

## Uji Potensi Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L.) Sebagai Inhibitor Xanthine Oxidase Secara *In Silico*

Dian Wulan Dari<sup>a,1</sup>, Andika<sup>a,2\*</sup>, Mirajunnisa<sup>a,3</sup>

<sup>a</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia

<sup>1</sup>andika@umbjm.ac.id

\*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Diterima : 12-04-2022 Direvisi : 27-06-2022 Disetujui : 27-06-2022</p>	<p>Xantin oksidase merupakan enzim yang berperan sebagai katalisator dalam oksidasi hipoksantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Peningkatan kadar asam urat disebut dengan hiperurisemia yaitu kondisi kadar asam urat serum meningkat melebihi dari nilai normal yaitu &gt;6 mg/dL pada wanita dan &gt;7 mg/dL pada pria yang mana dapat menyebabkan komplikasi seperti pirai dan batu ginjal. Secara <i>in vivo</i> dan <i>in vitro</i>, putri malu (<i>Mimosa pudica</i> L.) memiliki aktivitas sebagai inhibitor xantin oksidase. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder herba putri malu yang berpotensi dalam menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Penelitian ini dilakukan dengan metode <i>in silico molecular docking</i> yaitu penambatan ligan uji dari 14 senyawa metabolit sekunder herba putri malu dengan xantin oksidase (PDB ID: 3NVW) menggunakan program Autodock 4.2 dengan senyawa pembanding Allopurinol. Hasil yang diperoleh menunjukkan senyawa uji terbaik yang berpotensi menghambat aktivitas xantin oksidase yang ditandai dengan rendahnya nilai energi bebas (-ΔG) yaitu hernancorizin (-10,12 kcal/mol), crocetin (-8,53 kcal/mol), luteolin (-8,48 kcal/mol), diplotasin (-8,35kcal/mol), quersetin (-8,20 kcal/mol), dan mimopudin (-8,05 kcal/mol). Selain itu, asam amino yang paling banyak terlibat berdasarkan hasil interaksi pembentukan ikatan hidrogen ligan-protein yaitu Glu 802, Arg 880, Glu 1261 dan Thr 1010. Berdasarkan hasil penambatan yang dilakukan, senyawa <i>hernancorizin</i> memiliki potensi besar dalam penghambatan enzim xantin oksidase karena memiliki kekuatan dan kestabilan yang tinggi dengan energi penambatan terendah ketika ditambatkan dengan protein target.</p>
<p><b>Kata kunci:</b> Autodock 4; Hiperurisemia; Inhibitor xantine oksidase; <i>Mimosa pudica</i> L; Penambatan molekul.</p>	
<p><b>Keyword:</b> Autodock 4; Hyperuricemia; Xanthine Oxydase; <i>Mimosa pudica</i> L; Molecular docking.</p>	<p><b>ABSTRACT</b></p> <p>Xanthine oxidase is an enzyme that acts as a catalyst in the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid. Increased uric acid levels are called hyperuricemia, which is a condition where serum uric acid levels increase beyond the normal value, namely &gt; 7 mg/dL in men and &gt; 6 mg/dL in women, which can cause complications such as gout and kidney stones. In vitro and in vivo, Putri malu (<i>Mimosa pudica</i> L.) can inhibit xanthine oxidase activity. This study was conducted to determine the content of secondary metabolites in the Putri malu herb, which is thought to determine the activity of the xanthine oxidase enzyme. This research was carried out in silico with ligand tethering of 14 secondary metabolites of the Putri malu herb with xanthine oxidase (PDB ID: 3NVW) using the Autodock 4.2 program with the comparison compound Allopurinol. The results showed that the best compounds that might inhibit xanthine oxidase activity were characterized by a low value of free energy (-ΔG) namely hernancorizin (-10,12 kcal/mol), crocetin (-8,53 kcal/mol), luteolin (-8,48 kcal/mol), diplotasin (-8,35kcal/mol), quercetin (-8,20 kcal/mol), dan mimopudine (-8,05 kcal/mol). Selain In addition, the most involved amino acids based on the interaction of hydrogen ligand-protein interactions were Glu 802, Arg 880, Glu 1261 and Thr 1010. Based on the tethering results, hernancorizin has great</p>

potential in inhibiting xanthine oxidase because it has high strength and stability with the lowest binding energy when attached to the target protein.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](#) license.



## Pendahuluan

Menurut Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018, prevalensi penyakit sendi termasuk asam urat tinggi atau hiperurisemia akut dan kronis di Indonesia sebesar 7,30% (713.783 jiwa). Sedangkan di Kalimantan Selatan, prevalensi penyakit sendi sebesar 4,79% dengan jumlah 11.068 jiwa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Xantin oksidase merupakan enzim yang bertindak sebagai katalisator dalam oksidasi hipoksantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Dalam kondisi normal, asam urat berperan sebagai antioksidan. Namun pada kondisi hiperurisemia, dapat beralih menjadi oksidan kuat serta menyebabkan terjadinya endapan asam urat (Rahmawati & Candra, 2015). Peningkatan kadar asam urat yang melebihi batas normal dan pH menurun maka asam urat akan susah larut dan mengendap kemudian membentuk kristal urat dengan ujung runcing seperti jarum sehingga dapat merusak jaringan dan sendi. Kristalisasi asam urat sering terjadi pada persendian, jaringan tulang rawan, tendon dan selaputnya serta ginjal (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Meningkatnya kadar asam urat dapat dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu sintesis asam urat yang berlebihan sehingga menyebabkan meningkatnya sekresi asam urat dalam tubuh dan penurunan ekskresi asam urat di tubulus distal ginjal. Secara umum, asam urat sangat diatur dan dipengaruhi oleh gaya hidup (*life style*) (Simarmata *et al.*, 2012). Kadar asam urat serum tergantung pada purin makanan, degradasi purin endogen serta ekskresi urat pada ginjal dan usus. Peningkatan produksi asam urat dapat dipicu oleh asupan makanan yang mengandung purin secara berlebihan seperti jeroan, kerang, daging, kacang-kacangan, keju, dan kepiting sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Penggunaan obat-obatan seperti pirazinamid, siklosporin, aspirin dosis rendah, diuretik, dan etambutol juga dapat menurunkan ekskresi asam urat (Yunita *et al.*, 2018). Selain itu, beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit ginjal kronis, gagal jantung, diabetes mellitus tipe II, *diabetic nephropathy*, nefrolitiasis atau urolitiasis dan *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) juga dapat

meningkatkan kadar asam urat dalam serum (Feig *et al.*, 2008; Bonakdaran *et al.*, 2011).

Asam urat di dalam tubuh dapat berasal dari luar (eksogen) yaitu dari makanan yang kaya purin dan dari dalam (endogen) yang merupakan produk akhir metabolisme purin. Beberapa makanan tinggi purin seperti daging, unggas, ikan, makanan laut, alkohol dan kacang-kacangan (Mena-Sánchez *et al.*, 2020).

Secara *in vivo* pemberian ekstrak etanol herbal putri malu pada mencit jantan galur Swiss mengakibatkan penurunan kadar asam urat (Widyarningsih, 2011). Berdasarkan hasil pengujian secara *in vitro* diketahui bahwa zat aktif pada ekstrak metanol herba putri malu bersaing secara kompetitif dengan substrat xantin. Zat aktif yang diduga berperan sebagai inhibitor xantin oksidase adalah senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid (Muthiarani, 2015).

