

**PENAPISAN VIRTUAL SENYAWA PROPOLIS LEBAH  
*Tetragonula* sp. SEBAGAI KANDIDAT HEPATOPROTEKTOR  
MELALUI PENDEKATAN MOLEKULAR DOCKING TERHADAP  
ENZIM ALANINE AMINOTRANSFERASE DAN ASPARTATE  
AMINOTRANSFERASE**

**Adimas Dwi Tyassandi<sup>1</sup>, Paula Mariana Kustiawan<sup>1\*</sup>, Putri Hawa Syaifie<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda, 75123  
Indonesia

<sup>2</sup>Center of Excellence Life Sciences, Nano Center Indonesia, Tangerang Selatan, 15314,  
Indonesia

Email : pmk195@umkt.ac.id

**ABSTRAK**

Hati merupakan organ utama yang berperan dalam menjaga homeostasis tubuh, khususnya dalam proses detoksifikasi dan metabolisme. Kerusakan hati yang dipicu oleh paparan xenobiotik dan stres oksidatif umumnya ditandai dengan peningkatan kadar enzim alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi hepatoprotektif senyawa bioaktif dari propolis lebah kelulut (*Tetragonula* sp.) melalui pendekatan penapisan virtual berbasis molecular docking. Sebanyak delapan senyawa dipilih berdasarkan studi literatur dan didocking terhadap target protein ALT (PDB ID: 3IHJ) dan AST (PDB ID: 1YAA) menggunakan AutoDock Vina yang terintegrasi dalam PyRx, dengan visualisasi struktur dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio. Validasi metode dilakukan melalui redocking dengan nilai root mean square deviation (RMSD) < 2 Å yang menunjukkan keandalan metode docking yang digunakan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Kuwanon T memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap AST (-7,2 kkal/mol) dan ALT (-5,8 kkal/mol), dibandingkan dengan senyawa pembanding silibinin (-7,0 dan -5,0 kkal/mol). Perbedaan energi ikatan yang relatif kecil (<1 kkal/mol) mencerminkan profil afinitas yang sebanding antar ligan, yang didukung oleh kesesuaian interaksi dengan residu asam amino kunci pada situs pengikatan. Temuan ini menunjukkan bahwa Kuwanon T berpotensi sebagai kandidat awal agen hepatoprotektor. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan dasar komputasional dalam pengembangan senyawa turunan propolis, serta mendukung kajian lanjutan melalui uji *in vitro*, *in vivo*, dan analisis farmakokinetik untuk aplikasi terapeutik di masa mendatang.

Kata kunci: ALT, AST, Hepatoprotektor, Propolis, Penambatan Molekuler

**ABSTRACT**

The liver plays a central role in maintaining physiological homeostasis, particularly in detoxification and metabolic processes. Hepatic injury, often induced by xenobiotics and oxidative stress, is commonly associated with elevated levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). This study aimed to evaluate the hepatoprotective potential of bioactive compounds derived from stingless bee propolis (*Tetragonula* sp.) using a virtual screening approach based on molecular docking. A total of eight compounds were selected from the literature and docked against ALT (PDB ID: 3IHJ) and AST (PDB ID: 1YAA) using AutoDock Vina integrated in PyRx, with structural visualization performed in BIOVIA Discovery Studio. Method validation was conducted through redocking, yielding root mean square deviation (RMSD) values below 2 Å, indicating reliable docking performance. Among the tested compounds, Kuwanon T exhibited the strongest binding affinity toward AST (-7.2 kcal/mol) and ALT (-5.8 kcal/mol), outperforming the reference compound silibinin (-7.0 and -5.0 kcal/mol, respectively). The relatively small differences in binding energies (<1 kcal/mol) indicate comparable affinity profiles across ligands, supported by consistent interactions with key amino acid residues within the binding site. These findings suggest that Kuwanon T is a promising candidate for further investigation as a hepatoprotective agent. Overall, this study provides a

computational foundation for the development of propolis-derived compounds, supporting their advancement into *in vitro*, *in vivo*, and pharmacokinetic evaluations toward future therapeutic applications.

