

Uji *In-Silico* Aktivitas Antikanker Prostat Senyawa Turunan Flavonoid Biji Buah Anggur Merah (*Vitis vinifera*) terhadap Histon Lysin Demetilase (KDM4C)

Resty Imfyan Sofyan, Anggi Arumsari, Taufik Muhammad Fakhri.

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: restyimfyanisofyan@gmail.com, anggiarumsari@yahoo.com, tautikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Cancer is one of the leading causes of death in the world. Cancer is a disease caused by abnormal cells of body tissue that grow and develop quickly and uncontrollably. One receptor that can be used as a target in prostate cancer is the enzyme histone lysine demethylase (KDM4C). Red grape seeds (*Vitis vinifera*) contain flavonoid derivatives namely propelargonidin, procyanidin and prodelphinidin which are known to be potential as anticancer. cancer that can be prevented by red grape seeds is prostate cancer. This study aims to determine the anticancer activity of prostate in red grape seeds (*Vitis vinifera*) against histone lysine demethylase (KDM4C) as a prostate cancer receptor. The test is carried out using the In-silico test. Anticancer activity of the prostate can be seen from the results of docking between compounds and receptors. The parameters observed were bond energy (ΔG), constant inhibition (K_i) and the best amino acid residue bond between propelargonidin, procyanidin and prodelphinidin compounds. The results showed that Propelargonidin compound had the best binding energy value (ΔG), inhibition constant (K_i) and amino acid residue with the lowest binding energy value (ΔG) of -7.78 kcal / mol, the smallest value of inhibition constant (K_i) 1, 99 μ M and the least amino acid residue bonds compared with procyanidin and prodelphinidin compounds.

Keywords: Prostate Anticancer, Histon Lysine Demethylase (KDM4C), Red Grape Seed (*Vitis vinifera*), In-silico.

ABSTRAK: Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia, Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh sel abnormal jaringan tubuh yang tumbuh dan berkembang dengan cepat serta tak terkendali. Salah satu reseptor yang dapat digunakan sebagai target pada kanker prostat adalah enzim histon lisin demetilase (KDM4C). Biji buah anggur merah (*Vitis vinifera*) mengandung senyawa turunan flavonoid yaitu propelargonidin, procyanidin dan prodelphinidin yang dikenal berpotensi sebagai antikanker. kanker yang dapat dicegah oleh biji buah anggur merah adalah kanker prostat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikanker prostat pada biji buah anggur merah (*Vitis vinifera*) terhadap histon lisin demetilase (KDM4C) sebagai reseptor kanker prostat. Pengujian dilakukan menggunakan uji In-silico. Aktivitas antikanker prostat dilihat dari hasil docking antara senyawa dengan reseptor. Parameter yang diamati adalah energi ikatan (ΔG), konstanta inhibisi (K_i) dan ikatan residu asam amino terbaik antara senyawa propelargonidin, procyanidin dan prodelphinidin. Hasil penelitian menunjukkan senyawa Propelargonidin memiliki nilai energi ikatan (ΔG), konstanta inhibisi (K_i) dan residu asam amino terbaik dengan nilai energi ikatan (ΔG) terkecil -7,78 kcal/mol, nilai konstanta inhibisi (K_i) terkecil 1,99 μ M dan ikatan residu asam amino yang paling sedikit dibandingkan dengan senyawa procyanidin dan prodelphinidin.

Kata Kunci: Antikanker Prostat, Histon Lysin Demetilase (KDM4C), Biji Buah Anggur Merah (*Vitis vinifera*), In-silico

1 PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang disebabkan oleh sel abnormal jaringan tubuh yang tumbuh dan berkembang dengan cepat serta tak terkendali,

menekan jaringan tubuh sehingga mempengaruhi organ tubuh. (Iarc., 2012). Berbagai jenis kanker salah satunya adalah kanker Prostat. Kanker prostat adalah pertumbuhan abnormal sel jaringan prostat, ketika sel – sel di dalam kelenjar prostat

mulai tumbuh dan berkembang tidak terkontrol (PB Basuki., 2011).

