



Studi In Silico Senyawa Bioaktif Kopi Arabika (*Coffea arabica*) Sebagai Kandidat Antikanker terhadap Reseptor PI3K p110-delta Subunit

Fitria Melani¹, Silvi Ayudiah Putri¹, Anis Zulnita¹, Madyawati Latief^{1,2}, Sutrisno^{1,2}, Indra Lasmana Tarigan^{1,2*}

¹Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Jambi, 36361, Indonesia

²Pusat Unggulan IPTEKS Kopi Liberika, Universitas Jambi, Jambi, 36361, Indonesia

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel

Diterima 24 Juli 2024

Direvisi 18 Oktober 2024

Tersedia online 20 Agustus 2025

*Email (penulis korespondensi):
indratarigan@unja.ac.id

DOI: 10.18860/al.v13i1.28636

ABSTRAK

Each year, 9.6 million people lose their lives to cancer, making it the world's second worst killer. Cancer is a disorder that results from genetic changes and has abnormal growth and spreads to other parts of the body. Cancer treatment is currently done with chemotherapy which has unfavorable side effects, so research needs to be done to determine safer alternatives to cancer treatment. This study aims to determine the activity of bioactive compounds in Arabica coffee beans that have potential as anticancer through identification of target receptors and interaction studies using molecular docking methods against PI3K p110-delta subunit receptors. The results showed that of the 21 compounds, five compounds gave good results, namely compounds 4-O-feruloylquinic acid, 4-O-caffeoylquinic acid, gluconic acid, 3-O-feruloylquinic acid and 3-O-caffeoylquinic acid with bond energy (ΔG) and inhibition constant values of -5.47; -5.33; -4.73; -4.69; -4.40 kcal/mol and 98.02; 123.62; 340.97; 363.82; 591.97 μM , respectively. So that these test ligands/compounds can have potential as PI3K receptor inhibitors in cancer treatment.

Keywords: Anticancer, Docking, Arabica Coffee, PI3K

Dengan 9,6 juta per tahun, kanker menempati peringkat sebagai pembunuh terburuk kedua di dunia. Kanker adalah kelainan yang dihasilkan dari perubahan genetik dan memiliki pertumbuhan yang abnormal serta menyebar ke bagian tubuh lainnya. Pengobatan penyakit kanker saat ini dilakukan dengan kemoterapi yang memiliki efek samping kurang baik, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk menentukan alternatif pengobatan kanker yang lebih aman. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas senyawa bioaktif pada biji kopi arabika yang berpotensi sebagai antikanker melalui identifikasi target reseptor dan studi interaksi dengan menggunakan metode molekuler *docking* terhadap reseptor PI3K p110-delta subunit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 21 senyawa uji, lima senyawa memberikan hasil yang baik, yaitu senyawa 4-O-feruloylquinic acid, 4-O-caffeoylquinic acid, gluconic acid, 3-O-feruloylquinic acid dan 3-O-caffeoylquinic acid dengan nilai energi ikatan (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi berturut-turut yaitu sebesar -5,47; -5,33; -4,73; -4,69; -4,40 kcal/mol dan 98,02; 123, 62; 340,97; 363,82; 591,97 μM . Sehingga ligan/senyawa uji ini dapat berpotensi sebagai inhibitor reseptor PI3K dalam pengobatan kanker.

Kata Kunci: Antikanker, *Docking*, Kopi Arabika, PI3K

1. Pendahuluan

Tanaman bahan alam telah banyak digunakan dalam berbagai pengobatan karena adanya kandungan senyawa bioaktif yang memiliki manfaat bagi kesehatan [1]. Tanaman kopi merupakan salah satu tanaman yang memiliki potensi

sebagai pengobatan. Pohon kopi berasal dari keluarga *Rubiaceae*, dan memiliki lebih dari 80 spesies berbeda dari genus *Coffea L* [2]. Kopi memiliki sifat kompleks dengan lebih dari 800 senyawa volatil. Saat ini diketahui ada tiga jenis kopi yang ada di pasar dunia, kopi Arabika, kopi Robusta, dan kopi Liberika. Kopi Arabika mendominasi 70-75% pasar kopi di dunia. Kopi diketahui memiliki kandungan senyawa kimia yang beragam dan berbeda bergantung pada jenis kopi, kondisi iklim budidaya kopi, serta proses pengolahan seperti penyangraian (*roasting*) dan penggilingan [3]. Zat kimia bioaktif yang ditemukan dalam biji kopi bersifat fenolik dan flavonoid. Beberapa penelitian banyak mengkaji tentang manfaat kesehatan dan penggunaan obat dari zat kimia fenolik dan flavonoid [4]. Kopi tidak sekedar menjadi gaya hidup tetapi dapat memberikan efek farmakologis. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa beberapa varietas kopi memiliki efek yang dapat meningkatkan aktivitas penghambatan radikal bebas [5]. Sekitar 6 – 10% berat kering kopi hijau dibentuk oleh polifenol termasuk kafein dan asam klorogenat seperti asam caffeic dan isomernya 5-O-caffeoylquinic, 3-caffeoylquinic dan 4-caffeoylquinic [6].

Penelitian lainnya melaporkan bahwa ekstrak biji kopi memiliki aktivitas sebagai agen pelindung membran sel terhadap kerusakan oksidatif dengan aktivitas antikanker dan anti-inflamasi [7], antibakteri dan antivirus [8], serta antidiabetes dan hepatoprotektif [9]. Selain itu, biji kopi juga memiliki efek anti-angiogenesis sehingga mampu menghentikan pembentukan pembuluh darah baru yang berpotensi besar menjadi kanker [10]. Menurut Safe, dkk [11] dilaporkan bahwa dari Tahun 2020 hingga saat ini telah banyak penelitian yang melaporkan mengenai kopi sebagai penurunan resiko kanker. Seperti kanker ginjal [12], kanker postat [13], kanker payudara [14], kanker paru [15] dan lainnya. Proses transduksi sinyal pada pertumbuhan sel kanker manusia dapat terjadi pada jalur PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*). Enzim PI3K merupakan kelompok lipid kinase yang memiliki berat molekul antara 200-300 kDa dan berfungsi untuk mengontrol siklus sel, apoptosis, perbaikan DNA, dan motilitas. Selain itu, enzim ini mengaktifkan beberapa *second messenger* berupa PIP3 untuk mengirimkan sinyal onkogenik (serin dan treonin kinase Akt) dari membran sel ke sitosol yang kemudian akan memfosforilasi substrat yang akan berkontribusi dalam perkembangan sel kanker [16]. Dalam pengobatan kanker, jalur pensinyalan PI3K/Akt sering ditargetkan untuk menghambat proliferasi sel kanker; misalnya, jalur pensinyalan penghambatan ekspresi lncRNA TDRG1 dalam sel osteosarkoma, sehingga mengganggu proliferasinya [17].