Keywords: ALT, AST, Hepatoprotector, Propolis, Molecular Binding

## PENDAHULUAN

Hati merupakan organ vital yang menjalankan berbagai fungsi krusial dalam tubuh, detoksifikasi, metabolisme, sintesis protein, dan produksi biokimia yang diperlukan untuk pencernaan. Sehingga kerusakan pada hati menjadi isu kesehatan internasional yang besar yang mengakibatkan sekitar 2 juta kematian setiap tahun, yang setara dengan 4% dari total kematian di seluruh dunia (1 dari setiap 25 kematian) [1].

Indikator kerusakan sel hati (hepatosit) yang paling umum digunakan dalam diagnosis klinis dilihat berdasarkan peningkatan kadar enzim Alanine Aminotransferase (ALT) dan Aspartate Aminotransferase (AST) dalam darah [2]. Enzim-enzim ini biasanya berada di dalam sel hati, dan ketika sel-sel tersebut rusak atau mati, enzim akan bocor ke dalam aliran darah, menyebabkan peningkatan levelnya [3]. ALT diketahui lebih spesifik terhadap jaringan hati, sedangkan AST berhubungan dengan tingkat keparahan kerusakan hepatoseluler dan disfungsi mitokondria. Oleh karena itu, penggunaan ALT dan AST dalam *molecular docking* pada penelitian ini bertujuan sebagai pendekatan eksploratif awal untuk mengevaluasi kemungkinan interaksi senyawa bioaktif propolis terhadap protein yang berkaitan erat dengan biomarker cedera hati dan mekanisme hepatoproteksi [4, 5].

Terapi standar untuk gangguan hati sering kali terbatas, misalnya memiliki efek samping, biaya yang mahal, dan keefektifan yang tidak selalu maksimal. Ini mendorong upaya untuk menemukan metode pengobatan lain yang lebih aman dan efisien, salah satunya dengan menggunakan bahan-bahan alami. Propolis merupakan suatu senyawa resin kompleks yang dikumpulkan oleh lebah dari berbagai tumbuhan yang telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional karena potensi biologisnya yang luas, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antitumor [6–10].

Mekanisme hepatoprotektor kuat berkaitan dengan kemampuan senyawa aktif untuk berinteraksi dengan target molekuler

tertentu dalam sel hati [11]. Pendekatan *in silico* melalui metode penambatan molekuler (*molecular docking*) hadir sebagai teknik komputasi yang cukup efisien untuk memprediksi interaksi antara suatu ligan dengan reseptor target seperti enzim ALT dan AST pada tingkat atom [12].

Metode ini memungkinkan penapisan virtual ribuan senyawa untuk mengidentifikasi kandidat yang memiliki afinitas pengikatan tertinggi dan stabilitas terbaik terhadap target, sehingga dapat memprediksi potensi aktivitas biologisnya sebelum dilakukan uji yang lebih kompleks dan mahal secara *in vitro* maupun *in vivo* [13].

Hingga saat ini, studi *molecular docking* terhadap senyawa propolis lebah kelulut yang dikaitkan dengan indikator kerusakan hati masih terbatas, sehingga penelitian ini menawarkan pendekatan eksploratif awal dalam penemuan kandidat hepatoprotektor berbasis bahan alam.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental berbasis *computer* secara *in silico* untuk mengetahui interaksi antara senyawa aktif yang ditemukan dalam Propolis lebah tanpa sengat.

**Bahan:** Reseptor target dan ID Protein yang digunakan adalah ALT (3IHJ) [14], dan AST (1YAA) [15] yang diperoleh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk pdb. Kemudian Senyawa yang digunakan adalah senyawa yang umum teridentifikasi dalam propolis lebah kelulut, yaitu: *Umbelliferone*; *Acetylmodin*; *Forsythenin*; *Magnolol*; *Gomisin K2*; *Kuwanon T*; *Kushenol B*; *Kansenone* yang diunduh struktur tiga dimensinya melalui situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Selain itu, ligan standar seperti silibinin digunakan sebagai kontrol dalam studi ini [15].

