*, meskipun perbedaannya relatif kecil.

Perbandingan hasil pada GST dan GPX4 menunjukkan adanya spesifisitas target. Cholesta-22,24-dien-5-ol,4,4-dimethyl-, yang memberikan skor terbaik pada GST, hanya menghasilkan *binding affinity* -2,580 kkal/mol pada GPX4 dan tidak berinteraksi dengan Gly47 maupun Sec46. Temuan ini mengindikasikan bahwa kontak Diepicedrene-1-oxide dengan Sec46 lebih menjanjikan, meskipun belum membuktikan terbentuknya ikatan kovalen. Oleh karena itu, Diepicedrene-1-oxide diprioritaskan sebagai kandidat GPX4, sedangkan Ethyl iso-allocholeate dan Caryophyllene oxide dapat dipertimbangkan sebagai kandidat pendamping. Konfirmasi aktivitas biologis tetap memerlukan uji enzimatis dan seluler, termasuk pengukuran aktivitas GPX4, peroksidasi lipid, viabilitas sel, serta uji penyelamatan ferroptosis (Chen *et al.*, 2023).

Prediksi Sifat Fisikokimia dan Lipinski

Setelah analisis *docking*, prediksi sifat fisikokimia digunakan untuk menyaring kelayakan awal setiap senyawa. Hasil penilaian tersebut disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Prediksi Sifat Fisikokimia dan Kriteria Lipinski 25 Senyawa Daun *Ipomoea batatas* L.

Nama Senyawa	BM	LogP	RB	HB A	HB D	Surface Area	Pelanggaran	Kriteria Lipinski
<i>Caryophyllene oxide</i>	220.356	3.9364	0	1	0	99.255	-	Terpenuhi
<i>Nerolidyl acetate</i>	264.409	4.9671	8	2	0	117.785	-	Terpenuhi
<i>Phytol</i>	296.539	6.3641	13	1	1	133.778	LogP >5	Terpenuhi
<i>Ethyl iso-allocholate</i>	436.633	3.9272	5	5	3	187.497	-	Terpenuhi
<i>Stigmasterol</i>	412.702	7.8008	5	1	1	186.349	LogP >5	Terpenuhi
<i>Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-</i>	204.357	4.7252	0	0	0	94.458	-	Terpenuhi
<i>7-epi-cis-sesquisabinene hydrate</i>	222.372	3.9200	4	1	1	99.941	-	Terpenuhi
<i>1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene-, (4aS-cis)-</i>	204.357	4.7252	0	0	0	94.458	-	Terpenuhi
<i>9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-</i>	444.656	7.6813	18	4	0	195.267	LogP >5	Terpenuhi

Nama Senyawa	BM	LogP	RB	HB A	HB D	Surface Area	Pelanggaran	Kriteria Lipinski
<i>Diepicedrene-1-oxide</i>	220.356	3.4821	0	1	0	98.939	-	Terpenuhi
<i>cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid</i>	302.458	5.9927	13	1	1	135.181	LogP >5	Terpenuhi
<i>cis-11-Eicosenoic acid</i>	310.522	6.8887	17	1	1	137.939	LogP >5	Terpenuhi
<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	296.539	6.3641	13	1	1	133.778	LogP >5	Terpenuhi
<i>Friedelan-3-one</i>	426.729	8.4570	0	1	0	192.455	LogP >5	Terpenuhi
<i>Glycidyl oleate</i>	338.532	5.9659	17	3	0	148.731	LogP >5	Terpenuhi
<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3β,5Z,7E)-</i>	416.646	5.7047	6	3	3	183.524	LogP >5	Terpenuhi
<i>dl-α-Tocopherol</i>	430.717	8.8403	12	2	1	192.727	LogP >5	Terpenuhi

