

Studi Docking Potensi *Artocarpus altilis* Sebagai Kandidat Antikanker Paru-Paru

Docking Study on *Artocarpus altilis* Potential as Lung Anticancer Candidate

Rahma Sari Natasya

Prodi S1 Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada,
Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat Indonesia

*Corresponding author email: rahmanatasyaaa@gmail.com

Received

Accepted

Available online

ABSTRAK

Daun sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan salah satu obat tradisional yang sudah lama digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit. Beberapa senyawa yang telah diketahui mampu menghambat pertumbuhan kanker yang terdapat dalam daun sukun adalah senyawa golongan flavonoid yaitu, *artoinin E*, *isocyclomorusin*, *cycloaltilisin 7*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *quercetin*, *cyclommunal*, *artocarpin*, *morusin*. Pada penelitian ini dilakukan uji *in silico* terhadap daun sukun sebagai kandidat antikanker paru-paru. Dari 11 senyawa tersebut diperoleh *Artocarpin* dengan nilai *Binding affinity* terkecil yaitu -9,24 kcal/mol.

Kata kunci: *Artocarpin*, Daun Sukun, *in Silico*

ABSTRACT

Breadfruit leaf (Artocarpus altilis) is a traditional medicine that has long been used to treat various diseases. Several compounds that have been known to inhibit cancer growth contained in breadfruit leaves are flavonoid compounds, namely, artoinin E, isocyclomorusin, cycloaltilisin 7, cyclomorusin, cycloaltilisin, cyclomulberrin, isocyclomulberrin, quercetin, cyclommunal, artocarpin, morusin. In this study, an in silico test was conducted on breadfruit leaves as a candidate for lung cancer. From these 11 compounds, Artocarpin was obtained with the lowest binding affinity value of -9.24 kcal/mol.

Key words: *Artocarpin*, *Artocarpus altilis*, *in Silico*

Pendahuluan

Kanker paru-paru merupakan tumor ganas yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali di jaringan paru-paru. Kanker paru-paru terdiri dari sekelompok subtipe neous yang heterogen secara molekuler dan histologis. Dua subtipe histologis utama adalah kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) dan kanker paru-paru sel kecil (SCLC), yang berjumlah 76 % dan 13%, masing-masing, dari semua kasus kanker paru-paru di Amerika Serikat. Kanker paru-paru dapat disebabkan oleh asap rokok, polusi udara dan paparan lingkungan kerja (Prasetyo & Susanti, 2019).

Pada tahun 2018, di Amerika Serikat terdapat kasus baru kanker paru-paru sebanyak 121.680 untuk laki-laki dan 112.350 untuk perempuan (de Groot et al., 2018). Sedangkan di Indonesia, menurut WHO 2020, terdapat 34.783 kasus baru dengan populasi laki-laki lebih banyak dari perempuan.

Daun sukun (*Arthocarpus altilis*) merupakan tanaman yang termasuk famili *Moraceae* yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai pengobatan tradisional. Beberapa senyawa yang telah diketahui mampu menghambat pertumbuhan kanker yang terdapat dalam daun sukun adalah senyawa golongan flavonoid (Pakpahan, 2018).

Erlotinib merupakan agen antineoplastic yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada *non-small cell lung cancer* (NSCLC) berbobot molekul rendah oral yang secara selektif dan reversibel menghambat aktivitas TK EGFR yang bersaing dengan adenosin trifosfat untuk mengikat dalam domain TK reseptor (Bareschino et al., 2007). Erlotinib telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) (USA) pada November 2004 dan oleh *European Medicinal Evaluation Agency* (EU) pada Oktober 2005 untuk pengobatan pasien NSCLC lanjut yang resistan terhadap kemoterapi, dan pada November 2005 oleh FDA di kombinasi dengan kemoterapi

gemcitabine untuk pengobatan kanker pankreas stadium lanjut pada pasien yang belum pernah menerima kemoterapi sebelumnya (Cataldo et al., 2011).

Reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) adalah RTK yang penting. Lebih lanjut, reseptor ini termasuk ligan-ligannya telah ditemukan memiliki tingkat ekspresi yang tinggi pada banyak tumor yang berasal dari epitel. dan gangguan proliferasi epidermis, seperti psoriasis. EGFR dapat digunakan sebagai target yang lebih selektif dalam penemuan obat antikanker (Ruswanto et al., 2021).

Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh (Fitriah, 2017) mengenai potensi daun sukun terhadap $E\alpha$ sebagai kandidat antikanker payudara secara *in silico* diperoleh senyawa turunan flavonoid dengan nilai *binding affinity* -8,4 kkal/mol dan memiliki kemampuan terabsorpsi baik 94,7462% di usus. Senyawa turunan flavonoid yang terdapat pada sukun diantaranya, *artoinin E*, *isocyclomorusin*, *cycloaltilisin 7*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *quercetin*, *cyclommunal*, *artocarpin*, *morusin*.

