

## **Studi Moleculer Docking Senyawa $\beta$ -Karoten sebagai Anti Kanker**

### **Molecular Docking Study of $\beta$ -Carotene Compounds as Anti-Cancer**

Dea Khairunisa, Rangga Dwi Muharram, Vebi Putri Vigiani, Ruswanto Ruswanto  
Prodi S1 Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya  
khairunisadea2@gmail.com

#### **ABSTRAK**

$\beta$ -karoten merupakan salah satu jenis karotenoid yang melimpah pada buah dan sayuran di alam.  $\beta$ -karoten memiliki potensi sebagai antioksidan membuat beta-karoten dapat berperan sebagai agen antikanker secara langsung, dan juga memiliki potensi membantu meningkatkan sistem imun untuk membantu para pejuang kanker. Beta( $\beta$ )-karoten dapat bekerja sama dengan sistem imun sebagai faktor kausatif untuk mencegah kanker.  $\beta$ -karoten dapat menjaga sistem imun dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS (Reactive Oxygen Species) sehingga sistem imun dapat menjalankan tugasnya dengan maksimal agar dapat mengenali sel-sel abnormal dalam tubuh yang nantinya dapat menyebabkan penyakit, antara lain kanker.

**Kata kunci:** beta karoten, antikanker

#### **ABSTRACT**

$\beta$ -carotene is a type of carotenoid that is abundant in fruits and vegetables in nature.  $\beta$ -carotene has potential as an antioxidant making beta-carotene can act as an anticancer agent directly, and also has the potential to help boost the immune system to help cancer fighters. Beta-carotene can cooperate with the immune system as a causative factor to prevent cancer.  $\beta$ -carotene can protect the immune system from damage caused by ROS (Reactive Oxygen Species) so that the immune system can carry out its duties optimally so that it can recognize abnormal cells in the body that can later cause disease, including cancer.

**Key word:** beta carotene, anticancer

## Pendahuluan

Beta karoten merupakan pigmen organik berwarna kuning, oranye atau merah oranye yang dapat terjadi secara alamiah dalam tumbuhan yang berfotosintesis, ganggang, beberapa jenis jamur dan bakteri (Dutta, 2005). Beta karoten dapat larut dalam lemak, tidak larut dalam air, mudah rusak karena teroksidasi pada suhu tinggi. Beta karoten dapat dipercaya dapat menurunkan risiko penyakit jantung dan kanker. Beta karoten banyak terdapat di aprikot, tomat, mangga, wortel dan pepaya. Konsumsi beta karoten sebanyak 50 mg tiap hari dalam menu makanan dapat mengurangi risiko terkena penyakit jantung (Kosasih and Setiabudi, 2004).

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian cukup tinggi di Indonesia maupun di dunia. Kanker merupakan pertumbuhan dan perkembangan sel yang tidak terkontrol yang terjadi di dalam tubuh. Insidensi berbagai jenis kanker mengalami peningkatan di negara-negara berkembang (Garcia et al., 2007).

Kanker payudara adalah tumor ganas yang dapat menyerang jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (American Cancer Society, 2017). Pertumbuhan sel kanker yang

tidak terkendali disebabkan kerusakan deoxyribose nucleic acid (DNA), sehingga menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel. (Ruswanto, 2018).

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan metode docking molecular. Reseptor yang digunakan yaitu 5NWH yang telah diketahui dapat terlibat dalam metabolisme ADP-ribosa dan 8-okso-guanin dan baru diidentifikasi sebagai rheostat regulasi gen yang bergantung pada hormone dan proliferasi dalam sel kanker payudara.

## Metode Penelitian

### *Alat dan Bahan*

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan metode docking molecular. Reseptor yang digunakan yaitu 5NWH yang telah diketahui dapat terlibat dalam metabolisme ADP-ribosa dan 8-okso-guanin dan baru diidentifikasi sebagai rheostat regulasi gen yang bergantung pada hormone dan proliferasi dalam sel kanker payudara. Reseptor molekul diunduh dalam format pdb yang didapat dari website Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>), kemudian hilangkan bagian yang tidak dapat digunakan, dan beri hydrogen non-polar, beri muatan, dan atur posisi

grid box dengan menggunakan software AutoDockTools (Rizki & Pratama, 2016).

### **Optimasi Struktur 2 Dimensi**

#### **Senyawa $\beta$ -karoten**

Struktur 2 Dimensi senyawa  $\beta$ -karoten yang merupakan salah satu jenis karotenoid.  $\beta$ -karoten terdiri atas sebelas ikatan konjugasi dengan dua cincin  $\beta$ -ionin pada awal dan akhir rantai konjugasi. Struktur  $\beta$ -karoten disketsa menggunakan software MarvinSketch, dikarenakan untuk mendapatkan konfirmasi paling ideal dari struktur senyawa yang disketsa dan mendekati bentuk alaminya (Rizki & Pratama, 2016).