Nama Senyawa	BM	LogP	RB	HB A	HB D	Surface Area	Pelanggaran	Kriteria Lipinski
<i>Campesterol</i>	400.691	7.6347	5	1	1	180.674	LogP >5	Terpenuhi
<i>7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy-</i>	502.780	7.1677	6	4	1	220.206	BM >500; LogP >5	Tidak terpenuhi
<i>4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-...-octadecahydro-2H-picen-3-one</i>	424.713	8.3771	0	1	0	191.765	LogP >5	Terpenuhi
<i>Isophytol</i>	296.539	6.3625	13	1	1	133.778	LogP >5	Terpenuhi
<i>4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[ff]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol,...-tetraacetate</i>	536.618	2.4899	4	10	1	222.888	BM >500	Terpenuhi
<i>12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol</i>	280.496	6.0382	14	1	1	126.723	LogP >5	Terpenuhi
<i>cis-Vaccenic acid</i>	282.468	6.1085	15	1	1	125.209	LogP >5	Terpenuhi
<i>Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-</i>	412.702	7.8008	3	1	1	186.349	LogP >5	Terpenuhi

Analisis fisikokimia menunjukkan bahwa 24 dari 25 senyawa memenuhi aturan Lipinski dengan maksimal satu pelanggaran, sedangkan tujuh senyawa tidak memiliki pelanggaran sama sekali. Hanya 7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy- yang tidak memenuhi kriteria karena memiliki berat molekul 502,780 Da dan LogP 7,1677. Meskipun demikian, aturan Lipinski hanya berfungsi sebagai penyaringan awal dan tidak dapat memprediksi secara langsung kelarutan, permeabilitas, bioavailabilitas oral, maupun keamanan. Pengembangan obat modern menekankan keseimbangan berbagai sifat fisikokimia dan farmakokinetik, bukan kepatuhan mutlak terhadap satu parameter (Pirie *et al.*, 2024).

Pelanggaran yang paling banyak ditemukan adalah LogP >5 pada 17 senyawa, yang umumnya berasal dari golongan sterol, steroid, dan asam lemak rantai panjang. Lipofilisitas tinggi dapat meningkatkan afinitas terhadap kantong hidrofobik protein, tetapi juga berpotensi menurunkan kelarutan, meningkatkan ikatan protein plasma, dan memperbesar distribusi nonspesifik. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa senyawa steroid memiliki skor *docking* yang sangat baik, tetapi belum tentu menjadi kandidat obat yang optimal (Pirie *et al.*, 2024). Seluruh senyawa memenuhi batas jumlah HBA dan HBD, sehingga berat molekul dan

lipofilisitas menjadi faktor pembatas utama. Selain itu, 4a,7a-Epoxy-5H cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecenetetraacetate hanya melanggar batas berat molekul, namun menunjukkan permeabilitas Caco-2 yang rendah, merupakan substrat P-glycoprotein, dan diprediksi bersifat mutagenik (AMES positif).

Di antara senyawa tanpa pelanggaran Lipinski, Diepicedrene-1-oxide menunjukkan afinitas terbaik terhadap GPX4, sedangkan Ethyl iso-allocholate memiliki afinitas tinggi terhadap kedua protein target. Caryophyllene oxide juga memiliki profil fisikokimia yang baik dengan berat molekul relatif rendah dan LogP moderat. Berdasarkan keseimbangan sifat fisikokimia, afinitas *docking*, dan prediksi ADMET, Diepicedrene-1-oxide, 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate, Ethyl iso-allocholate, dan Caryophyllene oxide merupakan kandidat yang paling rasional untuk dievaluasi lebih lanjut, sejalan dengan pendekatan pengembangan obat oral modern yang mempertimbangkan berbagai parameter secara terpadu (Pirie *et al.*, 2024).

Prediksi ADMET

Profil penapisan ADMET dimanfaatkan guna mengevaluasi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta tingkat toksisitas dari senyawa uji sebagai bagian dari skrining keamanan awal. Tabel 6 dan Tabel 7 menyajikan hasil setiap parameter.

