

INTISARI

Rasa nyeri sedang sampai berat akibat pascaoperasi atau kanker menunjukkan prevalensi yang tinggi di Indonesia maupun di dunia. Saga rambat (*Abrus precatorius* L.) secara empiris digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk rasa nyeri. Studi eksperimental oleh Mondal et al. (2017) menggunakan metode *Eddy's hot pate* menunjukkan aktivitas tanaman saga rambat sebagai analgetika dengan tramadol digunakan sebagai senyawa standar acuan. Penelitian ini bertujuan menguji afinitas agonis kandungan kimia tumbuhan saga rambat terhadap reseptor OPRM1, OPRD1, OPRK1, OPRL1 yang terlibat di sistem analgetika opioid melalui pendekatan *in silico* dengan *molecular docking*.

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan aplikasi MOE dengan memilih protokol *docking* yang valid. Pada validasi pose, terpilih protokol yaitu *site Pocket*, *placement Triangle Matcher*, *refinement Induced Fit*. Protokol validasi pose dinyatakan valid dengan parameter RMSD < 2. Pada validasi *scoring function*, nilai pIC₅₀ dari *known ligand* yang diperoleh dari *website* ZINC dan hasil *score docking* dari masing-masing pilihan *scoring function* dilakukan regresi linier dan terpilih *scoring function* yang valid untuk OPRM1 yaitu ASE untuk reseptor aktif dan London dG untuk reseptor inaktif, OPRD1 yaitu Alpha HB untuk reseptor aktif dan London dG untuk reseptor inaktif, OPRK1 yaitu ASE untuk reseptor aktif dan Alpha HB untuk reseptor inaktif, serta OPRL1 yaitu Afinity dG untuk reseptor aktif dan GBVI untuk reseptor inaktif. Protokol *scoring function* dinyatakan valid dengan parameter nilai koefisien korelasi (R) < -0,8. Ligan uji yang digunakan adalah 90 konstituen kimia dari senyawa alkaloid, flavonoid, triterpenoid, organik amina, monoterpenoid, seskuiterpenoid, apokarotenoid, steroid, poliketida, lignan, dan merohemiterpenoid yang terdapat pada tanaman saga rambat. Data senyawa ini diperoleh dari *website* CMAUP.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa golongan triterpenoid, alkaloid, steroid, flavonoid, dan poliketida pada tanaman saga rambat diprediksi memiliki aktivitas agonis dan poten terhadap reseptor opioid, ditandai dengan nilai rasio pIC₅₀ di reseptor aktif/inaktif > 1 dan memiliki nilai pIC₅₀ yang lebih tinggi dari *native ligand*. Interaksi yang terlibat pada reseptor opioid di antaranya ikatan hidrogen, hidrofobik, dan/atau ionik. Senyawa alkaloid memiliki ciri esensial yaitu interaksi ionik dengan asam amino Asp pada TM3. Senyawa triterpenoid-saponin menunjukkan interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen, serta interaksi ionik dengan asam amino Lys atau Arg. Senyawa steroid memiliki interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen. Senyawa flavonoid memiliki ikatan alkil atau Pi-Pi. Senyawa poliketida memiliki interaksi kunci dengan Pi-alkil. Kesamaan residu asam amino dan jenis ikatan dengan agonis opioid yang telah diketahui mengindikasikan bahwa senyawa uji kemungkinan memiliki aktivitas sama sebagai agonis.

KATA KUNCI: Analgetika, *Abrus precatorius* L., Opioid, *in silico*

ABSTRACT

Moderate to severe post-surgical or cancer pain has a high prevalence in Indonesia and worldwide. Rosary pea (*Abrus precatorius* L.) is used empirically as a traditional treatment for pain. Experimental research by Mondal et al. (2017) using Eddy's hot pate method showed the activity of rosary pea plants as analgesics with tramadol used as a reference standard compound. This study is intended to test the agonist affinity of rosary pea plant chemical content towards OPRM1, OPRD1, OPRK1, OPRL1 receptors involved in the opioid analgesic system through an in silico approach with molecular docking.

The molecular docking process was performed using MOE application by electing a valid docking protocol. In the pose validation, the protocols selected were site Pocket, placement Triangle Matcher, refinement Induced Fit. The pose validation protocol was confirmed valid with RMSD parameter < 2 . In scoring function validation, the pIC50 value of known ligand obtained from ZINC website and score docking results from each scoring function option were performed linear regression and selected valid scoring function for OPRM1 is ASE for active receptor and London dG for inactive receptor, OPRD1 is Alpha HB for active receptor and London dG for inactive receptor, OPRK1 is ASE for active receptor and Alpha HB for inactive receptor, and OPRL1 is Affinity dG for active receptor and GBVI for inactive receptor. The scoring function protocol was confirmed to be valid with the parameter of correlation coefficient (R) < -0.8 . The test ligands used were 90 chemical constituents of alkaloid, flavonoid, triterpenoid, organic amine, monoterpene, sesquiterpene, apocarotenoid, steroid, polyketide, lignan, and meroterpene compounds found in vine saga plants. This compound data was obtained from the CMAUP website.

The docking results show that the triterpenoid, alkaloid, steroid, flavonoid, and polyketide groups in rosary pea plants are predicted to have agonist and potent activity against opioid receptors, characterized by pIC50 ratio values at active/inactive receptors > 1 and have higher pIC50 values than native ligands. Interactions involved in opioid receptors include hydrogen, hydrophobic, and/or ionic bonds. Alkaloid compounds have an essential characteristic, which is ionic interaction with Asp amino acids on TM3. Triterpenoid-saponin compounds show hydrophobic and hydrogen bonding interactions, as well as ionic interactions with Lys or Arg amino acids. Steroid compounds have hydrophobic interactions and hydrogen bonds. Flavonoid compounds have alkyl or Pi-Pi bonds. Polyketide compounds have key interactions with Pi-alkyl. The similarity of amino acid residues and bond types with known opioid agonists indicates that the test compounds may have similar activity as agonists.

KEYWORDS: Analgesics, *Abrus precatorius* L., Opioid, *in silico*