Salah satu reseptor yang dapat digunakan sebagai target pada kanker prostat adalah enzim histone lysine demethylase (KDM4C), yang merupakan enzim pengatur epigenetik yang mempertahankan struktur kromatin. Beberapa data menunjukkan KDM4C itu banyak diekspresikan dalam berbagai jenis kanker prostat. Studi juga menunjukkan bahwa menghambat KDM4C aktivitas dapat menyebabkan kematian sel kanker karena perannya sebagai regulator potensi kanker (Labbé et al., 2014).

Beberapa strategi dilakukan pada penemuan obat-obat antikanker baru, diantaranya adalah pencarian senyawa aktif yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker secara spesifik, isolasi senyawa aktif dari bahan alam, dan sintesis senyawa organik yang memiliki aktivitas antikanker. Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antikanker berasal dari berbagai golongan diantaranya, golongan flavonoid. Polifenol dan turunannya merupakan senyawa yang termasuk kedalam golongan flavonoid, dan dianggap sebagai kandidat obat baru dalam kapasitasnya sebagai antitumor, antivakterial dan antiinflamatory. Senyawa flavonoid itu sendiri terkandung pada biji buah anggur merah (Oktaviani et al., 2019).

Biji buah anggur dikenal berpotensi sebagai antikanker, kanker yang dapat dicegah oleh anggur merah adalah kanker prostat. Dalam anggur merah, senyawa fenolik dan proanthocyanidins terutama terletak di biji. Proanthocyanin adalah pigmen penting untuk stabilitas warna anggur merah dan diketahui terbentuk setelah berry dihancurkan, selama proses vifikasi dan penuaan anggur. Biji anggur kaya akan sumber senyawa fenolik monomer, seperti katekin, epicatechin, dan epicatechin-3-O-gallate (Zhu et al., 2015).

Penelitian ini dimaksudkan untuk menguji aktivitas antikanker biji buah anggur merah terhadap reseptor histon lysine demethylase pada kanker prostat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan secara ilmiah khasiat dari biji anggur merah sebagai obat antikanker prostat sehingga dapat menunjang pemanfaatan tanaman sebagai salah satu alternatif pengobatan tradisional.

Berdasarkan latar belakang di atas dapat

ditarik rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu apakah kandungan polifenol pada biji buah anggur merah (*Vitis vinifera*) memiliki aktivitas antikanker prostat. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan tiga senyawa ter Procyanidin hadap enzim (KDM) secara in-silico.

Adapun manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai khasiat biji buah anggur merah (*Vitis vinifera*) berpotensi sebagai antikanker prostat dan dapat dimanfaatkan sebagai penunjang pengobatan antikanker prostat.

2 LANDASAN TEORI

Kanker Prostat adalah penyakit keganasan sistem urogenital yang merupakan salah satu penyebab terbanyak kematian pada pria. Penyakit ini hanya terdapat pada pria karena pada wanita tidak memiliki kelenjar prostat (Xu Y, dkk., 2012).

Penyebab kanker prostat masih belum diketahui dengan pasti, tetapi terdapat faktor – faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian penyebab kanker prostat. Faktor risiko kanker prostat meliputi antara lain usia, ras, diet dan gaya hidup, rokok, geografi, obesitas, penyakit menular seksual dan riwayat keluarga. (De jong, 2010).

Target untuk agen antikanker baru adalah histone lysine enzim demethylase (KDM4C), yang merupakan enzim pengatur epigenetik yang mempertahankan struktur kromatin. Beberapa data menunjukkan KDM4C itu sangat diekspresikan dalam berbagai jenis kanker, yaitu kanker prostat. Studi juga menunjukkan bahwa menghambat KDM4C aktivitas dapat menyebabkan kematian sel kanker karena perannya sebagai regulator potensi kanker (Li Y, et al, 2012).