**Alat :** Perangkat keras yang digunakan berupa Laptop Asus Tuf A15 dengan spesifikasi prosesor Ryzen 7 4800H (16CPUs), ~2,9Ghz, RAM 32 GB, SSD 512 GB, *Graphic Card* NVIDIA GeForce RTX 3050, Terhubung

koneksi internet dan *AC/DC adapter*. Laptop yang digunakan berbasis *Operating System Windows 11*, 64-bit, dan perangkat lunak seperti *ChemDraw Pro 22.20*, *AutoDockTools 1.5.7*, *Discovery Studio Visualizer 2024*, *PyRx 0.9.9*.

## Metode

Dalam molekular docking dilakukan beberapa tahap terlebih dahulu sebelum menambatkan pada protein target seperti berikut.

### Preparasi Protein Target

Protein target yang digunakan dalam studi ini meliputi aspartate amino transaminase (AST) (PDB: 1YAA) dan alanine aminotransferase (ALT) (PDB: 3IHJ). AST (1YAA) berasal dari organisme *Schizosaccharomyces pombe*, yang digunakan sebagai model enzim aminotransferase. Langkah berikutnya melakukan isolasi reseptor dari molekul air yang tidak diperlukan dan zat-zat lain yang tidak relevan, termasuk ligan asli mereka. Proses isolasi ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools*. Dalam *Autodock Tools*, persiapan awal meliputi penghilangan molekul air dari reseptor, ikatan molekuler umumnya dilakukan untuk menyaring banyak senyawa sekaligus, dan penggunaan molekul air dalam proses ini akan tidak praktis [16]. Preparasi dilakukan dengan penambahan hidrogen polar, pemberian muatan Gasteiger, serta penghilangan molekul yang tidak relevan dengan tetap mempertimbangkan keterbatasan penghilangan molekul air. Reseptor kemudian dipisahkan dari *native ligand*-nya, keduanya menerima penambahan hidrogen dengan setting *Polar only*. Lalu dilakukan *merge-non-polar*, dan terakhir fitur *Compute Gasteiger* juga diterapkan. Setiap reseptor disimpan menjadi dua file terpisah satu untuk reseptor dan satu untuk *native ligand*, keduanya disimpan dalam format *.pdbqt*. File-file ini kemudian diimpor ke *PyRx* versi 0.9.9 untuk validasi metode docking.

### Preparasi Ligand

Ligan dipilih berdasarkan studi literatur terkait kandungan propolis dan aktivitas biologisnya [17, 18]. Senyawa *Umbelliferone*; *Magnolin*; *Gomisin K2*; *Kuwanon T*; *Kushenol B*; *Kansanone* yang telah diunduh dalam bentuk *.sdf* dilakukan preparasi dengan menggunakan *BIOVIA Studio Visualizer*

dengan mengubah format kedalam *mol/sdfile*. Lalu dapat dimasukkan pada kolom *Openbabel* pada *PyRx0.9.9* lalu dilakukan *minimize energy*, dan *convert all to pdbqt* selanjutnya dapat diproses untuk *docking* pada reseptor target.

### Validasi Docking

Validasi metode dilakukan untuk memastikan bahwa parameter *docking* yang diterapkan sesuai untuk proses *docking* ligan uji dengan protein target. Proses validasi ini mencakup *redocking*, yang melibatkan pengikatan ulang ligan asli ke alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST) menggunakan *PyRX 0.9.9*. Setelah protein target dan ligan disiapkan, langkah berikutnya adalah mengatur *grid box* menggunakan *Autodock tools* dengan menentukan pusat grid pada ligan dengan setting *center on ligand*, dan mencatatnya untuk digunakan pada *PyRx 0.9.9*.

Hasil simulasi docking dianggap valid jika nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh kurang dari atau sama dengan 2 Å. Nilai RMSD yang lebih kecil menunjukkan bahwa posisi ligan asli yang *docking* lebih dekat dengan posisi ligan asli yang diperoleh melalui kristalografi [19].