Dari penelitian yang telah dilakukan tersebut, biji kopi memiliki potensi untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan. Namun, keamanan dari berbagai senyawa aktif kopi tersebut belum diketahui dengan jelas. Untuk menentukan apakah senyawa tersebut aman untuk digunakan sebagai obat potensial, metode *in-silico* atau simulasi molekuler yang menggunakan teknik *computer-based* bioinformatika dapat digunakan untuk memperkirakan protein mana yang akan mengikat situs aktif senyawa tersebut [18]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji potensi bioaktivitas senyawa biji kopi arabika sebagai kandidat dalam pengobatan kanker dengan menggunakan target protein PI3-kinase p110-delta subunit (PI3K) secara *in silico*.

2. Bahan dan Metode

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan adalah 21 struktur 3D senyawa bioaktif biji kopi arabika yang diperoleh dari jurnal [19] dengan format PDB dan struktur reseptor (protein target) PI3K p110-delta subunit dengan PDB ID (5DXU) yang diperoleh dari webserver (<https://www.rcsb.org/>). Perangkat lunak dan komputer adalah komponen perangkat keras berupa ChemDraw Ultra 22.0, Chem3D Ultra 22.0, AutoDock Tools, BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 2021 dan UCSF Chimera.

2.2 Metode

2.2.1 Prediksi Aturan Lipinski

Profil kemiripan obat dari senyawa uji dan referensi ditentukan menggunakan prediksi Lipinski. Analisis ini dilakukan dengan menggunakan website SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) melalui penggunaan program ChemDraw Ultra 22.0 untuk menggambar struktur dua dimensi senyawa uji dan referensi. Ikatan hidrogen donor dan akseptor, berat molekul, dan nilai log P semuanya merupakan parameter yang merupakan bagian dari aturan Lipinski.

2.2.2 Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan melalui beberapa tahapan; pertama-tama menggambar struktur 2D-nya di ChemDraw Ultra versi 22.0. Kemudian, menggunakan Chem3D versi 22.0 untuk mengubah struktur 2D menjadi model 3D. Kemudian dilakukan minimasi ligan pada aplikasi Chem3D versi 22.0 dan penambahan energi dengan aplikasi Autodock Tools, lalu disimpan dengan format pdbqt.

2.2.3 Preparasi Makromolekul

Preparasi makromolekul dilakukan dengan cara mengunduh reseptor pada database (<https://www.rcsb.org/>) dengan reseptor PDB ID 5DXU, yang merupakan subunit dari PI3-kinase p110-delta. Dengan memanfaatkan program UCSF Chimera, makromolekul dapat diisolasi dari pelarut dan ligan asli atau residu nonstandar. Dengan memanfaatkan fitur pilih, residu, dan semua opsi nonstandar, serta fitur tindakan, atom/ikatan, dan hapus, ligan asli dan residu yang berlebihan dapat dihilangkan. Format pdb digunakan untuk menyimpan berkas makromolekul (reseptor). Selain itu, program AutoDock Tools 1.5.7 juga digunakan untuk mengoptimalkan makromolekul dengan menyertakan ion hidrogen dan muatan Kollman, dan berkas yang dihasilkan disimpan dalam format pdbqt.

2.2.4 Validasi dan Molekuler Docking

Aplikasi Autodock Tools 1.5.7 digunakan untuk melakukan proses *docking* molekuler. Satu folder berisi semua ligan dan struktur makromolekul yang dioptimalkan. Reseptor mengalami penambahan muatan, sementara ligan mengalami torsi. Berdasarkan hasil validasi, proses *docking* molekuler dijalankan dengan memanfaatkan pengaturan *grid box* dan minimisasi energi. Selama proses validasi *docking*, koordinat ligan reseptor digunakan untuk menentukan koordinat *grid box*, yang kemudian digunakan untuk mengatur parameter *grid box*. Hasil *grid box* disimpan dalam bentuk format gpf. Kemudian hasil *docking* disimpan dengan format dpf. Hasil dari molekuler *docking* akan menunjukkan nilai berupa energi bebas, konstanta inhibisi dan RMSD. Metode *docking* dikatakan valid dengan melihat nilai RMSD yang $< 2 \text{ \AA}$.

2.2.5 Analisis Protein Target

Analisis protein bertujuan untuk melihat profil dari protein yang akan digunakan. Proses analisis protein ini dilakukan dengan menggunakan website PDBsum (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/>) dengan memasukkan kode PDB dari protein target yang digunakan.

2.2.6 Visualisasi dan Analisis Hasil Docking

Hasil *docking* divisualisasikan menggunakan program *Discovery Studio Visualiser 2021*. Tujuan dari prosedur ini adalah untuk memeriksa hasil *docking* ligan uji reseptor untuk mengetahui adanya interaksi.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Hasil Prediksi Kandidat Obat Dengan Aturan Lipinski

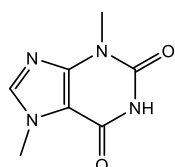
Aturan Lipinski, terkadang disebut aturan lima (RO5), adalah metode untuk menentukan apakah molekul kimia atau obat dengan tindakan farmakologis atau biologis yang diketahui sudah memiliki karakteristik fisik dan kimia yang diperlukan untuk menjadi obat yang aktif secara oral pada manusia. Berikut ini adalah persyaratan bagi senyawa untuk memiliki aktivitas farmakologis yang baik menurut aturan Lipinski: memiliki massa molekul kurang dari 500 Da, koefisien partisi oktanol-air ($\log P$) kurang dari 5, donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan donor akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10. Formulasi, dosis, klirens obat, toksisitas, dan kemungkinan pengangkutan komponen ke seluruh tubuh semuanya dipengaruhi oleh nilai $\log P$ [20]. Jumlah energi yang dibutuhkan untuk penyerapan meningkat seiring dengan meningkatnya kapasitas ikatan hidrogen, seperti yang ditunjukkan oleh jumlah donor dan akseptor dalam ikatan tersebut [21].

Untuk parameter yang tidak sesuai dengan kaidah Lipinski, senyawa tersebut masih dapat dianggap sebagai senyawa mirip obat jika nilainya kurang dari 1. Namun, jika nilai pelanggaran parameter Lipinski untuk suatu senyawa lebih besar dari 1, senyawa tersebut dianggap tidak memenuhi kriteria untuk digunakan sebagai kandidat obat dalam bentuk sediaan oral [22]. Hasil prediksi aturan Lipinski dapat dilihat pada **Tabel 1**, di mana dari 21 senyawa uji yang digunakan menunjukkan bahwa 19 senyawa memenuhi aturan Lipinski dan 3 senyawa melanggar aturan *Lipinski*.