Putri malu (*Mimosa pudica* L.) mengandung senyawa utama yaitu mimosin [asam  $\beta$ -[N-(3-hidroksi-4-oksipiridil)]- $\alpha$ -amino-propionat] yang merupakan asam amino non-protein. Mimosin terdapat pada semua bagian tumbuhan putri malu terutama pada bagian daun dan batang (Parmar *et al.*, 2015). Putri malu mengandung alkaloid yang tinggi, protein, asam amino, tanin, fenolat, flavonoid, steroid, triterpenoid dan saponin (Pal *et al.*, 2015; Ranjani *et al.*, 2021). Pada bagian bunga putri malu, mengandung senyawa antara lain tanin, fenol, saponin, steroid, dan flavonoid (Ranjani *et al.*, 2021). Pada daun putri malu terdapat senyawa terpenoid, alkaloid, flavonoid, alkaloid, glikosida, fenol, saponin, tanin, dan kumarin (Sule, 2017). Pada bagian akar mengandung tanin dan protein (Ranjan *et al.*, 2013).

Flavonoid dan tanin disebutkan memiliki aktivitas inhibisi pada kerja enzim xantin oksidase sehingga berkhasiat sebagai anti hiperurisemia (Sumiwi *et al.*, 2013). Alkaloid juga memiliki aktivitas penghambatan terhadap xantin oksidase dalam pembentukan asam urat dalam tubuh (Fachriyah *et al.*, 2018). Herba putri malu mengandung tanin, flavonoid, dan alkaloid yang tinggi sehingga diduga memiliki efek penghambatan pada produksi asam urat. Beberapa senyawa metabolit sekunder putri malu yang telah diisolasi dari penelitian sebelumnya diantaranya *jasmonic acid*, *mimosine*,

*norepinephrine, crocetin, thiamine, mimosinamine, quercetin, pinitol, hernancorizin, diplotasin, luteolin, 4-hydroxycinnamic acid, mimopudine* dan *mimosinic acid* (Rathnamali, 2019; Islam *et al.*, 2015; Duyu *et al.*, 2020; Nakamura *et al.*, 2021). Oleh sebab itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa metabolit sekunder dari herba putri malu terhadap kemampuannya dalam inhibisi enzim xantin oksidase (PDB ID: 3NVW).

Metode *in silico molecular docking* digunakan untuk mengidentifikasi potensi aktivitas antihiperurisemia. Dilakukan penambatan dari senyawa metabolit sekunder herba putri malu dengan reseptor enzim xantin oksidase secara molekuler yang disebut dengan penambatan molekuler. Penambatan molekuler merupakan salah satu metode yang digunakan dalam proses penapisan dengan menggunakan pencarian berbasis struktur (Yanuar, 2012).

## Metode

### Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini berupa sebuah laptop IdeaPad Slim 3i berspesifikasi: Intel®Core™ i3-1005G1 CPU @ 1.20GHz 1.19 GHz, Intel UHD Graphics, RAM 4GB DDR4, ruang penyimpanan 512GB SSD M.2 2242 NVME TLC dengan sistem operating Microsoft® Windows® 10, dan terkoneksi jaringan internet. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Autodock4 1.5.7 sebagai perangkat lunak untuk melakukan penambatan, Chem 3D Pro 12.0 sebagai perangkat lunak untuk proses minimasi energi ligan, senyawa pembanding, senyawa uji serta Swiss PDB Viewer 4.1.0 digunakan untuk minimisasi dari protein target dalam penelitian ini, untuk visualisasi interaksi dari protein dan ligan menggunakan software Discovery Studio Visualizer 2020 v21.1.0.20298 dan PyMOL 2.5.2 untuk pengujian *Lipinski's rules of five* menggunakan situs SCFbio ([scfbio-iiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp](http://scfbio-iiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp)), sedangkan untuk melakukan prediksi ADMET digunakan situs [pkcsm](http://pkcsm/biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction) ([pkcsm/prediction](http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction)).

### Jalannya Penelitian

#### Preparasi Protein-Ligan

Kompleks protein target diunduh di situs RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam kode ID: 3NVW. Kemudian semua molekul air dan residu non-standar dihapus dari struktur protein, lalu ditambahkan hidrogen polar dan dilakukan pemisahan rantai protein yaitu rantai L dengan *ligand native* Gun 503 menggunakan software Discovery Studio Visualizer. Selanjutnya melakukan

pengunduhan dari 14 senyawa uji metabolit sekunder yang ada di dalam herba putri malu yang didapat dari pencarian dengan literatur penelitian yang dilakukan oleh Rathnamali, 2019; Islam *et al.*, 2015; Duyu *et al.*, 2020; Nakamura *et al.*, 2021. Kemudian 14 senyawa uji, senyawa pembanding Allopurinol dan *ligand native* Gun 503 dilakukan pengujian aturan lipinski menggunakan MarvinSketch. Setelah preparasi selesai maka dilakukan minimisasi energi menggunakan perangkat lunak Chem 3D untuk *ligand native*, senyawa pembanding, dan senyawa uji dengan parameter yang digunakan adalah medan gaya MM2. Optimasi untuk protein menggunakan perangkat lunak Swiss PDB viewer parameter medan gaya yang digunakan adalah gaya GROMOS 43B1.

#### Penambatan Protein-Ligan

Proses penambatan dilakukan menggunakan perangkat lunak Autodock Tools dengan program tambahan Autodock4 dan Autogrid4, perlu diketahui bahwa pada perangkat lunak atau program ini ketika suatu senyawa telah dimasukkan kedalam program ini dan telah melalui proses identifikasi dari torsi senyawa maka program ini akan menambahkan muatan Kollman dan Gastaiger secara otomatis pada protein dan ligan. Validasi metode ini dimulai dengan melakukan pengaturan terhadap *grid box* pada sisi aktif protein, ukuran *grid box* ( $x, y, z$ ) = (54×54×54) dengan jarak grid poin = 0,375 Å dan titik koordinat ( $x, y, z$ ) = (88,844 *points*, 9,287 *points*, 17,951 *points*). Jenis metode dalam penambatan molekuler ini adalah penambatan fleksibel (*flexible docking*) dimana pada metode ini ligan dibuat sedemikian rupa fleksible dan protein dalam penelitian ini dibuat kaku (*rigid*). Algoritma pencarian dari penelitian ini dibuat sebanyak 100 kali konformasi dan pada tiap ligan diatur ukuran populasi *Lamarckian Genetic Algorithm* sebanyak 150 dengan jumlah evaluasi maksimum yaitu 2.500.000. Validasi metode dari penambatan molekuler ini dikatakan baik dan valid jika nilai RMSD kurang dari <2 Å (Muttaqin, 2019). Visualisasi interaksi 2-Dimensi dari hasil penambatan molekuler yang dilakukan adalah menggunakan Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 dan PyMOL 2.5.2 digunakan untuk melakukan visualisasi secara 3-Dimensi.