Tabel 6. Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi

Nama Senyawa	Absorpsi Intestinal (%)	Caco-2	Substrat P-gp	VDss	BBB	Clearance
<i>Friedelan-3-one</i>	98.736	1.266	Tidak	-0.272	0.720	-0.040
<i>4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-...-octadecahydro-2 H-picen-3-one</i>	97.704	1.333	Tidak	0.211	0.690	Running
<i>Diepicedrene-1-oxide</i>	96.150	1.498	Tidak	0.652	0.754	0.811
<i>Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-</i>	95.483	1.230	Tidak	-0.011	0.745	0.384
<i>Caryophyllene oxide</i>	95.421	1.509	Tidak	0.586	0.654	0.905
<i>Stigmasterol</i>	94.970	1.213	Tidak	0.178	0.771	0.618
<i>Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-</i>	94.845	1.423	Tidak	0.652	0.733	1.088
<i>Campesterol</i>	94.757	1.205	Tidak	0.290	0.771	0.572
<i>7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy-</i>	94.576	1.283	Tidak	0.088	-1.011	0.213

Nama Senyawa	Absorpsi Intestinal (%)	Caco-2	Substrat P-gp	VDss	BBB	Clearance
<i>1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene -, (4aS-cis)-</i>	94.556	1.418	Tidak	0.648	0.731	1.100
<i>Nerolidyl acetate</i>	93.999	1.640	Tidak	0.273	0.570	1.752
<i>7-epi-cis-sesquisabinene hydrate</i>	93.661	1.492	Tidak	0.552	0.660	1.112
<i>cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid</i>	93.161	1.588	Tidak	-0.671	-0.145	2.155
<i>Glycidyl oleate</i>	93.103	1.100	Tidak	0.234	-0.483	1.829
<i>cis-Vaccenic acid</i>	91.823	1.563	Tidak	-0.558	-0.168	1.883
<i>9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-</i>	91.698	1.332	Tidak	0.333	-0.551	1.501
<i>Isophytol</i>	91.304	1.517	Tidak	0.524	0.804	1.668

Nama Senyawa	Absorpsi Intestinal (%)	Caco-2	Substrat P-gp	VDss	BBB	Clearance
<i>cis-11-Eicosenoic acid</i>	91.136	1.561	Tidak	-0.560	-0.253	1.951
<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	90.710	1.515	Tidak	0.468	0.806	1.686
<i>Phytol</i>	90.643	1.399	Tidak	0.385	0.793	1.686
<i>12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol</i>	90.496	1.489	Tidak	0.445	0.821	2.006
<i>dl-α-Tocopherol</i>	89.782	1.345	Tidak	0.709	0.876	0.794
<i>Ethyl iso-allocholate</i>	97.702	1.032	Ya	-0.170	-0.796	0.748
<i>4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundec ene-2,4,7,10,11-pentol,...-tetraacetate</i>	94.176	0.307	Ya	-0.382	-1.292	0.395
<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3β,5Z,7E)-</i>	92.259	1.112	Ya	-0.391	-0.312	0.851

Tabel 7. Prediksi Metabolisme dan Toksisitas

Nama Senyawa	Substrat CYP3A4	Inhibitor CYP	AMES	hERG II	Hepatotoksitas	Sensitisasi Kulit
<i>7,8-Epoxy lanostan-11-ol, 3-acetoxy-</i>	Ya	-	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Ethyl iso-allocholate</i>	Ya	-	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-</i>	Tidak	-	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>Nerolidyl acetate</i>	Tidak	-	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>7-epi-cis-sesquisabinene hydrate</i>	Tidak	CYP2C19	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>cis-Vaccenic acid</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>Diepicedrene-1-oxide</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>Glycidyl oleate</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>1H-Benzocycloheptene, 2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylen e-, (4aS-cis)-</i>	Tidak	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