### Molekular Docking

Protein atau ligan yang telah melewati proses validasi docking menjalani *docking* molekuler menggunakan perangkat lunak *PyRx 0.9.9*, dengan menerapkan algoritma genetik Lamarckian. Dimensi *grid box* yang diperoleh dari proses validasi digunakan sebagai situs aktif [16]. Parameter docking menggunakan *AutoDock Vina* dengan *exhaustiveness* sebesar 8, serta mempertimbangkan kondisi protonasi pada pH fisiologis (~7,4). Hasil dari docking molekuler ini mencakup nilai *Binding Affinity* untuk setiap ligan terhadap protein target, serta konformasi yang terbentuk saat ligan berikatan dengan protein target, yang disimpan dalam format *sdf*. Selanjutnya, hasil ini akan dievaluasi berdasarkan nilai *binding affinity* ligan propolis dibandingkan dengan ligan asli dan ligan standar terhadap protein target. Untuk memvisualisasikan hasil *docking* molekuler, digunakan *BIOVIA Discovery Studio 2024*, yang memungkinkan pengamatan

struktur 3D dan 2D serta interaksi asam amino yang terjadi antara protein dan ligan [20].

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum melakukan analisis docking, sangat penting untuk memvalidasi metode terlebih dahulu untuk memastikan kesesuaian situs interaksi reseptor-ligan. Studi ini menggunakan teknik redocking dengan

memanfaatkan perangkat lunak PyRx 0.9.9. Pengaturan *Grid Box* diperlukan untuk memperkirakan area interaksi aktif antara reseptor dan ligan, yang dapat divisualisasikan menggunakan Autodock 1.5.7. yang mana didapatkan hasil koordinat *Grid Box* dan hasil RMSD *redocking* seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Grid box dan RMSD validasi

Reseptor	Koordinat Grid Box			Nomor Grid Box			RMSD <2
	X	Y	Z	X	Y	Z	
3IHJ	-15.277	55.139	11.858	15	15	15	1,798
1YAA	45.306	37.247	39.056	20	20	20	0,969

Proses *redocking* menunjukkan bahwa metode yang digunakan valid, sebagaimana terlihat dari hasil RMSD setiap reseptor target, yang menunjukkan nilai <2. Selanjutnya dapat dilakukan proses docking terhadap protein target AST dan ALT.

Hasil docking dari PyRx 0.9.9 ditampilkan dalam tabel yang berisi nilai energi ikatan dari setiap senyawa yang telah

didocking beserta ikatan asam amino yang terjadi, yang kemudian diekspor dalam format .pdb untuk analisis yang dilakukan di BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2024 lalu diperhatikan interaksi ikatan yang terjadi setelah proses docking. Hasil yang diperoleh dari proses docking dua protein target dengan 8 ligan uji yang memiliki aktivitas di atas kontrol positif silibinin dapat dilihat pada Tabel 2. berikut.

Tabel 2. Hasil interaksi molekul senyawa terhadap protein 3IHJ dan 1YAA

Senyawa Uji	1YAA (AST)		3IHJ (ALT)	
	<i>Binding Energy</i> (kcal/mol)	Interaksi Utama	<i>Binding Energy</i> (kcal/mol)	Interaksi Utama
<b>Kuwanon T</b>	-7,2	H-bond (THR109, ASN194, LYS258), Pi-cation (LYS258), Alkyl (ALA224, LEU112, ALA257), Pi-alkyl (TYR263, PHE18), Pi-sigma (TRP140)	-5,8	H-bond (TYR216, LEU218, ARG494), Alkyl (VAL301, LYS341, ALA187), Pi-alkyl (PRO217)
<b>Kushenol B</b>	-7,1	Pi-cation (LYS258), Alkyl (ILE146, ALA257, ALA224), Pi-alkyl (TRP140), Pi-Pi T-shaped (PHE18)	-5,4	H-bond (TYR216, ARG494), Alkyl (ALA187, VAL301), Pi-alkyl (PRO217)
<b>Acetylemodin</b>	-	-	-5,3	H-bond (CYS347, TYR440, ARG494), Pi-alkyl (TYR216), Pi-cation (LYS341)

<b>Silibinin</b>	-7,0	H-bond (ASN194, LYS258, GLY38), Carbon H-bond (LEU106), Pi-stacked (TRP140), Pi-alkyl (LEU17), Pi-Pi T-shaped (PHE18)	-5,0	H-bond (SER340, SER188, CYS347), Alkyl (PRO217), Pi-cation (LYS341),
<b>Native Ligand</b>	-6,4	H-bond (TRP140, ARG386, LYS258, ASN194), Pi-alkyl (ALA257, PHE18), Alkyl (ALA257)	-4,3	H-bond (LYS341, SER188, ARG350), Pi-alkyl (PRO15, PHE18), Alkyl (ALA257)