#### Prediksi ADMET

Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksistas (ADMET) merupakan suatu bagian penting dalam proses prediksi farmakokinetika secara *in-silico* yang dimana dalam proses penemuan obat baru tidak hanya dilihat dari kekuatan ligan dalam mengikat protein target, namun senyawa-senyawa juga harus dievaluasi dari segi

farmakokinetik maupun toksisitas untuk menentukan tingkat efektifitas dan keberhasilan dari terapeutiknya. Proses perjalanan obat didalam tubuh dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi yang diprediksi dari menggunakan situs PkCSM

(<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) merupakan situs berbasis web yang menyajikan prediksi terhadap sifat ADMET pada senyawa kimia baru dengan tingkatan akurasi yang cukup tinggi (Pires *et al.*, 2015). Pada situs PkCSM absorpsi dari suatu senyawa dinilai berdasarkan permeabilitas sel Caco-2 dan absorpsi pada usus manusia. Distribusi dilihat berdasarkan parameter sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier* (logBBB), permeabilitas Sistem Syaraf Pusat (SSP), dan volume distribusi keadaan tunak (VDss). Metabolisme diprediksi dengan melihat dari aktivitas senyawa terhadap sitokrom (CYP) dimana beberapa sitokrom yang dilihat yaitu CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, dan CYP2C19 yang dilihat sebagai substrat atau inhibitor. Kemudian, prediksi ekskresi pada situs ini dilihat berdasarkan total clearancedan renal OCT 2. Prediksi terakhir yaitu toksisitas dilihat dari toksisitas AMES, Inhibitor hERG, hepatotoksitas, toksisitas pada *Tetrahymena pyriformis* dan toksisitas minnow.

## Hasil dan Pembahasan

Metode *in silico molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara dua molekul yang ditambatkan sehingga menghasilkan model yang berikatan. Penambatan molekuler dapat memprediksi model interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan makromolekul (protein) di area pengikatan yang stabil. Interaksi tersebut akan menunjukkan seberapa besar afinitas ditunjukkan oleh energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) (Hendriani *et al.*, 2017; Iheagwam *et al.*, 2019; Makatita *et al.*, 2020). Keberhasilan dari hasil penambatan dianalisis berdasarkan RMSD validasi *docking*, *Gibbs Binding Energi* ( $\Delta G$ ), dan Konstanta inhibisi (IC).

### Validasi Metode

Validasi metode dilakukan untuk memeriksa efisiensi metode penambatan dengan membandingkan ligan *co-crystal* dan ligan *redocking*. Validasi dilakukan dengan *re-docking native ligand* dengan protein reseptor yang sebelumnya telah di preparasi. Validasi metode penambatan dilakukan untuk menghitung nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD digunakan sebagai tolak ukur *pose* atau kemiripan koordinat antar dua atom (Zubair *et al.*, 2020). Metode penambatan dikatakan valid jika nilai RMSD kurang dari 2 Å karena semakin kecil nilai

RMSD maka semakin dekat pula posisi ligan alami hasil penambatan dengan ligan alami hasil kristalografi (Yanuar, 2012; Muttaqin, 2019). Berdasarkan hasil *redocking* didapatkan nilai RMSD 0,456 Å pada rantai L yang menandakan bahwa metode penambatan yang digunakan valid sehingga proses penambatan senyawa uji berupa senyawa metabolit sekunder putri malu dengan xantin oksidase dapat dilakukan.



**Gambar 1** *Overlapping* antara ligan *co-crystal* (putih) dan hasil *redocking* (merah muda) dengan nilai RMSD 0,456 Å.

### Energi Ikatan Bebas dan Konstanta Inhibisi

Hasil penambatan yaitu berupa nilai energi ikatan bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) dari interaksi senyawa metabolit sekunder yang diuji dengan sisi aktif enzim xantin oksidase. *Binding energy Gibbs* ( $\Delta G$ ) menunjukkan kekuatan suatu ikatan ligan-reseptor (afinitas). Nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) terendah (nilainya semakin negatif) menunjukkan tingkat kestabilan ikatan reseptor dengan ligan yang baik sehingga terbentuk ikatan yang semakin kuat dengann aktivitas penghambatannya maksimal. Nilai  $\Delta G$  yang rendah (minus) juga mencerminkan kestabilan interaksi ligan–reseptor. Kestabilan interaksi yang terbentuk sebanding dengan kemampuan senyawa untuk membentuk ikatan kimia yang kuat. Sedangkan  $K_i$  berperan penting dalam evaluasi penambatan molekuler karena menentukan seberapa kuat ikatan protein-ligan hingga menghasilkan aktivitas penghambatan. Semakin kecil nilai  $K_i$  maka semakin kuat kekuatan interaksi antara senyawa uji dan enzim (Abdillah *et al.*, 2017; Muttaqin, 2019).

Dapat dilihat pada Tabel I menunjukkan hasil penambatan dari *ligand native* Gun503 yaitu nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) sebesar -9,10 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) sebesar 213,74 nM. Nilai  $\Delta G$  dari penambatan dengan senyawa pembanding Allopurinol yaitu sebesar -7,59 kcal/mol dengan nilai  $K_i$  sebesar 2.730 nM.

Berdasarkan nilai *energy binding* atau energi ikatan bebas pada Tabel I, senyawa uji dengan nilai  $\Delta G$  paling besar yaitu senyawa pinitol sebesar -5,68 kcal/mol. Sedangkan beberapa senyawa uji metabolit sekunder dari putri malu yang memiliki nilai terendah dengan hasil terbaik berturut-turut yaitu hernancorizin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -10,12 kcal/mol, crocetin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -8,53 kcal/mol, luteolin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -8,48 kcal/mol, diplotasin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -8,35 kcal/mol, quersetin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -8,20 kcal/mol, dan mimopudin dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -8,05 kcal/mol. Sedangkan nilai  $K_i$  dari hernancorizin sebesar 38,20 nM, nilai  $K_i$  crocetin sebesar 554,61 nM, nilai  $K_i$  luteolin sebesar 609,62 nM, nilai  $K_i$  diplotasin sebesar 756,16 nM, nilai  $K_i$  quercetin sebesar 972,46 nM, dan nilai  $K_i$  mimopudin sebesar 1.250 nM. Dilihat dari data tersebut, enam senyawa uji dinilai potensial sebagai penghambat aktivitas xantin oksidase sehingga dapat mengurangi sekresi asam urat.

Pernyataan tersebut diperkuat dengan hasil penelitian terdahulu. Hernancorizin, luteolin, diplotasin, dan quersetin merupakan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam herba putri malu dan termasuk ke dalam golongan flavonoid. Berdasarkan beberapa penelitian terdahulu seperti penelitian yang dilakukan oleh Sumiwi et al., (2013), Muthiarani, (2015) dan Mohos et al.,

(2020), secara in vitro flavonoid terbukti dapat menghambat kerja xantin oksidase sehingga dapat mengurangi produksi asam urat. Kemudian senyawa uji crocetin merupakan senyawa metabolit sekunder yang termasuk ke dalam golongan triterpenoid. Berdasarkan penelitian terdahulu disebutkan bahwa senyawa golongan triterpenoid juga efektif dalam menghambat xantin oksidase secara in vitro (Xu et al., 2014). Sedangkan senyawa mimopudin merupakan senyawa metabolit sekunder yang hanya terdapat dalam herba putri malu dan termasuk ke dalam golongan alkaloid. Senyawa aktif alkaloid diketahui mampu menghambat aktivitas xantin oksidase dalam menguraikan xantin dan hipoxantin menjadi asam urat dan juga bersifat antiinflamasi yang bekerja pada peradangan terhadap kristal urat dengan menghambat kemotaksis sel radang (Wajdie et al., 2018).