Nama Senyawa	Substrat CYP3A4	Inhibitor CYP	AMES	hERG II	Hepatotoksitas	Sensitisasi Kulit
<i>Caryophyllene oxide</i>	Tidak	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, (3β,5Z,7E)-</i>	Ya	-	Tidak	Tidak	Ya	Tidak
<i>9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-</i>	Ya	-	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
<i>Campesterol</i>	Ya	-	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
<i>Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl-</i>	Ya	-	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
<i>Friedelan-3-one</i>	Ya	-	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
<i>Stigmasterol</i>	Ya	-	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
<i>dl-α-Tocopherol</i>	Ya	CYP2C19	Tidak	Ya	Tidak	Tidak

Nama Senyawa	Substrat CYP3A4	Inhibitor CYP	AMES	hERG II	Hepatotoksitas	Sensitisasi Kulit
<i>12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Ya	Tidak	Ya
<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Ya	Tidak	Ya
<i>cis-11-Eicosenoic acid</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Tidak	Ya	Ya
<i>cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Tidak	Ya	Ya
<i>Isophytol</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Ya	Tidak	Ya
<i>Phytol</i>	Ya	CYP1A2	Tidak	Ya	Tidak	Ya
<i>4a,7a-Epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[[f]cycloundecene-2,4,7,10,11-pentol,...-tetraacetate</i>	Ya	-	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
<i>4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-...-octadecahydro-2H-picen-3-one</i>	Ya	Running	Running	Running	Running	Running

Prediksi ADMET dalam penelitian ini dilakukan menggunakan model berbasis struktur SMILES melalui pkCSM. Pendekatan ini efektif untuk penyaringan awal, tetapi hasilnya dipengaruhi oleh data pelatihan, ruang kimia model, dan definisi setiap endpoint. Oleh karena itu, prediksi ADMET sebaiknya diperlakukan sebagai dasar prioritas dan dikonfirmasi menggunakan platform lain, seperti ADMETlab 3.0 dan ADMET-AI, serta divalidasi secara eksperimental (Fu *et al.*, 2024; Swanson *et al.*, 2024).

Senyawa yang dipredikasi memiliki absorpsi intestinal tinggi (>89%) dengan sebagian besar nilai permeabilitas Caco-2 >0,9. Namun, absorpsi yang tinggi tidak selalu mencerminkan bioavailabilitas oral karena masih dipengaruhi oleh kelarutan, metabolisme lintas pertama, dan aktivitas transporter (Fu *et al.*, 2024). Ethyl iso-allocholate, 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-3,24,25-triol, dan senyawa tetraacetate dipredikasi sebagai substrat P-glycoprotein, yang berpotensi menurunkan konsentrasi intraseluler. Beberapa senyawa juga

menunjukkan nilai logVDss dan logBB yang tinggi, mengindikasikan distribusi jaringan luas serta kemampuan menembus sawar darah otak, meskipun karakteristik tersebut belum tentu menguntungkan bagi target GST dan GPX4.

Prediksi metabolisme menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa merupakan substrat CYP3A4, sedangkan beberapa berpotensi menghambat CYP1A2, CYP2C19, atau CYP2C9 sehingga dapat meningkatkan risiko interaksi obat. Dari aspek toksisitas, senyawa tetraacetate dipredikasi positif AMES, sepuluh senyawa positif hERG II, dan tiga senyawa berpotensi hepatotoksik. Beberapa terpenoid dan asam lemak juga menunjukkan potensi sensitisasi kulit. Temuan ini merupakan sinyal awal yang perlu dikonfirmasi melalui pengujian lanjutan (Fu *et al.*, 2024).

Berdasarkan integrasi *molecular docking*, sifat fisikokimia, dan ADMET, Diepicedrene-1-oxide merupakan kandidat paling prospektif karena memenuhi aturan Lipinski, memiliki absorpsi intestinal tinggi (96,150%), permeabilitas Caco-2

yang baik, bukan substrat P-glycoprotein, serta diprediksi negatif terhadap AMES, hERG II, dan hepatotoksitas. Meskipun demikian, senyawa ini masih diprediksi sebagai substrat CYP3A4, inhibitor CYP1A2, mampu menembus BBB, dan berpotensi menyebabkan sensitisasi kulit. 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate menjadi kandidat sekunder dengan profil ADMET yang baik dan afinitas tinggi terhadap GST, sedangkan Ethyl iso-allocholeate dan Caryophyllene oxide dipertimbangkan sebagai kandidat alternatif karena menunjukkan keseimbangan antara afinitas target dan profil ADMET. Sebaliknya, Cholesta-22,24-dien-5-ol, 4,4-dimethyl- tidak diprioritaskan akibat lipofilisitas tinggi, afinitas GPX4 yang rendah, serta prediksi positif hERG II.