Hasil analisis pada target ALT menunjukkan 3 senyawa dengan nilai ikatan lebih negatif dibanding kontrol silibinin. adapun pada kontrol silibinin menunjukkan ikatan hydrogen SER188 dan residu asam amino lain LYS341 yang sama dengan native ligand reseptor 3ihj. Pada target reseptor Alanine Aminotransferase (ALT) menunjukkan hasil *native ligand* pada protein ini memiliki nilai binding energy ( $\Delta G$ ) sebesar (-4,3 kkal/mol). pada reseptor ini digunakan standar yang digunakan sebagai kontrol yaitu Silibinin sebesar (-5 kkal/mol) yang mana pada hasil tabel menunjukkan bahwa terdapat total 3 senyawa yang memiliki nilai binding energy ( $\Delta G$ ) yang lebih tinggi dibandingkan kontrol. Lalu pada Target Reseptor Aspartate Aminotransferase (AST) menggunakan kontrol yang sama yaitu silibinin yang memiliki nilai binding energy ( $\Delta G$ ) sebesar (-7,4 kkal/mol) berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan 3 senyawa yang memiliki nilai diatas kontrol silibinin. Dari hasil diambil kedua protein tersebut yang paling teratas yaitu Kuwanon T yang memiliki efektifitas nilai binding energy ( $\Delta G$ ) paling tinggi diantara standar pada dua protein target.

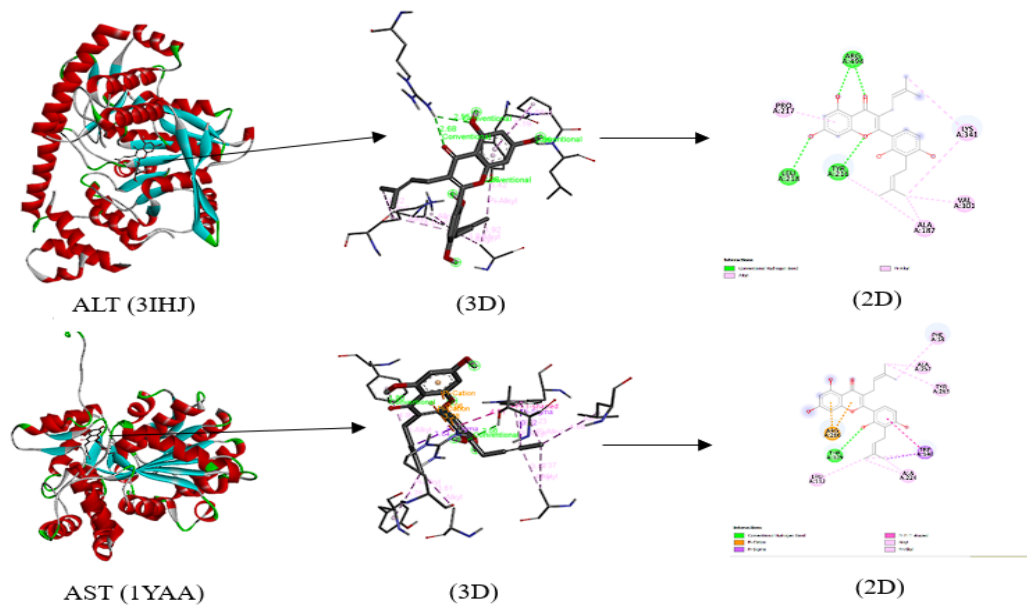
Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan terdapat kesamaan ikatan antara Kuwanon T dengan kontrol silibinin dan *Native ligand*. Pada Kuwanon T memiliki kesamaan ikatan seperti pada kontrol silibinin yaitu LYS341, dan PRO217. dari hasil menunjukkan jarak ikatan yang juga serupa pada LYS341 Kuwanon T memiliki jarak (4,58) sedangkan silibinin (4,91) lalu pada PRO217 Kuwanon T memiliki jarak yang berbeda yaitu (5,19) yang termasuk interaksi ikatan rendah sedangkan silibinin (3,80) termasuk jenis interaksi ikatan sedang. Berdasarkan analisis struktur protein dan literatur terkait enzim aminotransferase,

residu-residu yang teridentifikasi pada hasil docking dapat diklasifikasikan menjadi bagian dari binding site dan residu yang berasosiasi dengan lingkungan katalitik enzim.