Berdasarkan hasil diatas hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin, dan mimopudin merupakan senyawa potensial sebagai inhibitor xantin oksidase. Sebelumnya, belum terdapat penelitian terdahulu pada senyawa-senyawa tersebut yang menunjukkan hasil yang samadalam penambatan molekuler antara senyawa metabolit sekunder putri malu terhadap protein ID: 3NVW sehingga sulit dalam mencari literatur pendukung hasil penelitian ini.

**Tabel I.** Nilai energi ikatan bebas dan konstanta inhibisi dari penambatan molekuler pada protein ID: 3NVW

No	Senyawa	Energi ikatan bebas (kcal/mol)	Konstanta inhibisi (nM)
1	Gun503	-9,10	213,74
2	Allopurinol	-7,59	2.730
3	<i>Hernancorizin</i>	-10,12	38,20
4	<i>Crocetin</i>	-8,53	554,61
5	<i>Luteolin</i>	-8,48	609,62
6	<i>Diplotasin</i>	-8,35	756,16
7	<i>Quercetin</i>	-8,20	972,46
8	<i>Mimopudine</i>	-8,05	1.250
9	<i>Thiamine</i>	-7,93	1.540
10	<i>Mimosine</i>	-7,78	1.970
11	<i>4-Hydroxycinnamic acid</i>	-7,40	3.750
12	<i>Mimosinamine</i>	-7,26	4.770
13	<i>Mimosinic acid</i>	-7,12	6.080
14	<i>Norepinephrine</i>	-7,11	6.190
15	<i>Jasmonic acid</i>	-6,90	8.820
16	<i>Pinitol</i>	-5,68	69.040

### Interaksi Residu Asam Amino

Pengamatan interaksi residu asam amino antara senyawa uji dengan protein target bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi dan diduga berkontribusi dalam munculnya efek farmakologi. Ikatan antara asam amino protein dengan ligan juga mempengaruhi energi ikatan bebas antara protein

dan ligan. Adanya interaksi residu asam amino memungkinkan terjadi kontak antara reseptor xantin oksidase dengan ligan sehingga muncul aktivitas penghambatan. Interaksi ikatan tersebut berupa interaksi *Van der Waals*, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, dan halogen. Area pengikatan protein terhadap ligan disebut area

ikatan (*binding site*) yang akan berpengaruh konformasi serta fungsi dari protein. *Binding site* menunjukkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam pembentukan interaksi antara makromolekul dengan ligan. Oleh sebab itu perlu dilakukan analisis asam amino yang paling berperan dalam terbentuknya interaksi yang memunculkan efek farmakologis (Jannah, 2020; Sari *et al.*, 2020).

Ikatan hidrogen merupakan ikatan paling kuat di antara ikatan non-kovalen lainnya namun jika dibandingkan dengan ikatan ion atau ikatan kovalen merupakan ikatan yang lebih lemah. Oleh sebab itu, asam amino yang memiliki jenis ikatan hidrogen paling banyak dimungkinkan sebagai penyumbang terbesar dalam memunculkan aktivitas terbaik. Sehingga penting untuk menganalisis interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk. Selain itu, jarak ikatan hidrogen yang terbentuk juga dapat menjadi parameter kekuatan interaksi antara reseptor dengan ligan. Ikatan hidrogen berfungsi untuk menstabilkan interaksi antara reseptor dengan ligan. Ikatan hidrogen dikatakan stabil dan kuat apabila jarak ikatannya  $< 2.7 \text{ \AA}$  (Chairunnisa & Runadi, 2016). Interaksi non-kovalen yaitu interaksi antar atom yang tidak terikat secara kovalen satu sama lain merupakan interaksi molekuler yang umumnya terjadi di dalam tubuh. Salah satu ikatan non-kovalen yang banyak terjadi dalam sistem biologis seperti protein dan asam nukleat yaitu ikatan hidrogen (Siswandono, 2000).

Asam amino yang berperan dalam penambatan antara senyawa perbandingan Allopurinol dengan xantin oksidase dijadikan parameter dalam mengukur kemiripan residu asam amino yang berikatan (*binding site similarity* (BSS)) dari hasil penambatan antara senyawa perbandingan dan senyawa uji yang digunakan untuk mengukur kemampuan senyawa uji sebagai inhibitor xantin oksidase (Fakhruri *et al.*, 2021).

Pada Tabel 2 dapat dilihat residu asam amino yang berperan dalam interaksi ikatan hidrogen pada protein target ID: 3NVW. Dari data asam amino pembentuk ikatan hidrogen tersebut, dapat dilihat asam amino yang berperan dalam terbentuknya interaksi ikatan hidrogen pada senyawa uji yang ditandai dengan jumlah kemunculan asam amino paling sering maupun jarak ikatan paling kecil. Senyawa perbandingan allopurinol membentuk 4 ikatan hidrogen yaitu Glu 802, Ala I079, Ser I008 dan Thr I010 dengan jarak ikatan secara berturut-turut  $1,73 \text{ \AA}$ ,  $2,65 \text{ \AA}$ ,  $2,84 \text{ \AA}$ ,  $2,14 \text{ \AA}$ . Ikatan hidrogen yang terbentuk dari penambatan residu

asam amino pada sisi aktif enzim dengan senyawa perbandingan Allopurinol membentuk ikatan yang stabil dan kuat sehingga dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase. Menurut penelitian yang dilakukan Fakhruri *et al.*, (2021) disebutkan allopurinol membentuk 3 ikatan hidrogen yaitu Arg 880, Thr I010, dan Glu 802. Sedangkan menurut Pan *et al.*, (2021), residu yang paling penting untuk pengikatan allopurinol yaitu Arg880, ThrI010, Phe 914, Glu 802, Glu I201, Phe I009 dan Ala I078.

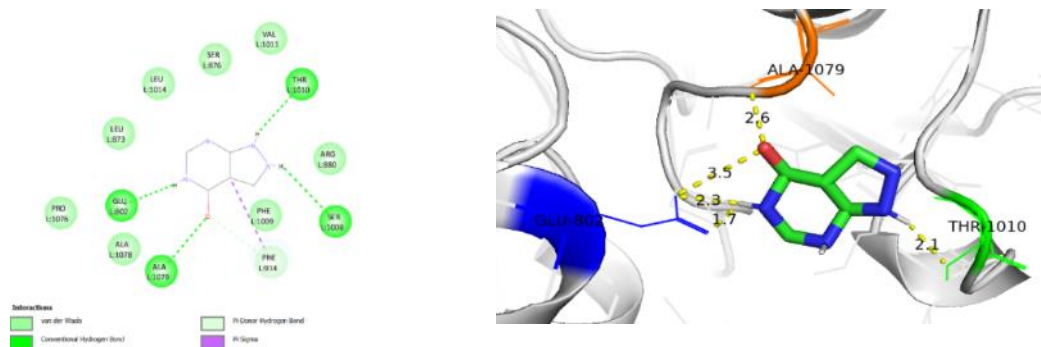
Ikatan antara ligan dan protein target dapat dilihat pada Tabel 2 Interaksi ligan-protein menunjukkan senyawa uji hernancorizin membentuk ikatan dengan 3 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Glu 802 ( $1,88 \text{ \AA}$ ), Thr I010 ( $1,83 \text{ \AA}$ ) dan Ala I079 ( $2,19 \text{ \AA}$ ). Senyawa uji luteolin juga membentuk 3 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Glu 802 ( $2,03 \text{ \AA}$ ), Ser I008 ( $3,00 \text{ \AA}$ ), Thr I010 ( $2,16 \text{ \AA}$ ). Sedangkan senyawa uji mimopudin membentuk ikatan dengan 2 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Thr I010 ( $2,44 \text{ \AA}$ ) dan Glu 802 ( $1,79 \text{ \AA}$ ). Senyawa uji crocetin membentuk ikatan dengan 2 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Ser I080 ( $2,83 \text{ \AA}$ ), Thr I010 ( $1,75 \text{ \AA}$ ). Senyawa uji diplotasin membentuk ikatan dengan 1 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Thr I010 ( $2,37 \text{ \AA}$ ). Senyawa uji quercetin membentuk ikatan dengan 1 asam amino yang sama dengan Allopurinol yaitu Thr I010 ( $1,98 \text{ \AA}$ ).