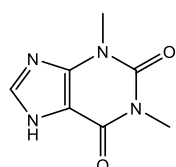
Tabel 1. Hasil Uji Senyawa Berdasarkan Aturan Lipinski

No	Nama Senyawa	Berat Molekul ($<500 \text{ Da}$)	$\log P$ (<5)	HBD (<5)	HBA (<10)	Pelanggaran RO5
1	Theobromine	180.16	1.22	1	3	0
2	Theophyllin	180.16	0.53	1	3	0
3	Caffeine	194.19	1.79	0	3	0
4	Trigonelline	137.14	-3.11	0	2	0
5	Protocatechuic acid	154.12	0.66	3	4	0
6	Caffeic acid	180.16	0.97	3	4	0
7	Ferulic acid	194.18	1.62	2	4	0

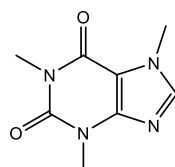
8	3-O-caffeoylquinic acid	354.31	0.96	6	9	1
9	4-O-caffeoylquinic acid	354.31	1.23	6	9	1
10	5-O-caffeoylquinic acid	354.31	0.96	6	9	1
11	3-O-feruloylquinic acid	368.34	1.47	5	9	0
12	4-O-feruloylquinic acid	368.34	1.52	5	9	0
13	5-O-feruloylquinic acid	368.34	1.47	5	9	0
14	3,4-O-dicaffeoylquinic	516.45	1.25	7	12	3
15	3,5-O-dicaffeoylquinic	516.45	1.05	7	12	3
16	4,5-O-dicaffeoylquinic	516.45	1.25	7	12	3
17	Gluconic acid	196.16	-0.06	6	7	1
18	Quinic acid	192.17	0.22	5	6	0
19	Malic acid	134.09	-0.01	3	5	0
20	Citric acid	192.12	-1.49	4	7	0
21	2-hydroxyglutaric acid	148.11	0.18	3	5	0