Pada penelitian ini dilakukan studi docking potensi daun sukun (*Arthocarpus altilis*) dengan tujuan untuk mengetahui senyawa turunan flavonoid sukun yang memiliki potensi paling efektif terhadap EGFR sebagai kandidat antikanker paru-paru.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu, peralatan perangkat keras dan lunak berupa Laptop ASUS VivoBook, *AutodockTools-1.5.6*, *Discovery Molecular viewer*, *ChemDraw Ultra 8.0*, *MarvinSketch 5.2*, *pkCSM*.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu, senyawa turunan flavonoid *artoinin E*, *isocyclomorusin*, *cycloaltilisin 7*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*,

quercetin, *cyclommunal*, *artocarpin*, *morusin* yang diunduh pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan profil protein dengan kode 2ITW pada website <https://www.rcsb.org/>.

1. Preparasi Reseptor 2ITW

Reseptor diunduh dari PDB melalui website <https://www.rcsb.org/> dengan kode 2ITW kemudian dilakukan proses optimasi untuk menghilangkan molekul air dan penambahan atom hidrogen dengan menggunakan *software Discovery Studio*. Kemudian ligan alami dari reseptor dipisahkan dari proteinnya dengan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6* yang kemudian disimpan dalam format .pdb (Ruswanto, 2015).

2. Preparasi senyawa uji

Struktur senyawa *artonin E*, *isocyclomorusin*, *cycloaltilisin 7*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *quercetin*, *cyclommunal*, *artocarpin*, *morusin* dilakukan protonasi pada pH 7,4 kemudian dilakukan *conformation* menggunakan *software MarvinSketch 5.2* (Ruswanto et al., 2021).

3. Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menggunakan *software Autodock*. Protein reseptor dipilih ligan alaminya untuk dilakukan validasi metode *docking*. Parameter yang digunakan yaitu *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dengan nilai lebih kecil atau sama dengan dua.

4. Docking Senyawa terhadap Reseptor Target

Setelah dipilih ligan alaminya yang digunakan pada proses validasi protein target atau reseptor target dimasukkan kedalam *software AutodockTools-1.5.6*. Selanjutnya pengaturan penyesuaian *grid box* dengan yang dipakai untuk proses validasi. Hasil docking berbentuk energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity*.

5. DrugScan

Ligan dengan *binding affinity* rendah dilakukan pengamatan dengan (*Lipinski Rule of Five*) dan bioavailabilitas oral dari ligan. Parameter yang digunakan yaitu berat molekul <500 g/mol, lipofilitas <5, donor ikatan hydrogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10, dan refractory molar antara 40-130.

6. pkCSM

Digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas).

Hasil dan Pembahasan

Preparasi Reseptor 2ITW

Pada proses ini dilakukan pemisahan protein dengan native-ligandnya. Reseptor 2ITW 2.88 Å dilakukan optimasi dengan menghilangkan molekul air karena dapat memperpanjang durasi docking. Kemudian penambahan atom hidrogen agar terlihat dalam interaksi dengan ligan. Pada Protein Data Bank, protein ini memiliki klasifikasi *Transferase*, organisme Homo Sapiens, system ekspresi *Spodoptera frugiperda*, dan tidak terdapat mutasi.

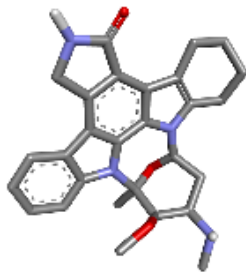
Gambar 1 Reseptor



Gambar 2 Protein setelah terpisah



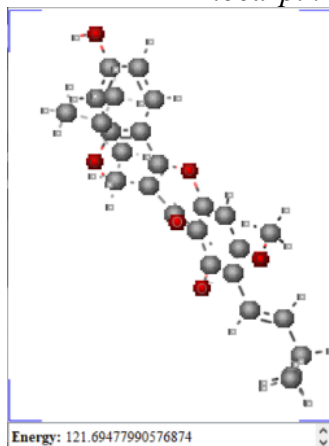
Gambar 3 Ligan setelah terpisah



Preparasi Senyawa Uji

Struktur senyawa uji diperoleh melalui website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, menggambar struktur 2D secara manual dilakukan dengan *software MarvinSketch*. Kemudian dilakukan protonisasi dengan mengatur pH 7,4 untuk menyesuaikan dengan kondisi pH darah dalam tubuh manusia. Kemudian dilakukan *conformation* untuk mendapatkan struktur yang paling sesuai dengan reseptor sehingga mempunyai energi potensial yang rendah yaitu $121,69 \text{ kcal/mol}$.