Berdasarkan ikatan hidrogen yang terbentuk selaras dengan energi ikatan bebas terendah, senyawa uji hernancorizin memiliki 8 ikatan hidrogen yang mana ikatan tersebut lebih banyak dibandingkan ikatan hidrogen yang terbentuk dari Allopurinol sehingga hernancorizin berpotensi kuat sebagai penghambat enzim xantin oksidase.

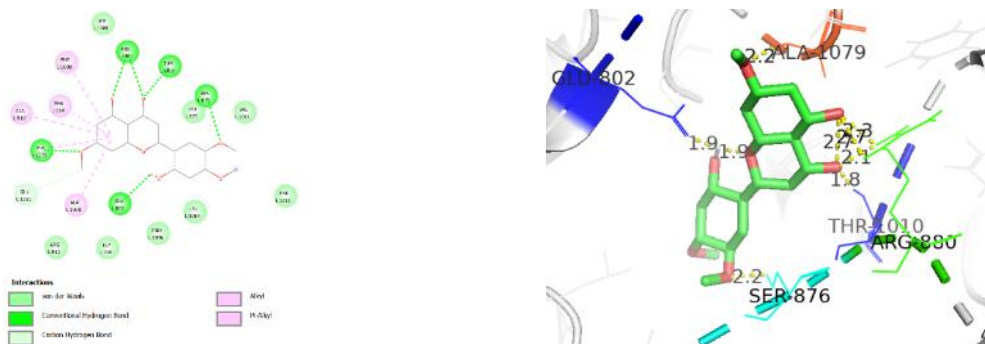
Hasil dari penambatan kemudian divisualisasikan 2-Dimensi menggunakan aplikasi Discovery Studio dan divisualisasikan 3-Dimensi menggunakan PyMOL yang akan menunjukkan bentuk ikatan dari suatu senyawa dengan reseptornya. Selain untuk melihat ikatan, visualisasi secara 2D dan 3D juga dapat digunakan untuk melihat jarak ikatan dari senyawa uji dengan asam amino. Native ligan, senyawa perbandingan Allopurinol serta enam senyawa uji yaitu hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin, dan mimopudin membentuk konformasi terbaik pada sisi aktif protein ID: 3NVW. Konformasi senyawa uji yang terikat pada sisi aktif tersebut yang menyebabkan terbentuknya aktivitas biologis penghambatan xantine oksidase.

**Tabel 2** Data interaksi residu asam amino pembentuk ikatan hidrogen

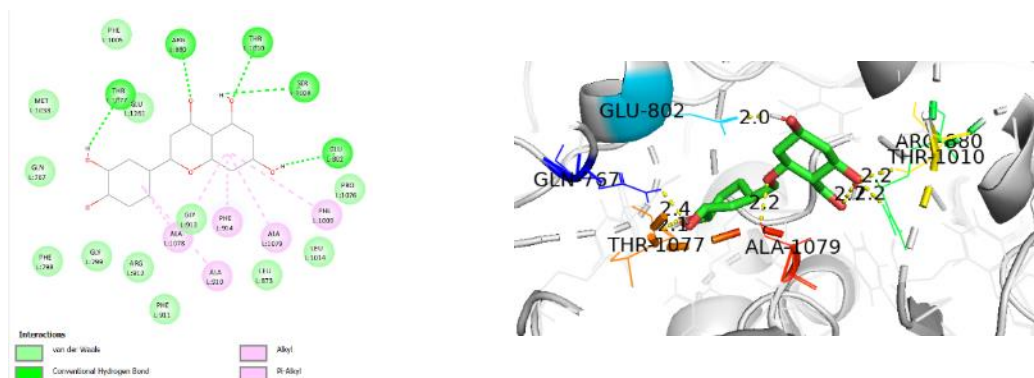
Senyawa	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ikatan Karbon Hidrogen	Jumlah
Gun503	THR 1010 (1,97 Å), ARG 880 (3,02 Å), ARG 880 (2,17 Å), GLU 802(2,24 Å), GLU 802 (2,07 Å), GLU 802 (1,69 Å)	PHE 1009 (3,42 Å)	7
Allopurinol	GLU 802 (1,73 Å), ALA 1079 (2,65 Å), SER 1008 (2,84 Å), THR 1010 (2,14 Å)		4
Hernancorizin	SER 876 (2,19 Å), GLU 802 (1,88 Å), THR 1010 (1,83 Å), ARG 880 (3,02 Å), ARG 880 (2,68 Å), ARG 880 (2,11 Å), ALA 1079 (2,19 Å)	GLU 1261 (3,26 Å)	8
Crocetin	SER 1080 (2,83 Å), THR 1010 (1,75 Å), VAL 1011 (2,16 Å)		3
Luteolin	THR 1077 (2,14 Å), GLU 802 (2,03 Å), SER 1008 (3,00 Å), ARG 880 (2,46 Å), ARG 880 (2,28 Å), THR 1010 (2,16 Å)		6
Diplotasin	GLU 1261 (2,28 Å), THR 1010 (2,37 Å), VAL 1011 (1,84 Å)		3
Quercetin	GLU 1261 (2,43 Å), GLU 1261 (2,01 Å), SER 876 (2,05 Å), THR 1010 (1,98 Å)		4
Mimopudine	VAL 1011 (1,98 Å), THR 1010 (2,44 Å), SER 876 (2,79 Å), GLU 802 (1,91 Å), GLU 802 (1,79 Å), GLU 1261 (2,04 Å), GLU 1261 (1,84 Å), GLU 1261 (1,59 Å)	GLU 802 (3,28 Å)	9



**Gambar 2** (a) Hasil interaksi 2D senyawa pembanding Allopurinol menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa pembanding Allopurinol menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.



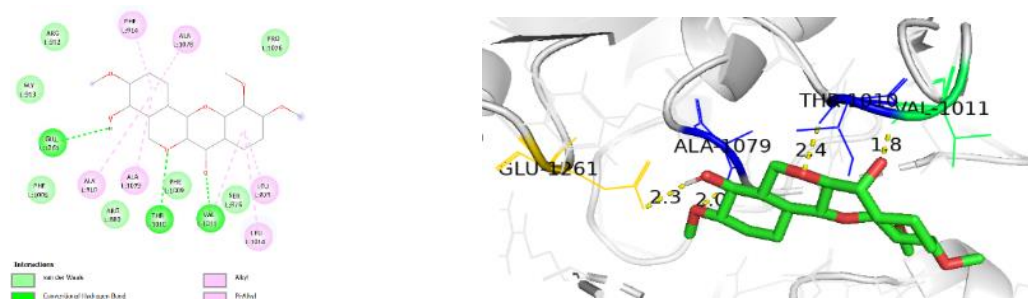
**Gambar 3** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji hernancorizin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji hernancorizin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.