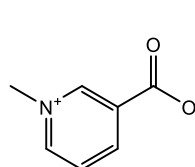
Theobromine



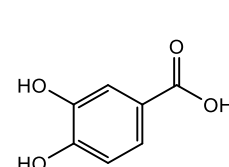
Theopylline



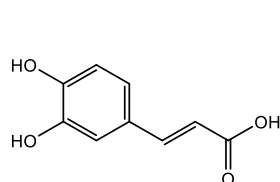
Caffeine



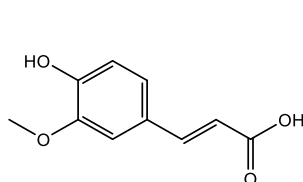
Trigonelline



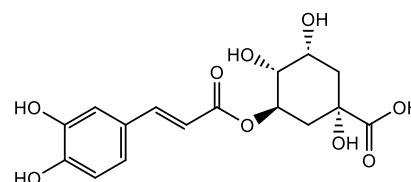
Protocatechuic acid



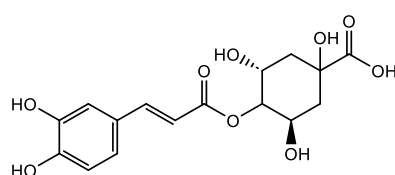
Caffeic acid



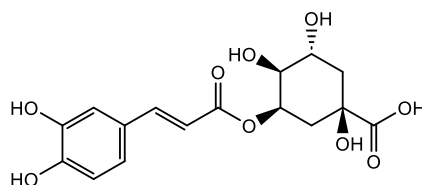
Ferulic acid



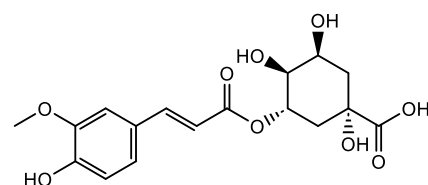
3-O-caffeoylquinic acid



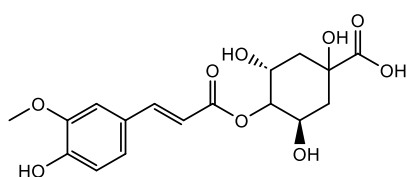
4-O-caffeoylquinic acid



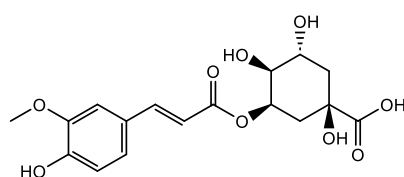
5-O-caffeoylquinic acid



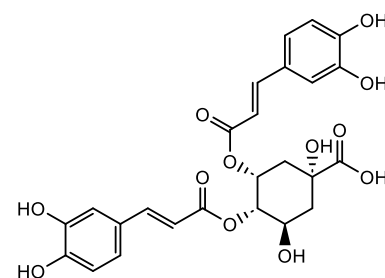
3-O-feruloylquinic acid



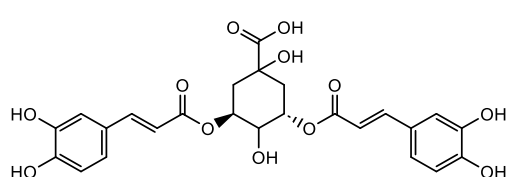
3-O-feruloylquinic acid



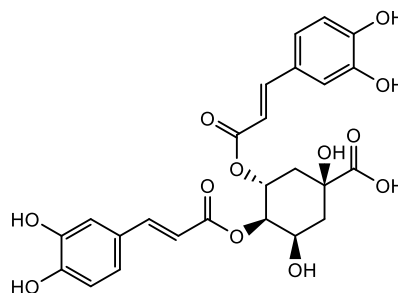
5-O-feruloylquinic acid



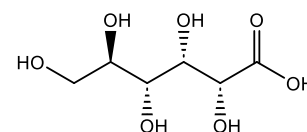
3,4-O-dicaffeoylquinic



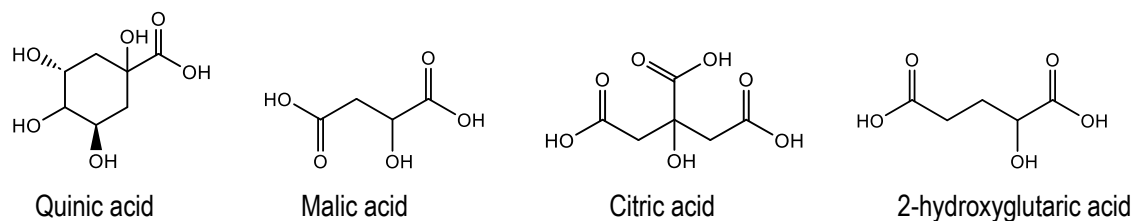
3,5-O-dicaffeoylquinic



4,5-O-dicaffeoylquinic



Gluconic acid



Gambar 1. Struktur Senyawa Uji

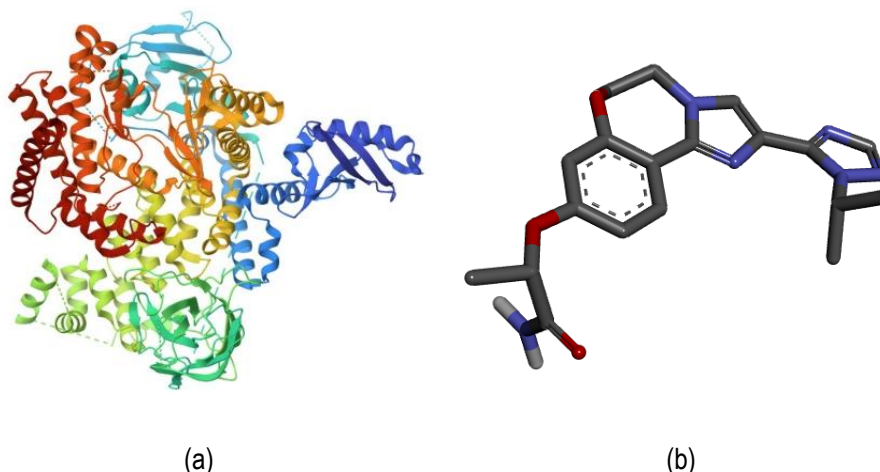
3.2 Preparasi Struktur Ligan

Untuk membuat struktur dua dimensi dari senyawa uji digunakan aplikasi ChemDraw Ultra 22.0, kemudian digunakan aplikasi Chem3D Ultra 22.0 untuk mengubahnya menjadi model tiga dimensi dan disimpan dalam format pdb. Kemudian, kami mengoptimalkan struktur kimia ligan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 untuk mendapatkan energi terendah. Ini menunjukkan bahwa struktur yang dioptimalkan akan stabil dan menghasilkan lipatan yang berbeda dari struktur awal [23].

3.3 Preparasi Makromolekul

Preparasi makromolekul pada penelitian ini dilakukan untuk menentukan prediksi dari interaksi yang terjadi. Struktur 3D protein diperoleh dengan menggunakan website PDB dengan kriteria yaitu: struktur protein 3D dan organisme yang digunakan adalah manusia (*homo sapiens*) [23]. Untuk persiapan makromolekul, menggunakan program AutoDock Tools, yang menyaring molekul air dan kompleks asam amino non-residu. Makromolekul dimodifikasi lebih lanjut dengan menambahkan hidrogen dan muatan Kollaman. Untuk membawa proses *docking* lebih dekat ke pH fisiologis, dan atom hidrogen ditambahkan.

Pada penelitian ini protein target yang digunakan adalah PI3K atau PI3-kinase p110-delta subunit dengan PDB ID yaitu 5DXU yang memiliki resolusi 2,64 Å, serta berasal dari organisme *homo sapiens*. Reseptor protein ini memiliki dua molekul yaitu *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform* dan *Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha*. Serta memiliki satu native ligan berupa senyawa (2S)-2-({2-[1-(propan-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepin-9-yl}oxy)propenamide.

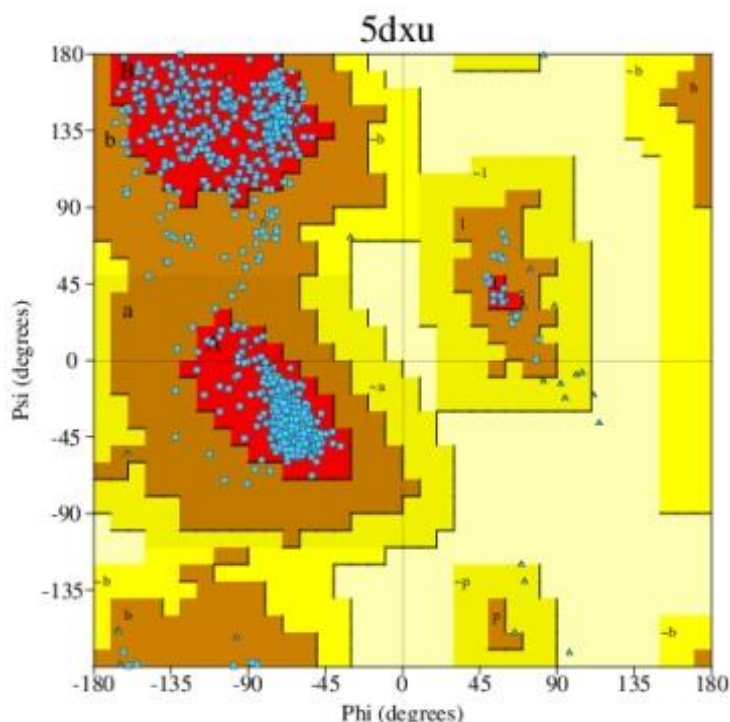


Gambar 2. (a) Struktur PI3-kinase p110-delta subunit (PDB ID: 5DXU) dan (b) Struktur Native Ligan PI3K p110-delta subunit (PDB ID: 5DXU)

Salah satu mekanisme kunci dalam resistensi obat adalah PI3K, sistem transduksi sinyal yang mengendalikan proliferasi dan diferensiasi sel. Protein kinase B (PKB) menjadi terlalu aktif dalam sel kanker karena aktivasi berlebihan jalur pensinyalan ini. Metastasis dipercepat, aktivitas protein pro-apoptotik dihambat, dan aktivitas protein anti-apoptotik diaktifkan saat aktivitas PKB berlebihan [24]. Konversi fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfat (PIP2) menjadi fosfatidil-inositol-3,4,5-trifosfat (PIP3) dipercepat sebagai respons terhadap aktivasi berlebihan jalur PI3K. Ketika PIP3 difosforilasi, ia mengaktifkan PKB dan kinase-1 yang bergantung pada fosfatidilinositol (PDK1). Dalam jalur PI3K, transduksi sinyal terjadi, dan protein ini memainkan peran mediasi utama dalam proses tersebut. Protein intrasel lainnya akan difosforilasi oleh protein ini yang memiliki peran dalam mengontrol siklus sel, proliferasi sel, sistem perbaikan DNA, dan apoptosis [25].

3.4 Analisis Protein Target

Analisis struktur protein dilakukan pada protein target yang telah divalidasi untuk mengetahui status dari struktur 3D protein dengan melalui plot Ramachandan untuk mengetahui kualitas protein baik atau tidak baik. Plot Ramachandan adalah representasi dua dimensi dari struktur enzim yang menunjukkan residu asam amino sepanjang sumbu x dan sumbu y, yang dibagi menjadi empat kuadran, dengan sudut ϕ (phi). Kualitas stereokimia dari model protein atau enzim dievaluasi menggunakan kombinasi sudut ϕ (phi) dan Ψ (psi). Protein dievaluasi menurut distribusi asam amino di daerah yang diizinkan dan disukai dari plot Ramachandran.



Gambar 3. Plot Ramachandan Protein 5DXU

Hasil analisis protein target 5DXU menunjukkan protein memiliki struktur yang baik dengan persentase pada wilayah yang paling disukai sebesar 92,1 % dan pada wilayah yang tidak diizinkan sebesar 0,0 %.