Secara keseluruhan, Diepicedrene-1-oxide diprioritaskan sebagai kandidat utama, diikuti 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate, Ethyl iso-allocholeate, dan Caryophyllene oxide. Penelitian selanjutnya perlu memverifikasi hasil menggunakan ADMETlab 3.0 dan ADMET-AI serta melakukan uji eksperimental terhadap kelarutan, permeabilitas, metabolisme CYP, hERG, genotoksitas, hepatotoksitas, sensitisasi kulit, dan aktivitas biologis sebelum menyimpulkan potensi pengembangan obat (Fu *et al.*, 2024; Swanson *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan integrasi hasil *molecular docking*, prediksi sifat fisikokimia, dan profil ADMET, penelitian ini menghasilkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Seluruh ligan uji memberikan *binding affinity* negatif pada GST. 9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, *cis*-menghasilkan *similarity* tertinggi sebesar 75%. 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate, *cis*-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, dan senyawa tetraacetate menunjukkan afinitas yang mendekati *native ligand* serta berinteraksi dengan sebagian residu acuan. *Binding affinity* yang lebih negatif tanpa kesamaan residu tidak dapat digunakan sebagai bukti aktivitas penghambatan.

2. Diepicedrene-1-oxide memberikan pola interaksi paling konsisten pada GPx. Senyawa ini menghasilkan *binding affinity* -4,305 kkal/mol dan *similarity* 100% pada Gly47 serta Sec46. Kesamaan tersebut menunjukkan kedekatan lokasi pengikatan dengan *native ligand*, tetapi aktivitas biologisnya masih harus dibuktikan secara eksperimental.

3. Sebanyak 24 dari 25 senyawa memenuhi kriteria Lipinski dengan maksimal satu pelanggaran. Seluruh senyawa juga memiliki prediksi absorpsi intestinal di atas 80%. Diepicedrene-1-oxide dan 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate menunjukkan kombinasi hasil *docking*, Lipinski, dan toksisitas awal yang relatif lebih baik untuk diprioritaskan. Risiko interaksi CYP dan sensitisasi kulit tetap harus diperhatikan pada penelitian lanjutan.

SARAN

Penelitian berikutnya perlu menguji aktivitas enzim secara *in vitro*, mengevaluasi keamanan dan efektivitas secara *in vivo*, serta menjalankan

simulasi dinamika molekul terhadap Diepicedrene-1-oxide dan 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate. Analisis pkCSM yang masih menghasilkan status *Running* perlu diulang. Potensi sensitisasi kulit dan interaksi CYP juga harus diverifikasi sebelum kedua senyawa dikembangkan lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D. sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Penulis juga berterima kasih kepada Dian Novita Wulandari, S.Farm., M.Imun. dan Denis Mery Mirza, M.Farm. atas arahan selama penelitian. Apresiasi turut disampaikan kepada penguji Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., Ph.D. dan apt. Andri Tilaqza, M.Farm. atas masukan yang diberikan. Penulis menghargai dukungan seluruh dosen, laboran, teknisi, dan staf Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang selama penelitian berlangsung.