**Gambar 4** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji luteolin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji luteolin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.



**Gambar 5** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji crocetin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji crocetin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.

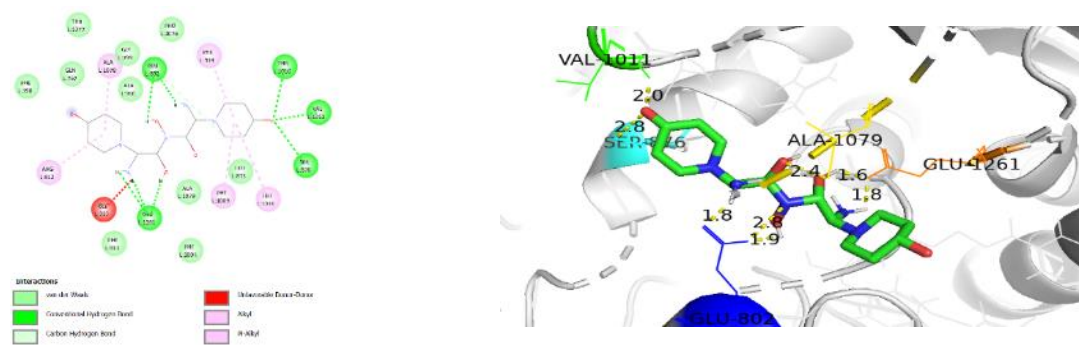


**Gambar 6** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji diplotasin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji crocetin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.



**Gambar 7** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji quersetin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji crocetin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.





**Gambar 8** (a) Hasil interaksi 2D senyawa uji mimopudin menggunakan Discovery Studio dan (b) visualisasi 3D senyawa uji crocetin menggunakan PyMOL pada sisi aktif protein ID: 3NVW.

### Prediksi ADMET

Proses dalam penemuan obat baru tidak hanya melihat kekuatan ikatan ligan pada protein target, namun juga dievaluasi dari segi farmakokinetik dan toksisitas untuk menentukan tingkat efektifitas dan keberhasilan terapeutiknya. Tujuan utama dari *in-silico* ADMET adalah untuk memprediksi sifat dan perilaku dari senyawa pada tubuh dengan menyatukan semua proses kinetik dalam satu model dan mengukur prediksi toksisitasnya. Situs pkCSM digunakan dan merupakan situs yang menyajikan prediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) pada senyawa kimia baru dengan tingkat akurasi yang tinggi (Krihariyani et al., 2019).

Sel CaCO<sub>2</sub> (Human colon adenocarcinoma) merupakan cell monolayer permeability dalam eksperimental uji *in vitro* biasanya digunakan untuk memprediksi penyerapan suatu obat yang diberikan melalui oral. Berdasarkan prediksi menggunakan pkCSM, permeabilitas suatu senyawa pada sel CaCO<sub>2</sub> dikatakan tinggi bila nilainya >0,90 log Papp in 10-6 cm/s (Pires et al., 2015). Senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin, dan mimopudin diprediksi memiliki permeabilitas pada CaCO<sub>2</sub> yang rendah sehingga diprediksi kemampuan untuk menembus membran sel usus tidak maksimal dan dapat menyebabkan dosis terapeutik sedikit berkurang.

**Tabel 3** Hasil prediksi ADMET

ADMET	Parameter	Senyawa Uji					
		Hernancorizin	Crocetin	Luteolin	Diplotasin	Quercetin	Mimopudine
Absorpsi	Permeabilitas pada CaCO <sub>2</sub>	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
	Absorpsi pada usus manusia	Baik	Baik	Baik	Baik	Baik	Buruk
Distribusi	<i>VDss (human)</i>	Rendah	Rendah	Rendah	Tinggi	Rendah	Rendah
	<i>BBB permeability</i>	Buruk	Buruk	Buruk	Bagus	Buruk	Buruk
	<i>CNS permeability</i>	Buruk	Buruk	Buruk	Buruk	Buruk	Buruk
Metabolisme	CYP2D6 substrat	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	CYP3A4 substrat	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	CYP1A2 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	CYP2C19 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	CYP2C9 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	CYP2D6 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Ekskresi	<i>Total Clearance</i>	1,391	1,73	1,234	1,292	1,266	0,698
	<i>Renal OCT2 substrat</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Toksistas	<i>AMES toxicity</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	<i>Max. tolerated dose (human)</i>	0,135	0,287	1,059	0,57	1,742	1,077
	<i>hERG I inhibitor</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	<i>hERG II inhibitor</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	<i>Hepatotoxicity</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	<i>T.Pyiformis toxicity</i>	Toksik	Toksik	Toksik	Toksik	Toksik	Toksik
	<i>Minnow toxicity</i>	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah

Absorpsi pada usus manusia atau *Human Intestinal Absorption* (HIA) merupakan presentase atau jumlah obat yang dapat terabsorpsi pada usus manusia. HIA dianggap sebagai salah satu komponen penting yang mempengaruhi bioavailabilitas (Yan *et al.*, 2008). Kemampuan senyawa diabsorpsi buruk jika presentase HIA <30% (Pires *et al.*, 2015). Selain senyawa mimopudine, senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, dan quersetin diprediksi memiliki persentase absorpsi yang bagus, artinya seluruh senyawa dapat diserap baik oleh usus manusia. Berdasarkan dua parameter tersebut, Senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, dan quersetin diprediksi dapat diabsorpsi dengan baik meskipun kemampuan untuk menembus membran sel usus tidak maksimal.

Volume distribusi manusia pada keadaan tunak atau *the steady state volume of distribution* (VD<sub>ss</sub>) menunjukkan volume distribusi dalam keadaan tunak (seberapa banyak obat terdistribusi dalam jaringan dibandingkan dalam plasma). Semakin tinggi nilai volume distribusi maka semakin banyak obat yang terdistribusi di jaringan dibanding pada plasma (Krihariyani *et al.*, 2019). Senyawa uji diplotasin diprediksi memiliki VD<sub>ss</sub> tinggi yang menunjukkan senyawa dapat didistribusikan dengan baik dan sebanding konsentrasinya didalam jaringan maupun dalam plasma. Nilai VD<sub>ss</sub> yang tinggi juga menunjukkan kandungan senyawa tersebut lebih besar terdistribusi dalam jaringan dibandingkan dalam plasma. Senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, quersetin, dan mimopudin diprediksi memiliki nilai VD<sub>ss</sub> yang rendah sehingga menandakan konsentrasi obat lebih rendah terdistribusi dalam jaringan dibandingkan dalam plasma (Pires *et al.*, 2015).