Tabel 2. Statistik Plot Ramachandan

Target Protein	Most Favoured Regions	Additional Allowed Regions	Generously Allowed Regions	Disallowed Regions
PI3K p110-delta (PDBid: 5DXU)	92,1%	7,9%	0,0%	0,0%

3.5 Validasi dan Molekuler Docking

Docking mengacu pada proses di mana ligan dan protein berinteraksi satu sama lain. Untuk memperkirakan di mana ligan akan mengikat reseptor protein tertentu, prosedur ini dilakukan [26]. Pendekatan *docking* dioptimalkan dengan bantuan aplikasi AutoDock Tools dan divalidasi menggunakan ligan alami dari makromolekul. Setelah menyiapkan protein target menggunakan metode *docking* dan pengaturan untuk pengujian pada ligan uji, ide utama validasi *docking* adalah untuk melakukan *docking* ulang dengan ligan alami. Untuk menetapkan pusat gridbox dan ukurannya sebelum validasi, digunakan koordinat pusat ligan asli sebagai referensi. Selain itu, juga memperhitungkan lokasi pengikatan dan ukuran ligan uji [23]. Nilai RMSD merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk validasi dalam prosedur *re-docking*. Deviasi akar-rata-kuadrat (RMSD) merupakan ukuran tingkat perubahan interaksi antara permukaan ligan dan struktur kristal akibat proses *docking*. Jika nilai RMSD yang dihasilkan kurang dari 2 Å, hal ini menunjukkan bahwa parameter *docking* yang digunakan valid, dan metode *docking* dapat digunakan untuk melakukan *docking* senyawa uji. Oleh karena itu, metode *docking* dianggap valid [27].

Tabel 3. Validasi Molekuler Docking

Native Ligan	Gridbox						RMSD	Energi Bebas	Konstanta Inhibisi	Ikatan Hidrogen	Jumlah Residu Asam Amino
	Center		Dimensi (Å)								
	X	Y	Z	X	Y	Z					
PI3K p110-delta (5DXU)	37,07	13,402	33,591	40	40	40	0,785 Å	-9,35 kcal/mol	140,20 µM	ASP832	17

3.6 Visualisasi dan Analisis Hasil Docking

Teknik *docking* akan menghasilkan hasil yang ditunjukkan pada **Tabel 4**, yang meliputi: ikatan hidrogen, nilai konstanta inhibisi, energi bebas Gibbs, dan kesamaan residu asam amino dari setiap ligan uji.

Tabel 4. Hasil Docking Senyawa Uji dari Biji Kopi Arabika Pada Reseptor PI3K p110-delta subunit

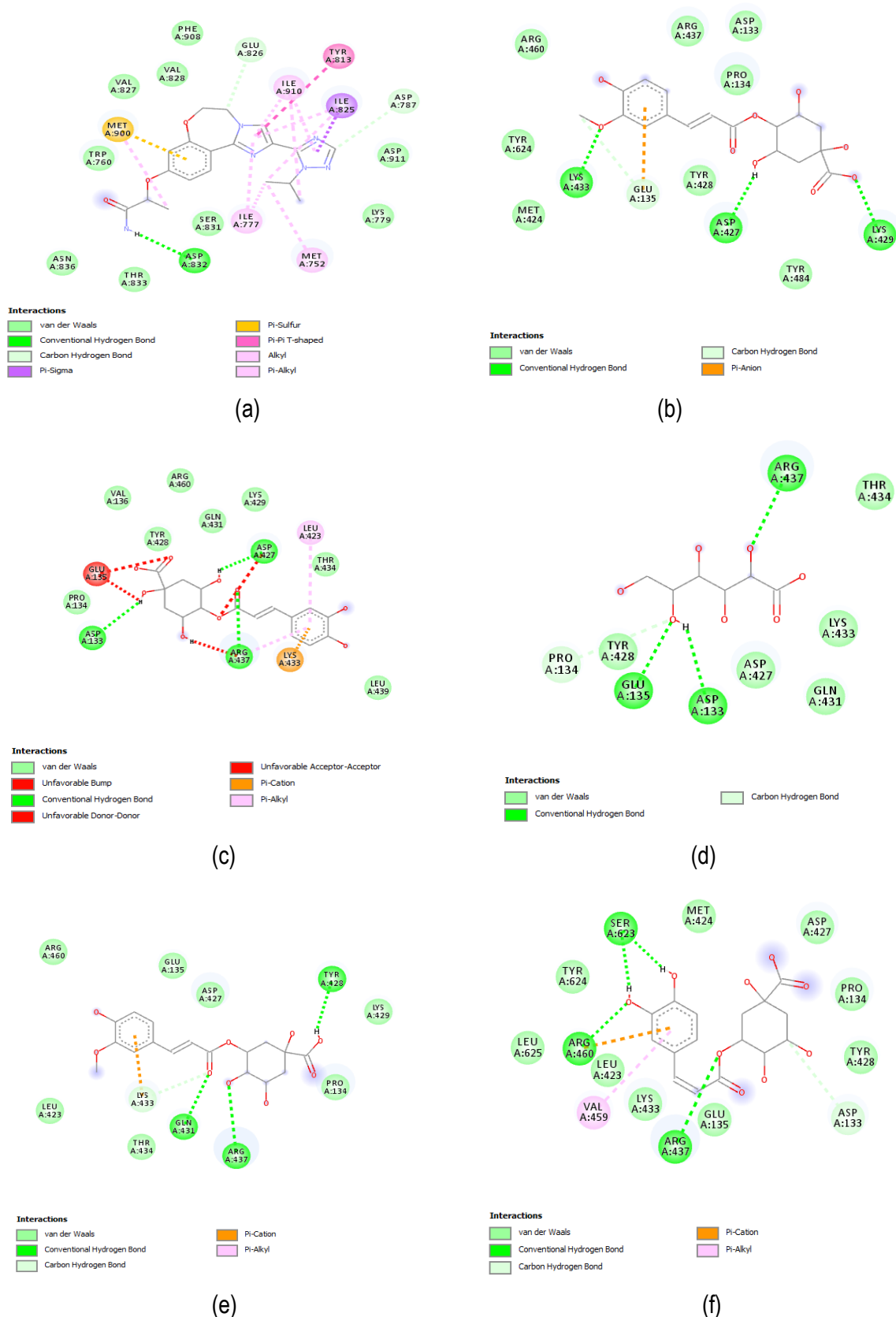
Senyawa Uji	Energi Bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (µM)	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan Hidrogen (Å)	Residu Asam Amino
Native Ligan	-9,35	140,20	ASP 832	2,48982	TRP 760, MET 900, VAL 827, VAL 828, PHE 908, GLU 826, ILE 910, TYR 813, ILE 825, ASP 787, ASP 911, LYS 779, MET 752, ILE 777, SER 831, THR 833, ASN 836
Kafein	-3,86	1,49	GLU 135	2,79166	PRO 134, ARG 437, LYS 433, ASP 133
Theobromine	-3,55	2,50	TYR 428, ASP 427	2,25469 2,17747	LYS 433, LYS 429, GLN 431, ARG 437, PRO 134, ASP 133, GLU 135
Theophyllin	-3,82	1,59	ARG 437, ASP 427	2,04832 2,10978	GLN 431, PRO 134, LYS 433, LYS 429, ASP 133, TYR 428, GLU 135
Trigonelin	-3,87	1,45	-	-	TYR 624, TYR 428, ASP 427, ARG 437, LYS 433, LEU 423, GLU 135
Protocatechuic acid	-4,15	907,97	ASP 133, GLU 135, LYS 433, ARG 437	1,84903 3,02121 1,61815 1,69226	PRO 134, VAL 136, TYR 428, ASP 427, LEU 423
Caffeic acid	-3,64	2,13	GLU 135, ARG 437, THR 434, GLN 431, LYS 433	2,18978 1,70269 2,85136 2,13216 3,03742	ARG 460, ASP 133, TYR 428, PRO 134, LEU 432 ASP 427
Ferulic acid	-4,33	673,49	LYS 433, ARG 437, TYR 428, GLU 135	1,85411 2,07889 3,04913 2,11315	ARG 460, TYR 624, MET 424, ASP 427, PRO 134, ASP 133
3-O-caffeoylquinic acid	-4,40	591,97	SER 623, ARG 437, ARG 460	1,90098 1,65942 2,69146	LEU 625, TYR 624, MET 424, ASP 427, PRO 134, TYR 428, ASP 133, GLU 135, LYS 433, VAL 459, LEU