Gambar 4 Hasil Protonasi dan Konformasi Artocarpin



Validasi Metode Docking

Tujuan dari validasi ini adalah untuk mengetahui apakah reseptor tersebut masih bisa digunakan dalam proses docking senyawa hasil sintesis. Proses validasi dilakukan tanpa molekul air karena dapat mempengaruhi interaksi ligan-reseptor (Lestari, 2015). Nilai RMSD yang baik adalah lebih kecil atau sama dengan dua. Metode docking dikatakan valid jika nilai nilai RMSD ≤ 2 . Pada hasil yang diperoleh,

nilai RMSD kebanyakan tidak mencapai ≤ 2 .

Gambar 5 Docking senyawa terhadap Reseptor



Docking ligan uji terhadap reseptor target bertujuan untuk mendapatkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity* dari sejumlah senyawa uji yang akan dibandingkan dengan ligan alami dan Erlotinib sebagai pembandingnya.

Tabel 1 Hasil Docking

Senyawa	<i>Binding Affinity</i> (kcal/mol)	RMSD
Ligan Alami	-9,15	2.87
<i>Erlotinib</i>	-5,90	46.72
<i>Artocarpin</i>	-9,24	49.91
<i>Artonin E</i>	-8,42	49.71
<i>Cycloaltilisin</i>	-7,57	50.78
<i>Cycloaltilisin 7</i>	-7,89	53.85
<i>Cyclocommunol</i>	-7,36	56.38
<i>Cyclomorusin</i>	-8,88	53.28
<i>Cyclomulberin</i>	-7,51	49.78
<i>Isocyclomorusin</i>	-8,87	54.22
<i>Isocyclomulberin</i>	-8,62	50.85

<i>Morusin</i>	-8,46	51.5 1
<i>Quercetin</i>	-6,52	52.3 9

Semakin kecil nilai ΔG maka semakin stabil dan semakin tinggi nilai afinitasnya (Ruswanto et al., 2018). Hasil *binding energy* (ΔG) menunjukkan bahwa senyawa *Artocarpin* memiliki nilai *binding energy* lebih kecil yaitu -9,24 kcal/mol dari native ligand -9,15 kcal/mol dan *Erlotinib* sebagai pembandingan -5,90 kcal/mol.

Drug Scan

Metode yang digunakan untuk mengevaluasi drug-likeness yaitu dengan menggunakan aturan *Lipinski's Rule of*

Five (Lipinski). Parameter yang digunakan diantaranya berat molekul <500 g/mol, lipofilitas (Log P) <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10 dan *refractory molar* antara 40-130. Parameter tersebut dilihat dengan menggunakan web server pkCSM.

Tabel 2 Hasil pengamatan *Drug Scan*

Nama Senyawa	Ikatan Donor Hidrogen	Ikatan Akseptor Hidrogen	Log P	BM (Berat Molekul)
<i>Artocarpin</i>	3	6	5.7 6	436.5 04
<i>Erlotinib</i>	1	7	3.4 0	393.4 33

Tabel 3 Pengujian profil Farmakokinetik dengan pkCSM

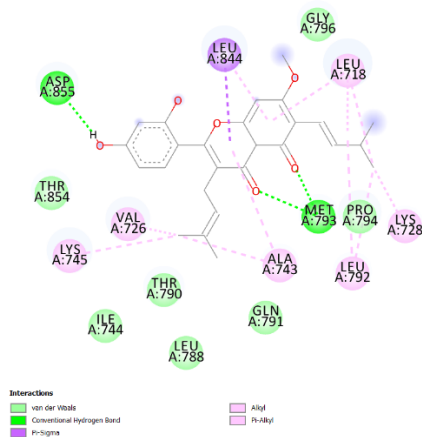
Kategori Prediksi		<i>Erlotinib</i>	<i>Artocarpin</i>
Absorpsi	Water Solubility	-4.403	-3.703
	Intestinal absorption (human) (%)	95.549	92.022
	Permeabilitas Caco- 2 (Log Ppap in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.238	0.282
	P-glycoprotein substrate	Tidak	Ya
	P-glycoprotein I inhibitor	Ya	Ya
	P-glycoprotein II inhibitor	Ya	Ya
	Distribusi	VDss (human) (log L/kg)	-0.053
	Fraction unbound	0.04	0
Metabolisme	Permeabilitas BBB (log BB)	-0.67	-1.243
	Permeabilitas CNS (Log PS)	-3.384	-1.913
	CYP2D6 substrate	Tidak	Tidak
	CYP3A4 substrate	Ya	Ya
	CYP1A2 inhibitor	Ya	Ya
	CYP2C19 inhibitor	Ya	Ya
	CYP2C9 inhibitor	Ya	Ya
	CYP2D6 inhibitor	Tidak	Tidak
	CYP3A4 inhibitor	Ya	Ya
Ekskresi	Total Clearance (log ml/min/kg)	0.591	0.429
	Renal OCT2 substrate	Tidak	Tidak