*Blood Brain Barrier* (BBB) atau sawar darah otak merupakan sistem pelindung yang terdiri dari sel-sel endotel rapat untuk menyaring zat-zat tertentu masuk dari darah ke dalam otak. BBB juga dapat digunakan sebagai parameter membantu mengurangi efek toksik dan efek samping atau meningkatkan khasiat obat farmakologis suatu obat yang didesain targetnya ke dalam otak (Krihariyani *et al.*, 2019). Senyawa diplotasin diprediksi memiliki kemampuan sawar darah otak yang bagus artinya senyawa ini dapat terdistribusi melewati membran sawar darah otak dan dapat menjadi salah satu kandidat yang ditargetkan pengobatannya pada otak. Sedangkan lima senyawa lainnya diprediksi memiliki sawar darah otak yang buruk artinya diprediksi tidak

terdistribusi baik ke dalam sawar darah otak sehingga tidak potensial sebagai kandidat obat dengan target ke otak.

Sistem Saraf Pusat (SSP) atau *Central Nervous System* (CNS). Permeabilitas SSP yaitu kemampuan obat untuk dapat menembus SSP juga penting dalam penilaian obat yang ditargetkan pada SSP (Pires *et al.*, 2015). Senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin dan mimopudin diprediksi memiliki kemampuan untuk menembus SSP yang buruk sehingga tidak potensial sebagai kandidat obat dengan target ke SSP.

Metabolisme bertujuan untuk membuat obat menjadi semakin polar sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui proses reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis dan lain-lain. Metabolisme diprediksi dengan melihat dari aktivitas senyawa terhadap sitokrom (CYP) dimana beberapa sitokrom yang dilihat yaitu CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 baik sebagai substrat maupun inhibitor dari beberapa enzim tersebut. Senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin dan mimopudin tidak berperan sebagai substrat CYP2D6 dan CYP3A4 maupun sebagai inhibitor CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. Berdasarkan prediksi metabolisme tersebut, semua senyawa uji tidak menghambat proses metabolisme yang dilakukan oleh sitokrom P450. Prediksi juga menunjukkan semua senyawa uji dapat dimetabolisme oleh sitokrom P450 dan mudah dikeluarkan.

*Clearance total* (CLTOT) merupakan kombinasi dari *renal clearance* (ekskresi melalui ginjal) dan *hepatic clearance* (metabolisme di hati dan empedu). Parameter ini penting untuk menentukan ukuran dosis agar dapat mencapai konsentrasi pada *steady-state* dan berkaitan dengan bioavailabilitas. *Organic Cation* (OCT2) *Transporter 2* merupakan media transportasi yang berperan penting pada ginjal dalam disposisi dan *clearance* obat-obatan dan senyawa endogen. Senyawa yang berperan sebagai substrat OCT2 apabila diberikan bersamaan dengan inhibitor OCT2 berpotensi menimbulkan interaksi sampingan (Krihariyani *et al.*, 2019). Nilai CLTOT dapat dilihat pada Tabel 3 yang menunjukkan prediksi nilai CLTOT dengan kecepatan ekskresi senyawa dengan satuan log ml/min/kg. Kemudian, diketahui bahwa semua senyawa uji tidak berpengaruh terhadap substrat OCT2 yang artinya senyawa tersebut diprediksi bukan substrat OCT2 sehingga meminimalkan

kemungkinan terjadi interaksi yang tidak diinginkan.

Pada prediksi toksisitas terdapat beberapa parameter toksisitas suatu senyawa yang akan dijadikan kandidat obat seperti uji AMES, uji hepatoksisitas, uji *T. Pyriformis*, uji *Minnow*, uji penghambatan hERG I & II dan dosis maksimal toleran terhadap manusia. Dapat dilihat pada Tabel 3, senyawa uji hernancorizin, crocetin, luteolin, diplotasin, quersetin dan mimopudin diprediksi tidak menimbulkan mutasi pada uji AMES dan tidak hepatotoksik. Ketiga senyawa uji tersebut cukup aman efeknya pada jantung, memiliki toksisitas terhadap protozoa, namun rendah toksisitas terhadap lingkungan dalam uji *Minnow Toxicity*.

Penelitian ini masih memiliki keterbatasan diantaranya senyawa uji yang terbatas hanya pada beberapa senyawa metabolit putri malu dan protein yang digunakan pada simulasi penambatan molekuler terbatas pada protein kristalisasi enzim XO yang berasal dari *Bos taurus*. Kemudian, perlu adanya analisis *molecular dynamic* yang bertujuan untuk mengukur kemampuan interaksi antara ligand dan asam amino secara spesifik.

## Simpulan dan Saran

Hasil penambatan terbaik pada tiga senyawa yang menunjukkan nilai energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) terkecil terhadap enzim XO dibandingkan dengan *native ligand* dan senyawa pembanding Allopurinol yaitu hernancorizin sebesar -10,12 kcal/mol, crocetin sebesar -8,53 kcal/mol, luteolin sebesar -8,48 kcal/mol, diplotasin sebesar -8,35kcal/mol, quersetin sebesar -8,20 kcal/mol, dan mimopudin sebesar -8,05 kcal/mol. Berdasarkan hasil tersebut senyawa hernancorizin merupakan senyawa uji yang paling potensial sebagai XO inhibitor. Residu asam amino pada protein reseptor yang berperan besar dalam terbentuknya ikatan hidrogen paling banyak diperoleh dari residu asam amino yaitu Glu 802, Arg 880, Glu 1261, Thr 1010.

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan untuk melakukan simulasi penambatan molekuler pada protein kristalisasi enzim xantin oksidase yang berasal dari manusia serta dapat dilakukan penelitian lebih lanjut baik dengan metode komputasi (*Molecular Dynamic simulation*) maupun laboratorium.

## Daftar Pustaka

Abdillah, M. N., Ilmah, N. R., & Mahardhika, A. B. (2017). Penambatan Molekuler

Senyawa Polifenolat Terhadap Enzim Reverse Transcriptase Sebagai Senyawa Antiretroviral (HIV-I). *JSTFI Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(1), 36–44.

- Chairunnisa, A., & Runadi, D. (2016). Aktivitas kalkon terhadap reseptor estrogen  $\beta$  (ER $\beta$ ) sebagai antikanker payudara secara in vitro dan in silico: review. *Farmaka*, 14(2), 1–15.
- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., & Berghe, D. Vanden. (1998). Structure–Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *Journal of Natural Products*, 61(1), 71–76. <https://doi.org/10.1021/np970237h>
- Duyu, T., Khanal, P., Khatib, N. A., & Patil, B. M. (2020). Mimosa pudica modulates neuroactive ligand-receptor interaction in parkinson's disease. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(3), 732–739. <https://doi.org/10.5530/ijper.54.3.124>
- Fachriyah, E., Ghifari, M. A., & Anam, K. (2018). Isolation, Identification, and Xanthine Oxidase Inhibition Activity of Alkaloid Compound from Peperomia pellucida. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 349(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/349/1/012017>
- Fakhruri, M., Rahmayanti, Y., & Isfanda. (2021). Potensi Fitokimia Citrus Aurantium (Hesperetin, Naringenin) Dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara in Silico. *Jurnal Health Sains*, 2(1), 79–89.
- Hendriani, R., Nursamsiar, N., & Tjitraresmi, A. (2017). IN VITRO AND IN SILICO EVALUATION OF XANTHINE OXIDASE INHIBITORY ACTIVITY OF QUERCETIN CONTAINED IN SONCHUS ARVENSIS LEAF EXTRACT. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 50–53. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10s2.19486>
- Islam, A., Kabir, M. S. H., Dash, R., Emran, T. Bin, Zia Uddin, M., Nesa, K., Uddin, M. M. N., & Ahsan, M. T. (2015). Virtual screening for potential COX-inhibiting constituents from Mimosa pudica. *Journal*