					423
4-O-caffeoylqunic acid	-5,33	123,62	ASP 133, ASP 427, ARG 437 GLU 135	2,73948 1,99267 2,18218 2,84784	VAL 136, ARG 460, TYR 428, GLN 431, LYS 429, LEU 423, THR 434, LEU 439, LYS 433, PRO 134, GLU 135
5-O-caffeoylqunic acid	-3,06	5,67	SER 623, ARG 437, GLN 431	2,05125 2,20892 2,32637	VAL 459, MET 424, LEU 423, ARG 460, LYS 433, ASP 427, THR 434, PRO 134, ASP 133, TYR 428, GLU 135, TYR 624
3-O-feruloylqunic acid	-4,69	363,82	GLN 431, ARG 437, TYR 428	2,32236 2,8840 2,19904	PRO 134, THR 434, LYS 433, ASP 427, GLU 135, ARG 460, LEU 423
4-O-feruloylqunic acid	-5,47	98,02	LYS 433, ASP 427, LYS 429	1,96013 1,96077 2,09278	ARG 460, ARG 437, ASP 133, PRO 134, TYR 484, TYR 428, GLU 135, MET 424, TYR 624
5-O-feruloylqunic acid	-3,57	2,42	TYR 428, ARG 437, THR 434, ASP 427	2,22934 2,86971 1,67329 1,69368	GLU 135, ASP 133, GLN 431, LEU 432, PRO 482, LYS 433, PRO 134, LYS 429
Gluconic acid	-4,73	340,97	ARG 437, ASP 133, GLU 135	2,42844 2,35945 2,26551	PRO 134, TYR 428, ASP 427, GLN 431, LYS 433, THR 434
Quinic acid	-3,30	3,84	ARG 437, ASP 133, GLU 135	1,90612 1,64993 2,56683	GLN 431, LYS 433, ASP 427, PRO 134, TYR 428
Malic acid	-2,56	13,19	LYS 433, GLU 135	1,74893 2,39444	ARG 437, TYR 428, ARG 460, TYR 624, ASP 427, MET 424, PHE 426
Citric acid	-1,89	41,30	LYS 433, ARG 437	1,78686 1,64706	PRO 134, ASP 427, TYR 428, GLU 135, LEU 423
2-hydroxy glutaric acid	-3,08	5,50	LYS 433	2,7623	PHE 426, LEU 423, VAL 459, TYR 428, MET 424, ARG 460, TYR 624, GLU 135, ASP 427, ARG 437

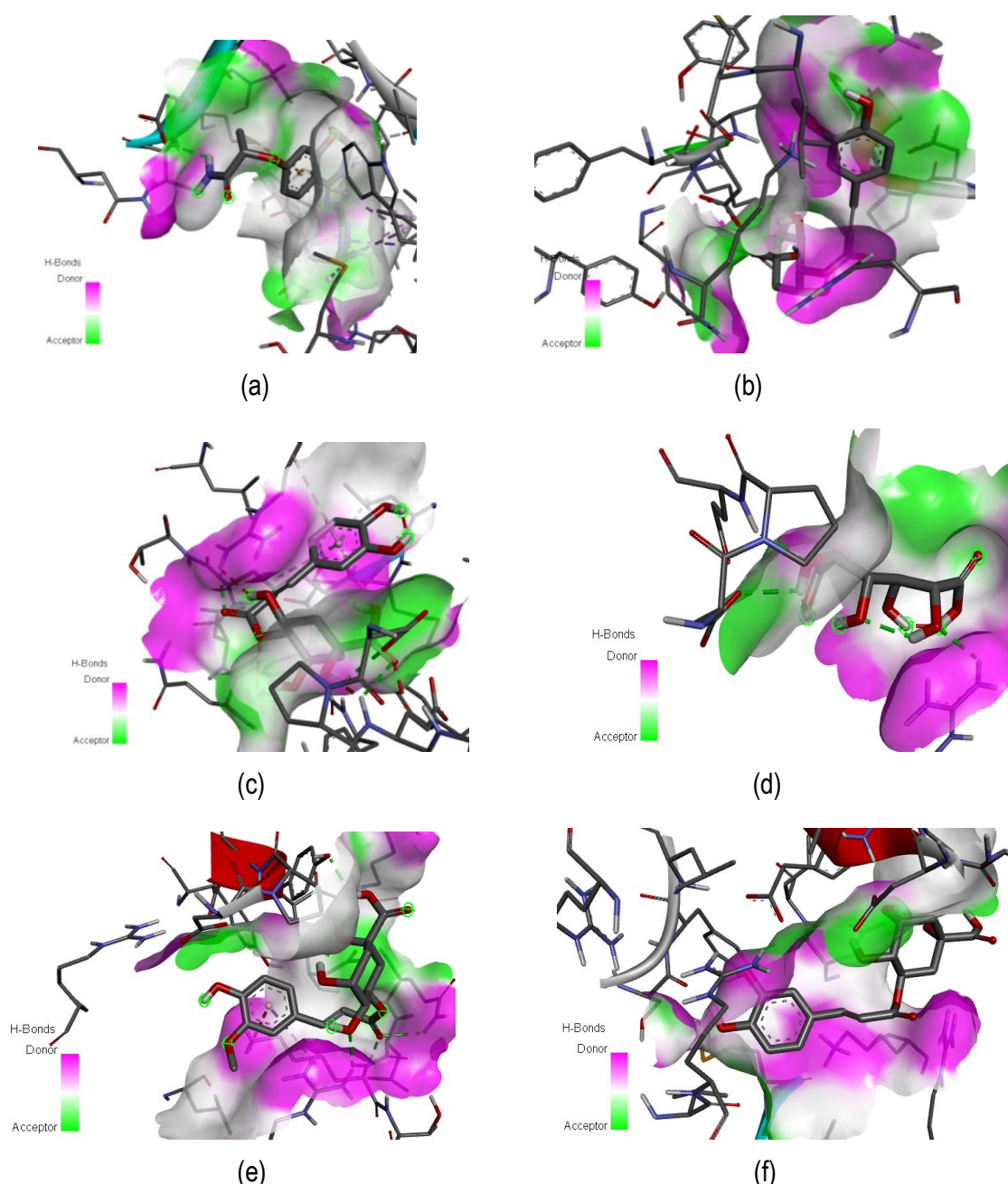
Pada penelitian ini digunakan ligan dari 21 senyawa uji yang diketahui dari ekstrak biji kopi arabika yang ditambahkan pada reseptor PI3K p110-delta subunit yang akan dianalisis berdasarkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) terbaik (terendah). Menurut [26] energi ikatan (ΔG) mengukur seberapa stabil interaksi reseptor-ligan dalam keadaan konformasinya. Karena sifat energi rendah dari interaksi ligan-reseptor, molekul biasanya berada dalam keadaan stabil. Dengan demikian, hubungan yang lebih stabil antara ligan dan reseptor akan terjadi ketika nilai energi bebas Gibbs (ΔG) lebih kecil. Lebih jauh, interaksi elektrostatik, kontak hidrofobik, dan ikatan hidrogen semuanya berdampak pada nilai energi ikatan (ΔG) yang ada antara ligan dan reseptor.