Senyawa utama yang terdapat dalam anggur adalah flavonoid, diantaranya proanthocyanidins, anthocyanin dan flavonol. Flavonol ditemukan dalam kulit anggur sebagai glikosida dari kaempferol, quercetin, myricetin dan isorhamnetin. Sedangkan biji anggur mengandung flavan-3-OLS termasuk (+) katekin, (-) epikatekin (EC), (-) epikatekin-3-O-gallate, baik sebagai monomer maupun polimer proanthocyanidins. Kulit anggur memiliki konsentrasi flavan-3-ol (monomer proanthocyanidins yang mengandung (-) epigallocatechin) lebih rendah jika dibandingkan dengan biji anggur. (Perumalla dan Hettiarachchy, 2011)

In-silico dapat diterjemahkan sebagai metode untuk mengupayakan pendekatan kondisi nyata ke dalam simulasi berbasis komputer menggunakan program aplikasi atau software tertentu (Suhara, 2012) Studi in-silico pada umumnya lebih dipilih dibandingkan dengan metode lain seperti in-vivo dan in-vitro untuk membantu memprediksi serta memberikan hipotesisn tentang aktivitas suatu senyawa atau ligan karena proses dari keduanya terkadang sulit menjelaskan secara sederhana terjadi mekanisme ligan dan target serta membutuhkan waktu yang lebih panjang dan biaya yang tidak murah (Hardjono, 2013; dan Spanagel, 2013).

3 METODOLOGI PENELITIAN

Telah dilakukan studi in-silico antara Histon Lisin Demetilase (KDM4C) dan senyawa golongan polifenol yaitu Procyanidin, Prodelphinidin, dan Propelargonidin. Senyawa yang akan digunakan pada percobaan digambar dalam bentuk 2D dan 3D menggunakan software ChemBioDraw versi 16.0 dan software Chembio3D Ultra versi 16.0.

selanjutnya dilakukan optimasi geometri senyawa polifenol menggunakan software GaussView 5.0.8 dan software Gaussian 09 dengan metode DFT basis set 3-21G.

Pengunduhan makromolekul KDM4C sebagai reseptor uji yang dibutuhkan pada proses docking yang dapat diunduh melalui website Protein Data Bank (www.rcsb.org), dengan kode PDB 5FJK. selanjutnya, dilakukan penghapusan molekul air, kemudian dipisahkan preparasi pada ligan alami dan protein. Kemungkinan dilakukan preparasi meliputi penambahan atom hidrogen, penambahan muatan parsial.

Selanjutnya dilakukan validasi metode docking reseptor uji yaitu KMD4C, menggunakan software MGLTools versi 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2.

Setelah divalidasi, dilakukan simulasi docking antara KDM4C dengan senyawa polifenol menggunakan software MGLTools versi 1.5.6 dan software AutoDock Tools versi 4.2.

selanjutnya analisis hasil docking menggunakan software BIOVIA Discovery Studio Visualizer versi 2019.

Hasil prediksi toksisitas dilakukan menggunakan software Toxtree versi 3.1.0, dengan menggunakan 3 parameter Cramer Rules, Kroes TTC decision tree dan Benigni/Bossa rulebase.

4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penentuan Parameter Sifat Fisiko Kimia

1. Koefisien Partisi (ClogP)

Koefisien partisi berguna dalam memperkirakan distribusi obat dalam tubuh. Obat yang bersifat hidrofobik dengan koefisien partisi tinggi akan didistribusikan ke kompartemen hidrofobik seperti lipid bilayer pada sel, sementara obat hidrofilik dengan koefisien partisi rendah ditemukan dalam kompartemen hidrofilik seperti serum darah.

Tabel 1. Nilai ClogP

Berdasarkan **Tabel IV.1.** Nilai ClogP yang dihasilkan, dapat dilihat bahwa senyawa prodelphinidin memiliki nilai koefisien partisi yang menunjukkan lipofilitas paling baik diantara 2 yang lainnya karena memiliki sifat hidrofob dengan nilai koefisien partisinya paling kecil dan memenuhi nilai batas ketentuan dari nilai koefisien partisi seharusnya.

2. Nilai (CMR)

Tabel 2. Nilai CMR

Berdasarkan **Tabel IV.2.** Nilai CMR, data hasil menunjukkan bahwa senyawa propelargonidin memiliki nilai CMR yang lebih kecil dibandingkan kedua senyawa lainnya. Sehingga menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki sifat hidrofobik yang dimana efek dari hidrofobik itu sendiri akan mempermudah senyawa untuk berikatan dengan reseptor.