Pada protein AST (1YAA), residu seperti LYS258, ASN194, TRP140, dan PHE18 diketahui berada di sekitar kantong pengikatan ligan (binding pocket) yang juga ditempati oleh ligan native. Secara khusus, residu LYS258 berperan penting dalam stabilisasi ligan melalui interaksi elektrostatis dan sering dilaporkan berdekatan dengan kofaktor piridoksal fosfat (PLP) pada enzim aminotransferase, yang merupakan komponen esensial dalam mekanisme katalitik. Sementara itu, residu aromatik seperti TRP140 dan PHE18 berkontribusi dalam interaksi  $\pi$ - $\pi$  stacking yang berperan dalam stabilisasi kompleks ligan-protein.

Pada protein ALT (3IHJ), residu seperti TYR216, ARG494, LYS341, dan SER188 teridentifikasi sebagai bagian dari daerah pengikatan ligan berdasarkan kesesuaian dengan posisi ligan native dan kontrol silibinin. Residu LYS341 memiliki peran penting dalam menjaga orientasi ligan melalui interaksi elektrostatis, sedangkan TYR216 dan SER188 berkontribusi dalam pembentukan ikatan hidrogen yang mendukung kestabilan kompleks.

Kesamaan pola interaksi antara ligan uji, ligan native, dan kontrol menunjukkan bahwa senyawa seperti Kuwanon T mampu menempati kantong pengikatan yang relevan secara structural (Gambar 1). Keterlibatan residu yang berasosiasi dengan lingkungan katalitik dan binding site ini mengindikasikan bahwa ligan tidak hanya berikatan secara non-spesifik, tetapi memiliki kecocokan spasial dan kimiawi terhadap situs aktif enzim.



Gambar 1. Visualisasi Kuwanon T terhadap reseptor target

Dengan demikian, hasil ini memperkuat bahwa senyawa yang diuji berpotensi berinteraksi pada *active/binding site* protein target, sehingga membuka kemungkinan mekanisme modulasi aktivitas enzim melalui kompetisi dengan ligan alami. Temuan ini memberikan dasar molekuler yang lebih kuat dalam mendukung potensi senyawa sebagai kandidat awal hepatoprotektor berbasis interaksi target. Berdasarkan analisis target AST menunjukkan bahwa Kuwanon T memiliki ikatan yang serupa dengan kontrol silibinin yaitu pada ikatan seperti TRP140 dan PHE18. Pada jenis ikatan TRP140 memiliki jarak ikatan yang berbeda dengan silibinin yaitu pada Kuwanon T (3,62) yang mana merupakan interaksi sedang dibandingkan dengan silibinin (4,91) termasuk kategori jarak interaksi lemah. Pada jenis ikatan lain seperti PHE18 Kuwanon T memiliki jarak (4,99) sedangkan pada Silibinin memiliki jarak (4,91) menunjukkan kesamaan interaksi yang lemah yang mana dapat dikatakan memiliki mekanisme yang serupa dengan berikatan pada jenis ikatan [21].

Propolis digunakan oleh lebah kelulut untuk melindungi sarang mereka dari patogen, seperti bakteri, jamur, dan virus, serta untuk menutup celah-celah pada sarang. Propolis sendiri adalah campuran resin yang dikumpulkan oleh lebah dari tumbuhan, yang tercampur dengan lilin lebah dan enzim-enzim yang dihasilkan oleh lebah [22]. Adapun

kandungan utama propolis diperoleh dari tanaman atau tumbuhan yang dikumpulkan oleh lebah disekitar sarangnya sehingga senyawa aktif yang telah dianalisis diduga berasal dari tumbuhan sekitar.