DAFTAR RUJUKAN

- Bender, B. J., Gahbauer, S., Luttens, A., Lyu, J., Webb, C. M., Stein, R. M., Fink, E. A., Balias, T. E., Carlsson, J., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. 2021. A practical guide to large-scale docking, *Nature Protocols*, 16(10), 4799-4832. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z>.
- Chen, T., Leng, J., Tan, J., Zhao, Y., Xie, S., Zhao, S., Yan, X., Zhu, L., Luo, J., Kong, L., & Yin, Y. 2023. Discovery of novel potent covalent Glutathione Peroxidase 4 inhibitors as highly selective ferroptosis inducers for the treatment of triple-negative breast cancer, *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(14), 10036-10059. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00967>.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. 2021. AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891-3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.
- Fatihaturahmi.; Yuliana.; Asmar Y. 2023. Literature Review: Penyakit Degeneratif: Penyebab, Akibat, Pencegahan dan Penanggulangan. *Jurnal Gizi dan Kesehatan*. 3(1).
- Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., Peng, J., Deng, Y., Wang, W., Wu, C., Lyu, A., Zeng, X., Zhao, W., Hou, T., & Cao, D. 2024. ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support, *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W422-W431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac236>.

- Maharani A.I.; Ferix R.; Intan F., dkk. 2021. Peran Antioksidan Alami Berbahan Dasar Pangan Lokal dalam Mencegah Efek Radikal Bebas. Prosiding SEMNAS BIO. ISBN: 2809-8447.
- Moosmayer, D., Hilpmann, A., Hoffmann, J., Schnirch, L., Zimmermann, K., Badock, V., Furst, L., Eaton, J. K., Viswanathan, V. S., Schreiber, S. L., Gradl, S., & Hillig, R. C. 2021. Crystal Structures of the Selenoprotein Glutathione Peroxidase 4 in Its Apo Form and in Complex with the Covalently Bound Inhibitor ML162. *Acta Crystallographica Section D*, 77, 237–248.
- Nur M.S.; Risti E.Y.; Ayu N.M. 2022. Potensi Senyawa Chromodoris sebagai Pengikat Reseptor SARS-CoV-2 secara In Silico. *Sains dan Matematika*. 7(2): 70–76.
- Oakley, A.J., Lo Bello, M., Nuccetelli, M., Mazzetti, A.P., & Parker, M.W. 1999. The Ligandin (Non-Substrate) Binding Site of Human Pi Class Glutathione Transferase is Located in the Electrophile Binding Site (H-Site). *Journal of Molecular Biology*, 291, 913–926.
- Pirie, R., Stanway-Gordon, H. A., Stewart, H. L., Wilson, K. L., Patton, S., Tyerman, J., Cole, D. J., Fowler, K., & Waring, M. J. 2024. An analysis of the physicochemical properties of oral drugs from 2000 to 2022, *RSC Medicinal Chemistry*, 15(9), 3125–3132.
- <https://doi.org/10.1039/D4MD00160E>. Sembiring, B.Br.; Nurliani B.; Molide R.; Andriana
- K. 2020. Pengaruh Teknik Ekstraksi Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) terhadap Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Jamu Indonesia*. 5(1): 22–32.
- Sa'adah, Fina Dwi.; Denis Mery Mirza.; Dian Novita Wulandari. 2024. Potensi Antioksidan Fraksi n-Heksana Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) *Jurnal Kesehatan Islam*. 13(2) : 1-10
- Setyawati T.; Intania R.P.; Ryka M.W.; Devi O.; Listawati.; Siti R.Z.; Andi K.I.S.; Muba'its B.E. 2024. Pemahaman Penyakit Degeneratif Pada Masyarakat Di Kelurahan Talise. *Jurnal Kolaboratif Sains*. 7(8).
- Swanson, K., Walther, P., Leitz, J., Mukherjee, S., Wu, J. C., Shivnaraine, R. V., & Zou, J. 2024. ADMET-AI: A machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries, *Bioinformatics*, 40(7), btae416. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae416>.
- Wahdaniah; Mega E.; Indah P. 2020. Aktivitas Antioksidan Fraksi Metanol Daun Jeringau Merah (*Acorus Sp.*) Metode DPPH. *Jurnal Laboratorium Khatulistiwa*. 4(1): 26–33.