3. Bobot Molekul senyawa

Berdasarkan ketentuan pada lipinsky rule of five yang menentukan bahwa bobot molekul yang baik yaitu yang kurang dari 500 dalton (Barret., 2018).

Tabel 3. Nilai Bobot Molekul

Berdasarkan **Tabel IV.3.** Nilai Bobot Molekul hasil data yang didapat ketiganya menunjukkan hasil yang baik. Tetapi dari ketiga senyawa tersebut, yang paling baik berdasarkan bobot molekulnya adalah senyawa propelargonidin, karena hasil yang ditunjukkan sangat rendah dibandingkan nilai bobot molekul sesuai persyaratan pada lipinsky rules of five, yang berarti menunjukkan bahwa bobot molekul propelargonidin ini lebih baik dibandingkan dua senyawa lainnya (Barret., 2018).

Optimasi Geometri

Optimasi dilakukan dengan menggunakan software Gauss View versi 5.0.8 dan Gaussian versi 09 dengan menggunakan metode Density Functional Theory (DFT) basis set 3-21G. Berdasarkan proses optimasi ini, didapatkan hasil berupa energi total terendah dan analisis homo lomo.

1. Penentuan Energi Total

Penentuan energi total dapat menunjukkan hasil konformasi paling stabil, hasil penentuan energi total terendah yang disebut paling stabil ditunjukkan oleh hasil nilai energi total paling kecil. Dimana energi total yang paling rendah

berarti menunjukkan nilai konformasi yang paling stabil.

Tabel 4. Nilai Energi Total

Berdasarkan **Tabel IV.4.** Nilai Energi Total data hasil energi total terendah pada tabel diatas menunjukkan bahwa senyawa prodelphidinin memiliki energi total dengan nilai terkecil yang menunjukkan bahwa senyawa prodelphinidin memiliki konformasi paling stabil dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya yaitu procyanidin dan propelargonidin memiliki nilai yang lebih besar sehingga konformasi yang dihasilkan pada kedua senyawa tersebut kurang stabil.

2. Analisis Homo Lomo

Tabel 5. Nilai Selisih Lumo-Homo

Nama Senyawa	Nilai Selisih Homo-Lumo
Propelargonidin	0.20767
Procyanidin	0.20862
Prodelphinidin	0.20678

Berdasarkan **Tabel IV.5.** Nilai Selisih Lumo-Homo menunjukkan bahwa senyawa prodelphinidin lebih baik karena memiliki nilai selisih yang lebih kecil dibandingkan kedua senyawa lainnya. Artinya bahwa senyawa prodelphinidin ini memiliki ikatan yang lebih stabil antara senyawa dengan yang digunakan.

Preparasi Struktur Makromolekul

Dilakukan pengunduhan makromolekul reseptor KDM4C dari database situs resmi yaitu www.rcsb.org (Protein Data Bank) dengan kode pdb 5FJK yang akan digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu pada proses validasi metode docking. Alasan digunakannya reseptor KDM4C karena reseptor KDM4C ini merupakan reseptor spesifik pada kanker prostat, sehingga diharapkan senyawa yang nantinya diuji dapat berikatan dengan reseptor untuk mengobati penyakit kanker prostat itu sendiri.

Setelah dilakukan pengunduhan reseptor tersebut, makromolekul tersebut dibuka dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio

Visualizer 2019. Tetapi pada saat diunduh dari database situs resmi www.rcsb.org (Protein Data Bank), makromolekul tersebut banyak mengandung molekul air sehingga perlu dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu proses docking dan. Selanjutnya dilakukan preparasi menggunakan software Autodock Tools versi 4.2 meliputi penambahan atom hydrogen, dimana penambahan atom hydrogen itu sendiri bertujuan untuk melengkapi hidrogen pada strukturnya karena pada saat makromolekul tersebut di download atom hidrogennya belum lengkap. Selanjutnya ditambahkan muatan parsial yang bertujuan untuk menetralkan muatan yang terkandung pada reseptor tersebut.