#### **1. Preparasi Struktur 3 Dimensi Protein 5NWH**

Preparasi protein dilakukan dengan software *Discovery Studio 20* untuk memisahkan struktur 3 dimensi protein 5NWH dengan ligan 9CH.

#### **2. Validasi Metode Molecular Docking**

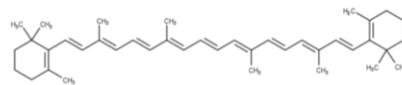
Validasi metode molecular docking dilakukan menggunakan aplikasi AutoDockTools dengan mendocking kembali (redocking) native ligan pada protein 5NWH yang sudah dihilangkan native ligan-nya. Parameter validasi metode adalah Root Mean Square Deviation (RMSD) (Ruswanto, 2020).

### **3. Docking $\beta$ -karoten pada protein 5NWH**

Senyawa  $\beta$ -karoten yang telah dioptimasi pada protein 5NWH yang sudah dihilangkan native ligan-nya menggunakan aplikasi AutoDockTools dengan prosedur docking yang sama seperti saat validasi metode. Hasil analisis menunjukkan konformasi ikatan senyawa pada protein dengan nilai energi ikatan dan ikatan hydrogen.

#### **Hasil dan Pembahasan**

#### **1. Optimasi Struktur 2 Dimensi Senyawa $\beta$ -karoten**



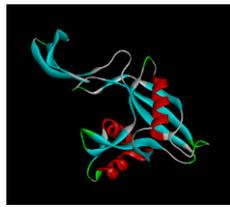
**Gambar 1.** Hasil Optimasi Struktur 2

Dimensi Senyawa  $\beta$ -karoten

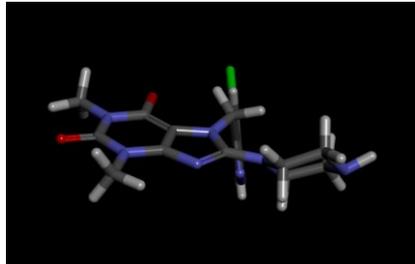
Senyawa  $\beta$ -karoten didapat dari PubChem yang dioptimasi melalui autodock sehingga dapat digunakan sebagai senyawa uji untuk studi molecular docking.

#### **2. Preparasi Protein 5NWH**

Protein 5NWH merupakan protein dari kanker yang di dapat dari *Protein Data Bank* (PDB) yang kemudian di preparasi dengan menghilangkan air serta hidrogen nya untuk dapat berikatan dengan senyawa beta-karoten pada saat docking dimulai.



(a)

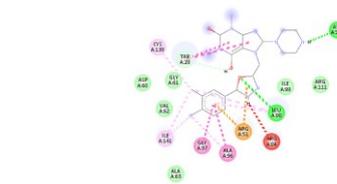


(b)

**Gambar 2.** (a) Struktur 3 Dimensi Protein 5NWH dan (b) ligan 9CH

### 3. Validasi Metode Molecular Docking

Validasi ini bertujuan untuk mengetahui apakah protein 5NWH memiliki ikatan dengan ligan alaminya dan nilai energi bebas ikatannya. Terdapat beberapa ikatan yang terjadi antara protein 5NWH dan ligan alaminya memiliki sisi aktif sebanyak 13, diantaranya Val62, Gly61, Asp60, Cys139, Trp28, Ile141, Ala63, Gly97, Ala96, Arg51, Arg84, Leu98, dan Asp100. Nilai energi bebas ikatan antara hasil docking protein dan ligan alaminya yaitu sebesar -6,31 kcal/mol sehingga dapat dikatakan interaksi protein 5NWH dan ligan alaminya sangat baik karena semakin kecil energi ikatan yang dihasilkan maka semakin stabil ikatannya.