Konstanta inhibisi terikat (K_i) berbanding lurus dengan energi bebas ikatan (ΔG). Afinitas suatu zat kimia terhadap reseptor targetnya berbanding lurus dengan kekuatan ikatan negatifnya (ΔG). Untuk menghambat aktivitas enzim, diperlukan konsentrasi zat kimia yang lebih rendah, dan ini berbanding lurus dengan konstanta inhibisinya [28]. K_i adalah ukuran potensi suatu senyawa dalam menghalangi aktivitas reseptornya. Ketika nilai konstanta penghambatan menurun, kekuatan penghambatan meningkat [29]. Dari hasil *molecular docking* yang telah dilakukan, diketahui bahwa terdapat lima senyawa yang menunjukkan hasil yang baik, yaitu senyawa 4-O-feruloylqunic acid, 4-O-caffeoylqunic acid, gluconic acid, 3-O-feruloylqunic acid dan 3-O-caffeoylqunic acid dengan nilai energi ikatan (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi berturut-turut yaitu sebesar -5,47; -5,33; -4,73; -4,69; -4,40 kcal/mol dan 98,02; 123, 62; 340,97; 363,82; 591,97 μM ,

sehingga ligan uji yaitu senyawa 4-O-caffeoylqunic acid berpotensi sebagai inhibitor reseptor PI3K dalam pengobatan kanker.



Gambar 4. Visualisasi 2D Hasil *Molecular Docking* dari Interaksi (a) Ligan Alami; (b) 4-O-feruloylqunic acid; (c) 4-O-caffeoylqunic acid; (d) Gluconic acid; (e) 3-O-feruloylqunic acid; (c) 3-O-caffeoylqunic acid Terhadap Reseptor PI3K p110-delta subunit



Gambar 5. Visualisasi 3D Hasil *Molecular Docking* dari Interaksi (a) Ligan Alami; (b) 4-O-feruloylqunic acid; (c) 4-O-caffeoylqunic acid; (d) Gluconic acid; (e) 3-O-feruloylqunic acid; (f) 3-O-caffeoylqunic acid Terhadap Reseptor PI3K p110-delta subunit

Aplikasi BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 2021 digunakan untuk menampilkan hasil *docking*. Tujuan dari visualisasi dan analisis ini adalah untuk melihat hasil dari proses *docking* antara ligan uji dan ligan alami yang diketahui. Temuan visualisasi memungkinkan kami untuk menyimpulkan interaksi ligan-residu asam amino. Dengan interaksi ini memungkinkan adanya aktivitas penghambatan ligan uji pada reseptor PI3K [30]. Pada senyawa 4-O-feruloylqunic acid menunjukkan bahwa terjadi interaksi satu ikatan hidrogen pada reseptor yaitu LYS433, ASP427, LYS429. Senyawa 4-O-caffeoylqunic acid menunjukkan terjadi interaksi satu ikatan hidrogen pada reseptor yaitu ASP133, ASP427, ARG437 dan GLU135. Senyawa gluconic acid menunjukkan terjadi interaksi satu ikatan hidrogen pada reseptor yaitu ARG437, ASP133, GLU135. Senyawa 3-O-feruloylqunic acid menunjukkan terjadi interaksi satu ikatan hidrogen pada reseptor yaitu GLN431, ARG437, TYR428. Sedangkan pada senyawa 3-O-caffeoylqunic acid menunjukkan terjadi interaksi satu ikatan hidrogen pada reseptor yaitu SER623, ARG437, ARG460. Ikatan hidrogen adalah parameter yang menunjukkan adanya interaksi farmakologis antara obat dan reseptor, karena ikatan ini bertanggung jawab untuk menjaga kestabilan protein, pembentukan ikatan hidrogen pada simulasi dinamika molecular menunjukkan afinitas senyawa dengan reseptor target [31].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil *molecular docking* 21 senyawa dari biji kopi arabika terhadap reseptor PI3K p110-delta subunit untuk mengetahui aktifitas biologisnya dalam pengobatan kanker. Dari hasil yang diperoleh, lima senyawa menunjukkan hasil yang baik, yaitu senyawa 4-O-feruloylquonic acid, 4-O-caffeoylquonic acid, gluconic acid, 3-O-feruloylquonic acid dan 3-O-caffeoylquonic acid dengan nilai energi ikatan (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi berturut-turut yaitu sebesar -5,47; -5,33; -4,73; -4,69; -4,40 kcal/mol dan 98,02; 123, 62; 340,97; 363,82; 591,97 μM . Senyawa-senyawa tersebut mengikat bebrapa hidrogen pada reseptor seperti LYS433, ASP427, LYS429, ASP133, ARG437, GLU135, GLN431, TYR428, SER623 dan ARG460, sehingga ligan/senyawa uji ini dapat berpotensi sebagai inhibitor reseptor PI3K dalam pengobatan kanker.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Fakultas Sains dan Teknologi dan PUI Kopi Liberika Universitas Jambi atas *support* dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] A. Fadlan, T. Warsito, and S. Sarmoko, "Studi In Silico Potensi Antikanker Senyawa Kaempferida," *Alchemy*, vol. 10, no. 1, pp. 14–21, 2022, doi: 10.18860/al.v10i1.13317.
- [2] C. Q. da Silva *et al.*, "Risk assessment of coffees of different qualities and degrees of roasting," *Food Res. Int.*, vol. 141, no. January, 2021, doi: 10.1016/j.foodres.2020.110089.
- [3] J. S. Jeon *et al.*, "Determination of chlorogenic acids and caffeine in homemade brewed coffee prepared under various conditions," *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, vol. 1064, no. August, pp. 115–123, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.08.041.
- [4] H. Husniati, M. Y. Sari, and A. Sari, "Kajian : Karakterisasi Senyawa Aktif Asam Klorogenat Dalam Kopi Robusta SebaHusniati, H., Sari, M. Y., & Sari, A. (2021). Kajian : Karakterisasi Senyawa Aktif Asam Klorogenat Dalam Kopi Robusta Sebagai Antioksidan Review : Characterization of active compo," *Teknol. Argo Ind.*, vol. 12, no. 2, pp. 34–39, 2021.
- [5] A. Priftis *et al.*, "Comparison of antioxidant activity between green and roasted coffee beans using molecular methods," *Mol. Med. Rep.*, vol. 12, no. 5, pp. 7293–7302, 2015, doi: 10.3892/mmr.2015.4377.
- [6] K. Belguidoum, H. Amira-Guebailia, Y. Boulmouk, and O. Houache, "HPLC coupled to UV-vis detection for quantitative determination of phenolic compounds and caffeine in different brands of coffee in the Algerian market," *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 45, no. 4, pp. 1314–1320, 2014, doi: 10.1016/j.jtice.2014.03.014.
- [7] B. E. Mojica *et al.*, "The Impact of the Roast Levels of Coffee Extracts on their Potential Anticancer Activities," *J. Food Sci.*, vol. 83, no. 4, pp. 1125–1130, 2018, doi: 10.1111/1750-3841.14102.
- [8] F. Piacente, I. Caffa, and A. Nencioni, "Nicotinic acid: A case for a vitamin that moonlights for cancer?," *Cell Cycle*, vol. 16, no. 18, pp. 1635–1636, 2017, doi: 10.1080/15384101.2017.1360633.
- [9] M. K. Chahar, N. Sharma, M. P. Dobhal, and Y. C. Joshi, "Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs," *Pharmacogn. Rev.*, vol. 5, no. 9, pp. 1–12, 2011, doi: 10.4103/0973-7847.79093.
- [10] M. Yusuf and R. Alyidrus, "Uji Antiangiogenesis Secara In Vivo Ekstrak Etanol Biji Kopi Robusta (Coffea Robusta) dengan Metode Chorio Allantoic Membrane (CAM)," *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)*, vol. 6, no. 1, pp. 63–69, 2020, doi: 10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14975.
- [11] S. Safe, J. Kothari, A. Hailemariam, S. Upadhyay, L. A. Davidson, and R. S. Chapkin, "Health Benefits of Coffee Consumption for Cancer and Other Diseases and Mechanisms of Action," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 3, 2023, doi: 10.3390/ijms24032706.
- [12] T. Makino *et al.*, "Anti-proliferative and anti-migratory properties of coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol in human renal cancer cells," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80302-4.
- [13] J. Montenegro *et al.*, "Bioactive compounds, antioxidant activity and antiproliferative effects in prostate cancer cells of green and roasted coffee extracts obtained by microwave-assisted extraction (MAE)," *Food Res. Int.*, vol. 140, no. 1, pp. 1–12, 2021.
- [14] M. Funakoshi-Tago, K. Tago, C. Li, S. Hokimoto, and H. Tamura, *Coffee decoction enhances tamoxifen proapoptotic activity on MCF-7 cells*, vol. 10, no. 1. Nature Publishing Group UK, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-76445-z.
- [15] J. Zhu *et al.*, "Associations of coffee and tea consumption with lung cancer risk," *Int. J. Cancer*, vol. 148, no. 10, pp. 2457–2470, 2021, doi: 10.1002/ijc.33445.
- [16] M. Fox, H. R. Mott, and D. Owen, "Class IA PI3K regulatory subunits: p110-independent roles and structures," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 48, no. 4, pp. 1397–1417, 2020, doi: 10.1042/BST20190845.
- [17] Y. Huang, Y. Q. Xu, S. Y. Feng, X. Zhang, and J. D. Ni, "LncRNA TDRG1 promotes proliferation, invasion and

