

## IDENTIFIKASI TARGET RESEPTOR SENYAWA 10,11-DIHIDROERISODIN SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER SECARA *IN SILICO*

Srie Rezeki Nur Endah<sup>1\*</sup>, Richa Mardianingrum<sup>1</sup> & Ruswanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perjuangan Tasikmalaya, Jl. Pembela Tanah Air No. 177, Kahuripan, Tasikmalaya, Jawa Barat, 46115

<sup>2</sup>STIKes Bakti Tunas Husada, Jl. Cilolohan 36 Tasikmalaya, Jawa Barat, 46115

\*Email: [srirezekine@gmail.com](mailto:srirezekine@gmail.com)

Received: 22 January 2018; Revised: March 2018; Accepted: March 2018; Available online: April 2018

### ABSTRAK

Kanker adalah salah satu penyakit yang paling ditakuti dan dianggap sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia. Umumnya, obat kanker adalah obat sintesis dengan harga yang relatif lebih mahal dan memiliki efek samping yang berbahaya, sehingga banyak orang beralih ke obat tradisional, misalnya dengan memanfaatkan tanaman. *Erythrina poeppigiana* merupakan salah satu tanaman yang bisa digunakan sebagai tanaman obat yang mengandung senyawa 10,11-dihidroerisodin yang secara etnofarmakologi bermanfaat antikanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi target reseptor senyawa 10,11-dihidroerisodin sebagai kandidat antikanker secara *insilico*. Hasil isolat murni kemudian diuji secara fisikokimia MS, UV-Vis, IR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, sehingga diperoleh struktur senyawa alkaloid 10,11-dihidroerisodin yang kemudian terhadap target reseptor secara *in silico*. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa senyawa 10,11-dihidroerisodin dapat bekerja pada reseptor Serine/threonine-protein kinase Chk1 yang berfungsi sebagai kandidat antikanker.

**Kata kunci:** 10,11-dihidroerisodin, antikanker, target reseptor

### ABSTRACT

Cancer is one of the most feared diseases and is considered the leading cause of death worldwide. Generally, cancer drugs are synthetic drugs with relatively more expensive prices and have harmful side effects, so many people turn to traditional medicine, for example by utilizing herbal medicine. *Erythrina poeppigiana* is one of the plants that can be used as a medicinal plant containing 10,11-dihydroerisodin compounds that are useful anticancer etnofarmakologi. The purpose of this study was to identify the target of 10,11 dihydroerisodin receptor compound as an *insilico* anticancer candidate. The pure isolate was then tested physicochemically MS, UV-Vis, IR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, to obtain the structure of 10,11-dihydroerisodin alkaloid compound which then to target receptors *in silico*. From the results of the study it was found that 10,11-dihydroerisodin compound can work on the Serine / threonine-protein kinase Chk1 receptor that serves as an anti-cancer candidate.

**Keywords :** 10,11-dihidroerisodin, anti-cancer, target receptors

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling ditakuti dan dipandang sebagai penyebab utama kematian diseluruh dunia. Penyakit yang bisa menyebabkan kematian ini merupakan ancaman bagi kesejahteraan dan kesehatan manusia secara umum. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa jumlah kematian karena kanker pada tahun 2015 sebanyak 9 juta orang dan tahun 2030 diperkirakan meningkat menjadi 11,4 juta, hal ini diperkirakan mengalami peningkatan jumlah penderita kanker setiap tahunnya hingga mencapai 6,25 juta orang dan dua pertiganya berasal dari negara berkembang termasuk Indonesia (Depkes RI, 2010).

Pengobatan kanker yang umum digunakan adalah kemoterapi untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Obat kanker umumnya memiliki efek samping yang cukup besar, sehingga masyarakat mulai memilih pengobatan tradisional untuk mengurangi efek samping (dampak negatif) dengan cara memanfaatkan tanaman sebagai obat herbal (Radjiddk., 2004).