**Gambar 3.** Visualisasi 2D interaksi protein 5NWH dengan *native* ligan

### 4. Docking $\beta$ -karoten pada Protein 5NWH

RMSD TABLE

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	2	+480386.46	0.00	23.87	RANKING
1	2	10	+484221.64	1.20	24.42	RANKING
1	3	1	+488739.46	1.07	24.08	RANKING
1	4	9	+510901.44	1.67	24.78	RANKING
1	5	8	+617364.67	1.60	24.20	RANKING
1	6	3	+635597.69	1.08	24.71	RANKING
1	7	5	+645352.35	1.63	24.48	RANKING
1	8	6	+661005.95	1.19	24.17	RANKING
2	1	7	+652986.06	0.00	23.93	RANKING
2	2	4	+663221.36	1.15	23.57	RANKING

**Gambar 4.** Hasil Docking  $\beta$ -karoten pada protein 5NWH



**Gambar 5.** Interaksi Ligan Uji dengan Residu Asam Amino

Berdasarkan hasil docking didapatkan bahwa beta-karoten mempunyai nilai energi bebas ikatan +480386,86. Setelah proses docking, beta-karoten memiliki 7 sisi aktif yang terbentuk, yaitu Met87, Cys91, Met132, Ala96, Arg84, Leu98, dan Trp28. Beta-karoten memiliki beberapa ikatan yaitu ikatan alkil dan pi alkil yang berikatan pada residu Trp28, Leu98, Ala96, Met132, dan Cys96 serta ikatan *unfavorable bump* pada residu Met87 dan Arg84. Nilai energi bebas ikatan

pada beta karoten terhadap protein 5NWH yaitu kanker sangat besar sehingga interaksi yang terjadi membutuhkan energi yang sangat besar untuk menghasilkan efek yang diinginkan sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa betakaroten memiliki ikatan yang tidak stabil pada reseptor kanker dan perlu adanya penelitian lebih lanjut dalam memodifikasi struktur dari beta-karoten untuk menghasilkan ikatan yang lebih stabil pada reseptor kanker.

### Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan senyawa beta-keraton tidak memiliki interaksi yang stabil dan baik terhadap reseptor kanker.

### Daftar Pustaka

- Kundarto, W., A. Sudarmanto, B. S. dan Meiyanto, E. 2008. Studi Potensi Kurkumin dan Analognya sebagai Selective Estrogen Receptor Modulator (SERMs): Docking pada Reseptor Estrogen  $\beta$ . *Pharmacon*, 9(1).
- Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F.F., Leahy, D. J., Mdevos, A. M., dan Sliwskowski, M. X. 2004. Insight into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5: 317 -28.
- Jain, A. J. dan Nicholls. A., 2008. Recommendations for evaluational methods. *J. Comput. Aided Mol.*, 22: 133-139.
- Carrillo-Lopez, A., Yahia, E. M., and Ramirez-Padilla, G. K., 2010, Bioconversion of carotenoids in five fruits and vegetables to vitamin A measured by retinol accumulation in rat livers. *American Journal of Agricult and Bio Sci.*, 5 (2): 215-221.
- Irwandi, J., Noviendri, D., Hasrini, R., and Octavianti, F., 2011, Carotenoids, Sources, Medicinal Properties and their application in food and nutraceutical Industry. *Journal of Medicinal Plants Research.*, 7119-7131.
- Peto, R., Doll, R., and Buckley, J. D., Sporn, M.B., 1981, Can dietary  $\beta$ -carotene materially reduce humancancer rates? *Nature.*, 290: 201–208.
- Bendich, A., 1989, Carotenoids and immune response. *Journal of Nutr.*, 119:112-115.
- Bendich, A., 1991, Beta-carotene and the immune response. *Proceedings of the Nutr Soc.*, 263-274 6.
- The ATBC Study Group. 1994. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene On The Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *The New England Journal of Medicine*, 330: 1029-1035.
- American Cancer Society. 2017. *Breast Cancer Treatment Guideline*. Atlanta: American Cancer Society.
- Carpenter, R. L. dan Lo, H. 2013. Regulation of Apoptosis by HER2 in Breast Cancer. *J Carcinog Mutagen*, 7: 1-6.
- Fitriasari, A., Wijayanti, N. K., Ismiyati, N., Dewi, D., Kundarto, W., A. Sudarmanto, B. S. dan Meiyanto, E. 2008. Studi Potensi Kurkumin dan Analognya sebagai Selective

- Estrogen Receptor Modulator (SERMs): Docking pada Reseptor Estrogen  $\beta$ . *Pharmacon*, 9(1).
- Franklin, M. C., Carey, K. D., Vajdos, F.F., Leahy, D. J., Mdevos, A. M., dan Sliwskowski, M. X. 2004. Insight into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5: 317 -28.
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchimy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto,R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., dan Kesuma,D.(2020) Reverse Docking, Molekular Docking, Absorpsion, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-diabetic Candidate.*Molekul*,15(2),88-96.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In Silico Study Of The Active Compounds In Bitter Melon (*Momordica charantia* L) As Antidiabetic Medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>