Pada Kuwanon T sendiri merupakan senyawa flavonoid yang terutama ditemukan dalam tanaman *Morus alba* dan beberapa spesies lain dari genus *Morus*. Senyawa ini termasuk dalam kelompok *prenylated flavonoids*, yang dikenal memiliki aktivitas biologis yang beragam, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba [23]. *Morus alba* diketahui memiliki efektifitas spesifik pada pemulihan fungsi enzimatis dan mengurangi stres oksidatif dalam sel hati yaitu pada sel HepG2 yang terpapar etanol atau ACE, *Morus alba* meningkatkan viabilitas sel dan mengurangi kerusakan sel [24]. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa *Morus alba* memiliki efektifitas dalam menurunkan kadar ALT dan AST yang dikaitkan dengan aktivitas antioksidan tinggi dari kandungan flavonoid, fenolat, dan antosianin pada daun, buah, maupun bijinya melalui mekanisme penangkapan radikal bebas.

Selain itu, senyawa Kuwanon T juga telah dilaporkan ditemukan pada propolis *Tetragonula* sp. dan menunjukkan aktivitas hepatoprotektif pada model tikus yang diinduksi doxorubicin atau epirubicin dengan

penurunan kadar AST yang signifikan secara statistik [25]. Temuan tersebut mendukung penggunaan target docking ALT dan AST dalam penelitian ini sebagai pendekatan eksploratif awal untuk mengevaluasi kemungkinan interaksi molekuler Kuwanon T terhadap protein yang berkaitan dengan biomarker kerusakan hati, sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai potensi mekanisme hepatoprotektif senyawa propolis secara *in silico* sebelum dilakukan uji biologis lebih lanjut.

Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa yang diuji memiliki afinitas pengikatan yang baik dengan profil energi yang relatif sebanding (<1 kkal/mol), mengindikasikan potensi interaksi yang konsisten terhadap target protein. Temuan ini memperkuat posisi senyawa sebagai kandidat awal dalam pengembangan agen hepatoprotektor berbasis bahan alam. Untuk mendukung translasi hasil secara lebih komprehensif, penelitian lanjutan dapat diarahkan pada uji *in vitro* menggunakan sel hepatosit (misalnya HepG2), evaluasi aktivitas

antioksidan dan antiinflamasi, serta uji *in vivo* untuk mengamati pengaruh terhadap kadar ALT dan AST. Selain itu, analisis farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) akan menjadi langkah strategis dalam memperkuat potensi pengembangan menuju aplikasi terapeutik.

## SIMPULAN

Berdasarkan dari 8 senyawa aktif yang digunakan terhadap 2 target reseptor yang telah dilakukan molekular docking menunjukkan satu senyawa yang memiliki efektifitas paling tinggi diantara kedua target yang mana dari segi Binding Affinity pada ALT: -5,8 kkal/mol dan silibinin dengan nilainya -5,0 kkal/mol, pada target AST juga menunjukkan potensi yaitu dengan nilai -7,2 Menunjukkan yang lebih tinggi dibandingkan standarnya yaitu silibinin -7 kkal/mol. Melihat hasil tersebut menunjukkan senyawa Kuwanon T memiliki potensi sebagai agen hepatoprotektor.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan ucapan terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur dan Nano Center Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol* 2023; 79: 516–537.
- [2] Dewi DC, Metasari D. Gambaran Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) Pada Akseptor Pil Kontasepsi Di Puskesmas Pembantu Pagar Dewa I Kecamatan Selebarkota Bengkulu Tahun 2021. *J Midwifery* 2022; 10: 1–7.
- [3] Reza A, Rachmawati B. Perbedaan kadar sgot dan sgpt antara subyek dengan dan tanpa diabetes mellitus. *J Kedokt Diponegoro (Diponegoro Med Journal)* 2017; 6: 158–166.
- [4] McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J* 2016; 15: 817.
- [5] Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 332–339.
- [6] Awang N, Ali NA, Majid FAA, et al. Total flavonoids and phenolic contents of sticky and hard propolis from 10 species of Indo-Malayan stingless bees. *Malaysian J Anal Sci* 2018; 22: 877–884.
- [7] Yasir A, Adjeng A, Firgianti S, et al. Antioxidant Activity of Stingless Bee Propolis (*Tetrigona apicalis*) Extracts from Dammar Forest Vegetation. *FITOFARMAKA J Ilm Farm* 2024; 14: 87–98.
- [8] Yanti EN, Kustiawan PM. Study of Indonesian stingless bee propolis potential as antioxidant: a review. *J Farm Sains Dan Prakt* 2023; 261–269.
- [9] Kustiawan PM, Dewi SR, Pratiwi J, et al. Phytochemical Analysis and Anti-Inflammatory Activity of The Combination of *Trigona apicalis* propolis Extract and Honey. *Borneo J Pharm* 2023; 6: 125–132.
- [10] Mohamed WAS, Ismail NZ, Muhamad M, et al. Q-TOF LC-MS compounds evaluation of propolis extract derived from Malaysian stingless bees,