- epithelial-mesenchymal transformation of osteosarcoma through PI3K/AKT signal pathway," *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 4531–4540, 2020, doi: 10.2147/CMAR.S248964.
- [18] Adriani, "Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking," *J. Ilm. Pena*, vol. 1, no. 1, pp. 6–11, 2018.
- [19] B. Nemzer, N. Abshiru, and F. Al-Taher, "Identification of Phytochemical Compounds in *Coffea arabica* Whole Coffee Cherries and Their Extracts by LC-MS/MS," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 69, no. 11, pp. 3430–3438, 2021, doi: 10.1021/acs.jafc.0c05937.
- [20] D. J. Sen, K. Nandi, and D. Saha, "Rule of Five: The Five Men Army to Cross The Blood Brain Barrier for Therapeutically Potent," *World J. Adv. Healthc. Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 206–211, 2021, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/351945081>
- [21] G. Syahputra, L. Ambarsari, and T. Sumaryada, "Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase," *J. Biofisika*, vol. 10, no. 1, pp. 55–67, 2014.
- [22] A. A. Elaine, A. Nisa, N. Tahara, D. Q. Aini, and Z. Syahriar, "Indonesian Journal of Biological Pharmacy In Silico Study of Mangosteen Fruit (*Garcinia mangostana* L.) as Pancreatic Anticancer Against AKT Kinase," *Indones. J. Biol. Pharm.*, vol. 3, no. 1, pp. 19–32, 2023, [Online]. Available: <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>
- [23] A. B. Pratama, R. Herowati, and H. M. Ansory, "Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit," *Maj. Farm.*, vol. 17, no. 2, p. 233, 2021, doi: 10.22146/farmaseutik.v17i2.59297.
- [24] K. K. Brown and A. Toker, "The phosphoinositide 3-kinase pathway and therapy resistance in cancer," *F1000Prime Rep.*, vol. 7, no. February, pp. 1–8, 2015, doi: 10.12703/P7-13.
- [25] A. Akinleye, P. Avvaru, M. Furqan, Y. Song, and D. Liu, "Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics," *J. Hematol. Oncol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–17, 2013, doi: 10.1186/1756-8722-6-88.
- [26] Arwansyah, L. Ambarsari, and T. I. Sumaryada, "Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase," *Curr. Biochem.*, vol. 1, no. 1, pp. 11–19, 2014.
- [27] O. Nursanti, "Docking Dan Uji Toksisitas Secara Insilico Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik," *INPHARMED J. (Indonesian Pharm. Nat. Med. Journal)*, vol. 6, no. 1, p. 35, 2022, doi: 10.21927/inpharmed.v6i1.1922.
- [28] X. Du *et al.*, "Insights into protein–ligand interactions: Mechanisms, models, and methods," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 2, pp. 1–34, 2016, doi: 10.3390/ijms17020144.
- [29] M. Umamaheswari, A. Madeswaran, and K. Asokkumar, "Virtual screening analysis and in-vitro xanthine oxidase inhibitory activity of some commercially available flavonoids," *Iran. J. Pharm. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 317–323, 2013.
- [30] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2," *J. Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [31] N. Kurnyawaty, H. Suwito, and F. Kusumattaqiin, "Studi In Silico Potensi Aktivitas Farmakologi Senyawa Golongan Dihidrotetrazolopirimidin," *J. Kim. (JOURNAL Chem.)*, vol. 15, no. 2, pp. 172–179, 2021.