Validasi Metode Docking

Validasi dilakukan untuk mendapatkan aplikasi penambatan yang sesuai, melakukan pengamatan hasil nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) antara ligan dengan protein target. Nilai RMSD merupakan jarak yang ditimbulkan akibat interaksi antara ligan internal dengan protein target mulai nilai paling rendah hingga paling tinggi. Semakin kecil nilai RMSD dengan ketentuan spesifik nilai RMSD $<2 \text{ \AA}$, Nilai RMSD dipengaruhi juga oleh resolusi protein reseptor dan metode pemodelan reseptor yang digunakan. Validasi dilakukan pada binding site pocket ligan dengan 100 kali replikasi. Maka semakin baik aplikasi tersebut digunakan untuk penambatan (Muchtaridi et al., 2018)

Tabel 6. Hasil Validasi Metode Docking (Nilai

RMSD)

Gambar 1. Visualisasi Ligand Alami Sebelum Dan Sesudah Dilakukan Validasi

Berdasarkan **Tabel IV.6.** Hasil Validasi Metode Docking (Nilai RMSD) diatas, nilai RMSD yang didapat pada proses validasi penelitian ini adalah $0,64 \text{ \AA}$ dimana, nilai RMSD yang dihasilkan dibawah nilai ketentuan dari nilai RMSD yaitu $<2 \text{ angstrom}$. Berdasarkan hasil yang didapat dari hasil validasi ini yakni dapat dipastikan bahwa metode yang digunakan (valid) atau memenuhi syarat seharusnya, nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal. Dan juga diperoleh nilai binding energy sebesar $-6,63$ dimana nilai binding energy yang diperoleh kecil, sehingga ikatan antara ligan dan reseptornya semakin baik dan semakin stabil.

Berdasarkan **Gambar IV.1.** Visualisasi Ligand Alami Sebelum Dan Sesudah Dilakukan Validasi, dinyatakan bahwa validasi yang dilakukan mendapat hasil yang baik dan metode yang digunakan sudah valid. Dapat dilihat pada gambar visualisasi validasi bahwa jarak antara ligand alami dan ligand hasil docking yaitu $0,64 \text{ \AA}$, dan tidak lebih dari 2 angstrom .

Simulasi Docking Senyawa Uji

Docking merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Giriya et al. 2010). Dari proses docking akan diperoleh energi ikatan (ΔG) dan konstanti inhibisi (K_i) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor androgen. ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil.

Tabel 7. Hasil Docking Senyawa Uji

Berdasarkan **Tabel IV.7.** Hasil Docking Senyawa Uji, menunjukkan bahwa nilai energi ikatan yang paling baik diantara ketiga senyawa diatas adalah senyawa propelargonidin karena senyawa propelargonidin memiliki nilai energi ikatan yang paling kecil dengan nilai energi ikatan -7,78 kcal/mol, yang artinya bahwa ikatan senyawa dengan reseptor KDM4C ini memiliki ikatan yang semakin stabil dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya. Sedangkan jika dilihat dari data nilai konstanta inhibisi (KI) terlihat bahwa senyawa propelargonidin memiliki nilai konstanta inhibisi yang paling kecil dibandingkan senyawa procyanidin dan prodelphinidin, dengan nilai KI sebesar 1,99 μM yang artinya bahwa senyawa propelargonidin mempunyai ikatan yang semakin stabil dibandingkan dengan senyawa procyanidin dan prodelphinidin.

Analisis Hasil Docking

Hasil dari simulasi docking dianalisis dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019. Analisis data dari hasil docking ini untuk mengamati interaksi residu asam amino pada senyawa procyanidin, prodelphinidin dan propeargonidin dengan cara menampilkan visualisasi dari ketiga senyawa tersebut yang berikatan dengan reseptor KDM4C.

Gambar 2. Ikatan Residu Asam Amino Senyawa Procyanidin dengan Reseptor.

Tabel 8. Residu Asam Amino Senyawa

Procyanidin

Pada **Tabel IV.8.** Residu Asam Amino Senyawa Procyanidin, menunjukkan bahwa senyawa procyanidin ini berikatan dengan beberapa asam amino yaitu Lysin, Alanin, dan Asam aspartat. Asam amino yang berikatan dengan senyawa procyanidin ini memiliki berbagai macam interaksi yang menghasilkan ikatan hidrogen dan hidrofobik.