- Tetrigona apicalis, and their bioactivities in breast cancer cell, MCF7. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29: 103403.
- [11] Fan J, Fu A, Zhang L. Progress in molecular docking. *Quant Biol* 2019; 7: 83–89.
- [12] Komari N, Safarina T, Ahmad MM, et al. Evaluasi Docking Molekular Potensi  $\beta$ -Sitosterol dari Kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai Inhibitor Estrogen Receptor. *J Pharmascience* 2022; 9: 248–257.
- [13] Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4331.
- [14] Upadhyay R, Singh C, Mishra AK, et al. Estimation of antioxidant potential, phytochemical profiling, and in silico characterization of hepatoprotective biomarkers of *Phyllanthus fraternus* GL Webster leaves. *Chem Sel* 2023; 8: e202300581.
- [15] Jeong SY, Jin H, Chang JH. Crystal structure of L-aspartate aminotransferase from *Schizosaccharomyces pombe*. *PLoS One* 2019; 14: e0221975.
- [16] Arba M, Nur-Hidayat A, Usman I, et al. Virtual screening of the Indonesian medicinal plant and zinc databases for potential inhibitors of the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of 2019 novel coronavirus. *Indones J Chem*; 20.
- [17] Biluca FC, de Gois JS, Schulz M, et al. Phenolic compounds, antioxidant capacity and bioaccessibility of minerals of stingless bee honey (*Meliponinae*). *J Food Compos Anal* 2017; 63: 89–97.
- [18] Ibáñez B, Melero A, Montoro A, et al. Radioprotective effects from propolis: a review. *Molecules* 2023; 28: 5842.
- [19] Amrulloh LSWF, Harmastuti N, Prasetyo A, et al. Analysis of molecular docking and dynamics simulation of mahogany (*Swietenia macrophylla* King) compounds against the PLpro enzyme SARS-COV-2. *J Farm dan Ilmu Kefarmasian Indones* 2023; 10: 347–359.
- [20] Akyuni Q, Putri DH, Ahda Y. The Prediction of the Interaction Genistein and Daidzein Compounds on ESR2 Expression by Molecular Docking. *J Serambi Biol* 2023; 8: 32–37.
- [21] Hanif AU, Lukis PA, Fadlan A. Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy J Chem*.
- [22] Ramadhan S, Kustiawan PM. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Propolis Lebah Kelulut *Tetrigona apicalis* dan *Homotrigona fimbriata* terhadap Mencit (*Mus musculus* L.). *J Pharmascience* 2024; 12: 143–156.
- [23] Ko W, Liu Z, Kim KW, et al. Kuwanon T and sanggenon a isolated from *Morus alba* exert anti-inflammatory effects by regulating NF- $\kappa$ B and HO-1/Nrf2 signaling pathways in BV2 and RAW264. 7 cells. *Molecules* 2021; 26: 7642.
- [24] Liang HW, Yang TY, Teng CS, et al. Mulberry leaves extract ameliorates alcohol-induced liver damages through reduction of acetaldehyde toxicity and inhibition of apoptosis caused by oxidative stress signals. *Int J Med Sci* 2021; 18: 53.
- [25] Sahlan, M., Hapsari NRA, Pratami KD, et al. Potential hepatoprotective effects of flavonoids contained in propolis from South Sulawesi against chemotherapy agents. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28: 5461–5468.