*Erythrina poeppigiana* (Leguminosae) merupakan salah satu tanaman yang bisa digunakan sebagai obat, tersebar luas di Indonesia dan dikenal dengan nama dadap belendung (Heyne, 1987). Tumbuhan ini telah lama dikenal masyarakat Indonesia sebagai ramuan untuk rematik, infeksi, batuk, demam, radang, dan obat cacung (Hanum & Maesan, 1997). Tanaman ini secara etnofarmakologi bermanfaat untuk demam, antelmintik, antimalaria, antikanker dan anti fertilitas (Heyne, 1987). Kandungan metabolit sekunder pada *Erythrina* meliputi saponin, polifenol, flavonoid (Tanaka, 2002), alkaloid, dan terpenoid (Meiyanto *et al.*, 2003). Alkaloid dalam *Erythrina* memiliki jumlah senyawa paling banyak jika dibandingkan dengan senyawa metabolit sekunder lainnya (Araujo *et al.*, 2012), sehingga disebut alkaloid eritrina.

Peneliti terdahulu telah menemukan alkaloid dari ekstrak methanol kulit batang *E. poeppigiana*, telah berhasil diisolasi dan diperoleh dua golongan isokuinolin (Herlina *et al.*, 2003),  $\alpha$ -eritroidin,  $\beta$ -eritroidin, 8-okso- $\alpha$ -eritrodin, 8-okso- $\beta$ -eritrodin (Djiogueet *al.*, 2014), 11-12-dihidroerisodin (Mardianingrum, 2016) tetapi sejauh ini belum adanya penemuan senyawa alkaloid dari daun *E. poeppigiana* yang direaksikan dengan target reseptor kanker tepatnya secara *in silico*.

Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi target reseptor kanker secara *insilico*.

## METODE PENELITIAN

### Elusidasi Struktur Kimia

Hasil isolat murni kemudian diuji secara fisikokimia MS, UV-Vis, IR,  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ -NMR, sehingga diperoleh struktur senyawa alkaloid 10,11-dihidroerisodin.

### Studi *In Silico* senyawa alkaloid pada reseptor yang bekerja sebagai antikanker

#### 1. Preparasi Ligand

Menggambar *ligand* kuersetin dilakukan dengan cara menggambar *ligand* pada MarvinSketch kemudian di klik *tools* dan lakukan protonasi pada pH 7,4. *Ligand* disimpan dengan format *file.mrv*. kemudian dilakukan *Conformational search* lalu simpan hasil pencarian konformasi dengan format *file .mol2*. Prosedur tersebut dilakukan untuk semua *ligand* (Purnomo, 2013).

#### 2. Identifikasi Protein Target

Senyawa kuersetin yang telah dibuat pada proses preparasi ligand dengan format file “.mol2.” di *upload* pada website <http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>. *Submit file*, kemudian *download* hasil pengerjaan pada *Get Result* dengan memasukkan kode *Job ID* yang diberikan setelah meng-*upload file*.

#### 3. Validasi Docking

Program *ArgusLab* divalidasi untuk mendapatkan metode yang dapat dipercaya. Ligan pembanding di-*copy*, di-*paste* dan ligan yang dihasilkan tersebut ligan *copy*. Ligan *copy* di-*docking*-kan pada *ligand binding site reseptor* dengan metode *ArgusDoc*. Dilakukan perbandingan nilai ikatan antara ligan pembanding-ligan binding site reseptor dengan ikatan *ligan copy – ligand binding site reseptor*. Analisa data perbandingan nilai dinyatakan dengan RMSD (*Rate Mean Square Deviation*). Metode *docking* dikatakan baik jika nilai RMSD-nya lebih kecil atau sama dengan 2 Å. Jika nilai

RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 Å, metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Ruswanto, 2017).

#### 4. Analisis Protein Target

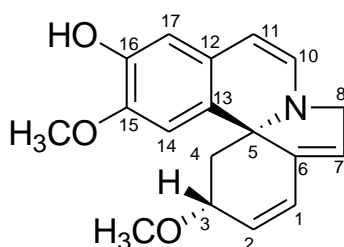
Analisis protein target hasil identifikasi protein dilakukan dengan melihat profil protein PDB pada website <http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/>. Masukkan kode PDB protein, kemudian akan muncul data profil dari protein target. Analisis ini dilakukan pada protein target yang tervalidasi pada proses validasi *docking*.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Identifikasi reseptor pada senyawa

Senyawa murni yang telah diperoleh kemudian dicari target reseptor melalui studi *In Silico*. Adapun hasil perolehan identifikasi protein target senyawa 10,11-dihidroerisodin dengan disertai urutan nilai

Z'-score tercantum pada tabel 1.