Gambar 4. Ikatan Residu Asam Amino Senyawa Prodelphinidin dengan Reseptor

Tabel 9. Residu Asam Amino Senyawa

Prodelphinidin

Berdasarkan **Tabel IV.9.** Residu Asam Amino Senyawa Prodelphinidin, menunjukkan bahwa senyawa prodelphinidin ini berikatan dengan beberapa asam amino yaitu Asam Aspartat, Alanin dan Lysin. Asam amino yang berikatan dengan senyawa prodelphinidin ini memiliki berbagai macam interaksi yang menghasilkan ikatan hidrogen dan hidrofobik.

Gambar 6. Ikatan Residu Asam Amino Senyawa Propelargonidin dengan Reseptor

Prediksi Toksisitas

Tabel 11. Parameter Prediksi Toksisitas

Gambar 7. Ikatan Residu Asam Amino Senyawa Propelargonidin dengan Reseptor

Tabel 11. Residu Asam Amino Senyawa Propelargonidin

Pada **Tabel V.11.** Residu Asam Amino Senyawa Propelargonidin menunjukkan bahwa senyawa propelargonidin ini berikatan dengan beberapa asam amino yaitu Lysin dan Alanin. Asam amino yang berikatan dengan senyawa prodpelargonidin ini memiliki berbagai macam interaksi yang menghasilkan ikatan hidrogen dan hidrofobik.

Berdasarkan hasil analisis docking ketiga senyawa diatas, senyawa yang paling baik adalah propelargonidin dibandingkan dengan procyanidin dan prodelphinidin karena dapat dibuktikan bahwa senyawa propelargonidin memiliki ikatan residu saam amino yang lebih sedikit, dimana ikatan asam amino yang lebih sedikit berarti menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki ikatan yang paling baik dan stabil dengan reseptor

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas dari ketiga senyawa yang digunakan yaitu procyanidin, prodelphinidin dan propelargondin berdasarkan parameter cramer rules didapatkan hasil bahwa ketiga senyawa memiliki klasifikasi toksisitas pada kelas 2, yang artinya bahwa ketiga seyawa tersebut memiliki toksisitas yang sedang dan masih dapat digunakan untuk diteliti lebih lanjut. Berdasarkan parameter Benigni atau Bossa rulebase parameter ini digu-nakan untuk mengetahui apakah senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenesis dan mutagenisitas. Senyawa procyanidin, prodelphinidin dan propelargonidin didapatkan tidak bersifat karsinogenik. Sedangkan berdasarkan parameter Kroes TTC decision tree yang berfungsi untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia. Senyawa procyanidin, prodelphinidin dan propelargonidin, tidak mengandung asupan melebihi ambang batas paparan senyawa obat pada manusia.

5 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan data, penulis memperoleh kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian mengenai uji in-silico aktivitas antikanker prostat senyawa turunan flavoniod biji buah anggur merah (*vitis vinifera*) terhadap histon lisin demetilase (KDM4C), bahwa hasil docking senyawa propelargonidin lebih baik dibandingkan dengan kedua senyawa lainnya karena memiliki nilai energi ikatan yang lebih

kecil dengan nilai $-7,78$ kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi yang lebih kecil dengan nilai $1,99 \mu\text{M}$, dimana energi ikatan yang lebih kecil dan konstanta inhibisi yang lebih kecil itu menunjukkan bahwa senyawa yang digunakan memiliki ikatan yang lebih baik dan stabil dengan reseptor

SARAN

Propelargonidin dapat dikembangkan dan diformulasikan menjadi kandidat obat kanker prostat, dan senyawa propelargonidin juga dapat dikembangkan melalui uji in-vitro.

DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, Mutaroh, dkk,. (2010). Ensiklopedi Kesehatan untuk Umum,. Jogjakarta: Ar-Ruzz Media
- Barret, R. (2018). Lipinski's Rule of Five. In *Therapeutical Chemistry*.
- De jong. (2011). Buku Ajar Ilmu Bedah. Diahlipisahkan oleh Sjamsuhidajat. Jakarta: EGC
- Dias Raquel, and Filgueira de Azevedo Jr Walter. (2008). *Molecular Docking Alogarithms*. *Current Drug Targets*, 9, 1040-1047.
- Geldenhuis, W.J., Gaasch Kevin E., Watson M., Allen David D., and Van der Schyf Cornelis J. (2006). Optimizing the use of open-source software 46 applications in drug discovery. *DDT*, 11 (3/4), 127-132.
- Girija, C. R., Karunakar, P., Poojari, C. S., Begum, N. S., & Syed, A. A. (2010). Molecular docking studies of curcumin derivatives with multiple protein targets for procarcinogen activating enzyme inhibition. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*.
- Harris WJ, Huang X, Lynch JT, Spencer GJ, Hitchin JR, Li Y, et al (2012). The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell* ;21(4):473-87.
- Henney, N. C. (2011). John C. Foreman, Torben Johansen, and Alasdair J. Gibb (Eds.): *Textbook of Receptor Pharmacology*. Chromatographia.
- Kawamura A, Tumber A, Rose NR, King ON, Daniel M, Oppermann U, et al. (2010) Development of homogeneous luminescence assays for histone demethylase catalysis and binding. *Anal Biochem* ;404(1):86-93.
- Krovat E.M, Steindl T & Langer T. (2005). Recent Advance in Docking and Scoring. *Current Computer-Aided Drug Design*, 1, 93-102 93.
- Iarc., I. A. for R. on C. W. H. O. (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Globocan.
- Labbé, R. M., Holowatyj, A., & Yang, Z. Q. (2014). Histone lysine demethylase (kdm) subfamily 4: Structures, functions and therapeutic potential. *American Journal of Translational Research*, 6(1), 1–15.
- Liu G, Bolling-Fischer A, Kreike B, van de Vijver MJ, Abrams J, Ethier SP and Yang ZQ. (2009). Genomic amplification and oncogenic properties of the GASC1 histone demethylase gene in breast cancer. *Oncogene* ; 28: 4491-4500.
- Nasar, dkk. (2010). Buku Ajar Patologi II (khusus). Edisi 1. Jakarta: CV. Sagung Seto
- Nogardy Thomas, and Weaver Donal F. (2005). *Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach Thrid Edition*. Oxford University Press. New York
- Oktaviani, R., Arifian, H., Rahmadani, A., Zamruddin, N. M., & Rusli, R. (2019). *Kajian In Silico Senyawa Turunan Kalkon sebagai Antikanker*. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*.
- PB Basuki. (2011). *Dasar-dasar Urologi*. In Sagung Seto.
- Sayegh J, Cao J, Zou MR, Morales A, Blair LP, Norcia M, et al. (2013). Identification of small molecule inhibitors of Jumonji AT-rich interactive domain 1B (JARID1B) histone demethylase by a sensitive high throughput screen. *J Biol Chem* ;288(13):9408-17.
- Sukardja, I. D. G. 2010. *Onkologi Klinik*. Surabaya : Airlangga University Press
- Sunaryati, S.S. (2011). *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Mematikan*. Jogjakarta: Flash Books
- Textbook of Receptor Pharmacology*. (2010). In *Textbook of Receptor*
- Thakur RS, Ahirwar B. (2017). *Ethno pharmacological evaluation of medicinal*

plants for cytotoxicity against various cancer cell lines. *Int J PharmPharmSci*;9(5):198-202.

Tyagi, A., Raina, K., Shrestha, S. P., Miller, B., Thompson, J. A., Wempe, M. F., Agarwal, R., & Agarwal, C. (2014). Procyanidin B2 3,3"-di-O-gallate, a biologically active constituent of grape seed extract, induces apoptosis in human prostate cancer cells via targeting NF- κ B, Stat3, and AP1 transcription factors. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 736–746.

Wang LY, Guo W, Kevin K, Pochampalli M, Huch CL, Izumiya Y, et al. (2014). Histone demethylases. In: Kumar R, editor. *Nuclear Signaling Pathways and Targeting Transcription in Cancer*. California: Springer. p. 373-89.

Zhu, F., Du, B., & Li, J. (2015). Recent advance on the antitumor and antioxidant