Toksistas	AMES toxicity	Tidak	Tidak
	LD50 (mg/kg)	0.002	2.252
	LOAEL (mg/kg)	0.88	1.557
	Hepatotoksik	Ya	Ya
	Skin sensititation	Tidak	Tidak
	Toksistas <i>T.Pyriiformis</i>	0.334	0.29
	Toksistas minnow	-0.437	-0.29

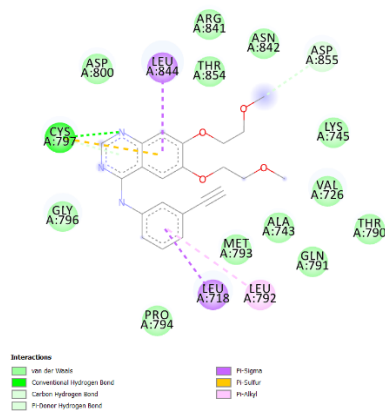
Validasi hasil docking

Dilakukan visualisasi yang bertujuan untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino yang ada pada reseptor dengan kode 2ITW. Interaksi yang diamati yaitu ikatan hidrogen dan hidrofobik dimana ikatan tersebut akan mempengaruhi sifat fisika kimia obat dan kestabilan konformasi yang terjadi antara ligan dan reseptor, sehingga berperan penting terhadap aktivitas biologis suatu obat.

Gambar 6 Hasil visualisasi *Artocarpin*



Gambar 7 Hasil visualisasi *Erlotinib*



Kesimpulan

Dari hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa *Artocarpin* memiliki energi

Gibbs (ΔG)/*binding affinity* sebesar -9,24 kcal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa *Artocarpin* yang terdapat pada Sukun (*Arthocarpus altilis*) memiliki potensi yang cukup stabil sebagai kandidat antikanker paru-paru.

Daftar Pustaka

- Bareschino, M. A., Schettino, C., Troiani, T., Martinelli, E., Morgillo, F., & Ciardiello, F. (2007). Erlotinib in cancer treatment. *Annals of Oncology*, 18(SUPPL. 6), 35–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm222>
- Cataldo, V. D., Gibbons, D. L., Pérez-Soler, R., & Quintás-Cardama, A. (2011). Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 364(10), 947–955. <https://doi.org/10.1056/nejmct0807960>
- de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 7(3), 220–233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>
- Fitriah, A. (2017). *Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (Arthocarpus altilis) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (E α) Secara In Silico Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara*. 110.
- Lestari, T. (2015). Studi Interaksi Senyawa Turunan 1, 3-Dibenzoilthiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), 163–169.
- Pakpahan, T. E. (2018). *Journal of Animal*

- Science and Agronomy Panca Budi
Volume 4 Nomor. 2 Desember 2019.
Of Animal Science and Agronomy,
3(2), 18–21.
- Prasetio, R. T., & Susanti, S. (2019).
Prediksi Harapan Hidup Pasien
Kanker Paru Pasca Operasi Bedah
Toraks Menggunakan Boosted k-
Nearest Neighbor. *Jurnal Responsif*,
1(1), 64–69.
<http://ejurnal.univbsi.id/index.php/jti>
- Ruswanto, R. (2015). Desain Dan
Pemodelan Molekul Turunan 1,3-
Dibenzoil Tiourea Sebagai Inhibitor
Chk1 Secara in Silico. *Jurnal
Kesehatan Bakti Tunas Husada:
Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan,
Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 9(1),
14.
<https://doi.org/10.36465/jkbth.v9i1.89>
- 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>
- Ruswanto, R., Miftah, A. M., Tjahjono, D.
H., & Siswandono. (2021). In silico
study of 1-benzoyl-3-methylthiourea
derivatives activity as epidermal
growth factor receptor (EGFR)
tyrosine kinase inhibitor candidates.
Chemical Data Collections, 34(36),
100741.
<https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100741>
- Ruswanto, R., Nofianti, T.,
Mardianingrum, R., & Kesuma, D.
(2022). Design, molecular docking,
and molecular dynamics of thiourea-
iron (III) metal complexes as NUDT5
inhibitors for breast cancer treatment.
Heliyon, 8(9).