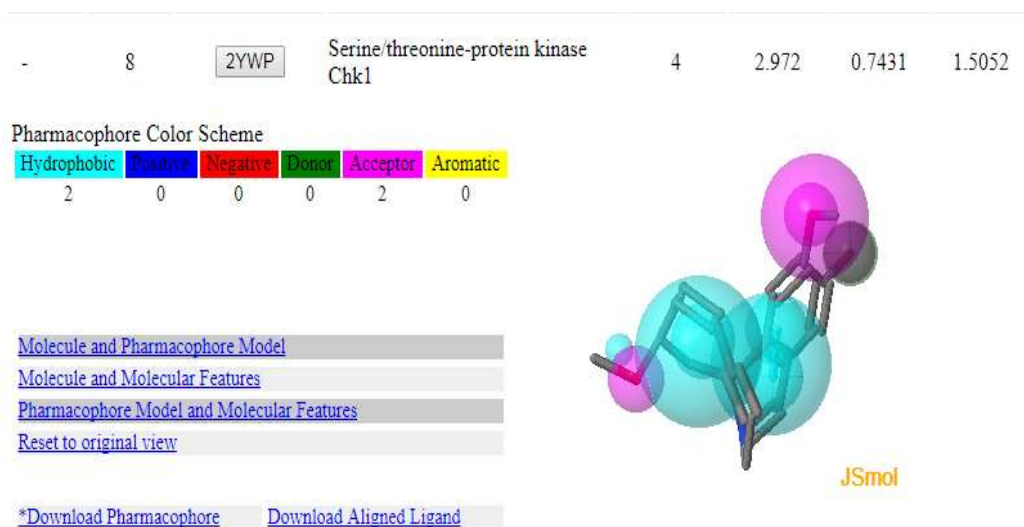


Gambar 1. Struktur senyawa 10,11- dihidroerisodin

Tabel 1. Data reseptor senyawa 10,11- dihidroerisodin

| Rank | PDB ID | Target Name | Number of Feature                                | Fit Score | Normalized Fit Score | z'-score |           |
|------|--------|-------------|--|-----------|----------------------|----------|-----------|
| +    | 1      | 1XLV        | Cholinesterase                                   | 3         | 2.969                | 0.9898   | 1.4283    |
| +    | 2      | 1IF4        | Carbonic anhydrase 2                             | 3         | 2.942                | 0.9808   | 1.40798   |
| +    | 3      | 1PQB        | Oxysterols receptor LXR-beta                     | 3         | 2.932                | 0.9774   | 1.30143   |
| +    | 4      | 1LBK        | Glutathione S-transferase P                      | 3         | 2.907                | 0.9689   | 1.34386   |
| +    | 5      | 1W8M        | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A            | 3         | 2.851                | 0.9503   | 1.13441   |
| +    | 6      | 1J96        | Aldo-keto reductase family 1 member C2           | 3         | 2.751                | 0.9169   | 0.729479  |
| +    | 7      | 1REU        | Bone morphogenetic protein 2                     | 3         | 2.529                | 0.8431   | -0.514915 |
| +    | 8      | 2YWP        | Serine threonine-protein kinase Chk1             | 4         | 2.972                | 0.7431   | 1.5052    |
| +    | 9      | 1M17        | Epidermal growth factor receptor                 | 4         | 2.95                 | 0.7374   | 1.32913   |
| +    | 10     | 1FM6        | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma | 4         | 2.894                | 0.7236   | 0.99112   |

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa senyawa 10,11-dihidroerisodin memiliki nilai Fit score dan Z' score tertinggi terdapat pada target reseptor Serine/threonine-protein kinase Chk1. Chk1 memiliki peran sentral dalam mengkoordinasikan respon kerusakan DNA dan oleh karena itu sangat berpengaruh dalam onkologi dan perkembangan terapi kanker. Chk1 telah terbukti mengalami overexpressed pada banyak tumor termasuk kanker payudara, usus besar, hati, gastrik dan nasofaring. Dari nilai Fit score dan Z' score maka bisa dilihat posisi molekul dan model farmakofornya pada gambar 2.