- of Applied Pharmaceutical Science*, 5(7), 71–75.  
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50712>
- Jannah, N. (2020). Study In Silico Of Hexsagamavunon-6 Analogue As An Anti-Helicobacter Pylori. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 03(02), 33–40.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. In *Kementrian kesehatan RI*.
- Krihariyani, D., Haryanto, E., Sasongkowati, R., & Woelansari, E. D. (2019). Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang ( *Caesalpinia sappan* L .) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta- Lactamase ( ESBL ). *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Surabaya*, 251–257.
- Kusumayanti, G. A. D., Wiardani, N. K., & Sugiani, P. P. S. (2014). DIET MENCEGAH DAN MENGATASI GANGGUAN ASAM URAT. *Jurnal Ilmu Gizi*, 5(1), 69–78.
- Makatita, F. A., Wardhani, R., & Nuraini. (2020). Riset in Silico Dalam Pengembangan Sains Di Bidang Pendidikan, Studi Kasus: Analisis Potensi Cendana Sebagai Agen Anti-Aging. *Jurnal ABDI*, 2(1), 33–39.
- Mena-Sánchez, G., Babio, N., Becerra-Tomás, N., Martínez-González, M., Díaz-López, A., Corella, D., Zomeño, M. D., Romaguera, D., Vioque, J., Alonso-Gómez, Á. M., Wärnberg, J., Martínez, J. A., Serra-Majem, L., Estruch, R., Bernal, R., Lapetra, J., Pintó, X., Tur, J. A., Lopez-Miranda, J., ... Salas-Salvadó, J. (2020). Association between dairy product consumption and hyperuricemia in an elderly population with metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.023>
- Mohos, V., Fliszár-Nyúl, E., & Poór, M. (2020). Inhibition of xanthine oxidase-catalyzed xanthine and 6-mercaptopurine oxidation by flavonoid aglycones and some of their conjugates. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9). <https://doi.org/10.3390/ijms21093256>
- Muthiarani, R. (2015). *UJI AKTIVITAS TABLET EKSTRAK PUTRI MALU (Mimosa pudica L.) TERHADAP PENGHAMBATAN PEMBENTUKAN ASAM URAT SECARA IN VITRO*. <http://repository.unpad.ac.id/frontdoor/index/index/docId/37994>
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121. <https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- Pal, Prosanta ; Datta, Supriya; Basnett, H., Mohanty, S. B., & Priya, J. (2015). Phytochemical Analysis of the Whole Plant of *Mimosa pudica* (Linn.). *United Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(1), 1–9.
- Pan, Y., Lu, Z., Li, C., Qi, R., Chang, H., Han, L., & Han, W. (2021). Molecular Dockings and Molecular Dynamics Simulations Reveal the Potency of Different Inhibitors against Xanthine Oxidase. *ACS Omega*, 6(17), 11639–11649. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00968>
- Parmar, F., Kushawaha, N., Highland, H., & George, L. B. (2015). In vitro antioxidant and anticancer activity of *Mimosa pudica* linn extract and L-Mimosine on lymphoma daudi cells. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(12), 100–104.
- Pires, D. E. V, Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Rahmawati, & Candra, A. (2015). PENGARUH PEMBERIAN SEDUHAN DAUN KELOR (MORINGA OLEIFERA LAMK) TERHADAP KADAR ASAM URAT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*). *Journal of Nutrition College*, 4, 593–598.
- Ranjan, R. K., Sathish Kumar, M., Seethalakshmi, I., & Rao, M. R. K. (2013). Phytochemical analysis of leaves and roots of *mimosa pudica* collected from Kalingavaram, Tamil Nadu. *Journal of Chemical and*

- Pharmaceutical Research*, 5(5), 53–55.
- Rathnamali, A. (2019). International Journal of Advanced Research and Review A REVIEW ON MIMOSA PUDICA PLANT. *International Journal of Advanced Research and Review*, 4(11), 20–27.
- S, R., I, F. B., J, S., N, S. K., K, R., & S, H. (2021). Mimosa pudica floral nanoparticles: a potent antibiotic resistance breaker. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 51(12), 1751–1758. <https://doi.org/10.1080/24701556.2020.1852429>
- Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). MOLECULAR DOCKING STUDY FLAVONOID COMPOUNDS FROM KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus B.) IN  $\alpha$ -GLUKOSIDASE RECEPTOR AS ANTIDIABETIC TYPE 2. *Jurnal Farmagazine*, VII(2), 54–60.
- Simarmata, Y. B. C., Saragih, A., & Bahri, S. (2012). Efek Hipourikemia Ekstrak Daun Sidaguri (Sida Rhombifolia L) Pada Mencit Jantan. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1(1), 21–28.
- Siswandono, S. B. (2000). Kimia medisinal. *Airlangga Univ. Press. Surabaya*, 1(2), 30–35.
- Sule, J. O. (2017). BIOCHEMICAL EFFECTS OF ETHANOL LEAF EXTRACT OF MIMOSA PUDICA IN THIOACETAMIDE-INDUCED HEPATIC AND NEPHROTIC INJURY IN RATS. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, October, 7–13.
- Sumiwi, S. A., Abdassah, M., & Wilar, G. (2013). *Pengembangan Ekstrak Herba Putri Malu Mimosa Pudica L. Sebagai Obat Herbal Terstandar Untuk Pengobatan Asam Urat*.
- Wahyu Widyaningsih, wahyu. (2011). Efek Ekstrak Etanol Herba Putri Malu (Mimosa Pudica, L) Sebagai Penurun Kadar Asam Urat Serum Mencit Jantan Galur Swiss. *Pharmasiana*, 1(1), 29–34.
- Wajdie, F., Kartika, R., & Saleh, C. (2018). Uji Aktivitas Antihiperurisemia Dari Ekstrak Etanol Daun Kluwih ( Artocarpus altilis ( Parkinson ) Fosberg ) Terhadap Mencit Jantan ( Mus musculus ). *Jurnal Atomik*, 03(2), 111–115.
- Xu, F., Zhao, X., Yang, L., Wang, X., & Zhao, J. (2014). A new cycloartane-type triterpenoid saponin xanthine oxidase inhibitor from Homonoia riparia Lour. *Molecules*, 19(9), 13422–13431. <https://doi.org/10.3390/molecules190913422>
- Yan, A., Wang, Z., & Cai, Z. (2008). Prediction of human intestinal absorption by GA feature selection and support vector machine regression. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(10), 1961–1976. <https://doi.org/10.3390/ijms9101961>
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekular: Praktek dan Aplikasi Pada Virtual Screening*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- Yukiko Nakamura, Asahi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Kurokawa, K., & Kanaya, S. (2021). *Mimosa pudica*. NARA INSTITUTE OF SCIENCE and TECHNOLOGY.
- Yunita, E. P., Fitriana, D. I., & Gunawan, A. (2018). Associations between Obesity, High Purine Consumptions, and Medications on Uric Acid Level with the Use of Allopurinol in Hyperuricemia Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.1.1>
- Zubair, M. S., Maulana, S., & Mukaddas, A. (2020). Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus Nigella Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 132–140. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14982>