**Gambar 2.** Farmakofor senyawa 10,11-dihidroerisodin

Dari posisi farmakofor terlihat adanya 2 aseptor pada senyawa aktif dan adanya interaksi senyawa dengan target reseptor (Serine/threonine-protein kinase Chk1).

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa senyawa 10,11-dihidroerisodin dapat bekerja pada reseptor Serine/threonine-protein kinase Chk1 yang berfungsi sebagai kandidat anti kanker.

## DAFTAR PUSTAKA

- Araujo, J.X., Oliveira, M.S.G., Aquino, P.G.V., Alexandre, M.S & Sant'Ana, A.E.G. 2012. A Phytochemical & Ethnopharmacological Review of the Genus *Erythrina*. *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition & Health*, Dr Venketeshwer Rao (Ed.), ISBN: 978-953-51-0296-0.
- Depkes RI, 2010. Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2010-2014. Jakarta.
- Djiogue, S.M., Halabalaki, X., Alexi, D., Njamen, Z.T., Fomum, M.N., Alexis, A.L & Skaltsounis. 2014. Erythroidine Alkaloid A New Class of Phytoestrogens. *Planta Med.* 80: 861-869
- Garibaldi, C. 2004. *Erythrina poeppigiana* (Walp.) O.F. Cook. Department of Botany. 461-463.
- Hanum, F & Maesen, L.J.G. 1987. Plant Resources of South-East Asia. PROSEA. Bogor.
- Harmita, Hayun, Harahap Y. 2011. *Kimia Medisinal*. Jakarta: EGC. Halaman 53- 55.
- Herlina, T., Herneti, D., Supratman, U., Subarnas, A., Supriatna & Hayashi, H. 2003. A Paralytic Alkaloid from Brak of *Erythrina poeppigiana*. *Mathematica et Natura Acta.* 3. 6-5.
- Heyne, K. 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia. Edisi Pertama. Badan Litbang Departemen Kehutanan. Jakarta.
- Lipinski, C.A, Franco Lombardo, Beryl W.D, Paul J.F. 2001. *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug iscovery and Development Settings*. Central Research Division, Pfizer Inc., Groton, CT 06340, USA.

- Meiyanto, E., Sismindari., Kusnandar, L.C & Moordiani. 2003. Efek Antiproliferasi Ekstrak Etanol Daun dan Kulit Batang Tanaman Cangkring (*Erythrina fusca Lour*) terhadap Sel HeLa. *Majalah Farmasi Indonesia*.
- Mukesh B., Kumar Rakesh. 2011. Molecular Docking: A review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy (IJRAP)*;2(6): 1746-1751.
- Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R & Simons, A. 2009. *Erythrina poeppigiana*. Agroforestry Database:a tree reference& selection guide version 4.0.
- Purnomo H. 2013. *Kimia Komputasi Uji In Silico Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Radji, M., Sumiati, A.N & Indani. 2004. Uji Mutagenisitas dan Antikanker Ekstrak Aseton dan n-Heksana Dari Kulit Batang Sesoot (*Garcinia picrorrhiza Miq.*). Departemen Farmasi. FMIPA Universitas Indonesia.
- Ruswanto. 2015. Molecular Docking Empat Turunan *Isonicotinohydrazide* pada *Myobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)*. *JurnalKesehatanBakti Tunas Husada*. 13 (1).
- Ruswanto, Siswandono, Richa M, Tita N dan Tresna L., 2017, *Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction*, J. Pharm. Sci & Res., Vol. 9(5), pp. 680-684.
- Silva, D.S.B.S., Gracia, S.S., Mata, B.O., Scher, R & Pantaleao. 2011. Genotoxicity and citotoxicity of *Erythrina velutina* Willd.,*Fabaceae*, on the root meristem cells of *Allium cepa*. *Brasilian J. Pharmacogn*. 21. 92-97.
- Tanaka, H., Uchi, T., Etoh, H., Shizimizu, H & Tateishi, Y. 2002. Isoflavonoids from the roots of *Erythrina poeppigiana*. *Phytochem*. 60. 789-794.