

Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Turunan Kaempferide Sebagai Calon Obat Kanker

Uji Insilico Test Cytotoxic Activity And Toxicity Of Kaempferide For Anticancer Drugs

Denis Pajriati^{1,2*}, Ruswanto

¹Departement chemical ,Faculty of pharmacy , STIKes Bakti Tunas Husada, Cilolohan
Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat.

*Corresponding author email: denispajriati@gmail.com

Received 15-10-2021

Accepted 15-11-2021

Available online 20-12-2021

ABSTRAK

Kanker merupakan sel-sel tubuh yang mengalami pertumbuhan tidak normal. Saat ini telah banyak pengobatan untuk penyakit kanker baik maupun kanker non metastasis dan non metastasis. Salah satu pengobatan yang digunakan untuk penyakit kanker yaitu Kempferide yang berasal dari tanaman lengkuas. Kaempferide ini mempunyai aktivitas sitotoksik senyawa flavonoid dalam lengkuas. Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini yaitu VEGFR2. Hasil yang didapatkan VEGFR2 memiliki nilai energy bebas ikatan yaitu -12,18 kemudian hasil Drug scan screening molekul obat yang dihasilkan memenuhi syarat-syarat *Lipnski's rule of five*.

Kata kunci: Autodock, Docking, Kaempferide, kanker

ABSTRACT

Cancer is the body's cells that experience abnormal growth. Currently, there are many treatments for cancer, both non-metastatic and non-metastatic cancer. One of the treatments used for cancer is Kempferide which is derived from the galangal plant. This kaempferide has cytotoxic activity of flavonoid compounds in galangal. The receptor used in this study is VEGFR2. The results obtained by VEGFR2 have a bond-free energy value of -12.18 then the results of the Drug scan screening of drug molecules produced meet the requirements of Lipnski's rule of five.

Key words: Autodock, Docking, Kaempferide, cancer

Pendahuluan

Upaya pengembangan obat yang telah ada dapat dilakukan dengan rancangan obat. Rancangan obat bertujuan untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan mempunyai toksisitas yang lebih rendah dengan melalui modifikasi struktur. Modifikasi struktur dilakukan dengan mensintesis sejumlah turunan senyawa induk, melakukan identifikasi struktur dan melakukan uji aktivitas biologisnya (Siswandono, 2014). Perubahan struktur dari suatu senyawa akan mengubah sifat fisikokimia senyawa, termasuk sifat lipofilik, elektronik dan sterik, dan perubahan sifat fisikokimia ini akan menyebabkan perubahan aktivitas biologis senyawa (Hardjono, 2012; Hardjono dkk, 2016).

Sebelum melakukan sintesis pada modifikasi struktur, diperlukan suatu upaya untuk memprediksi sifat fisikokimia, aktivitas biologis dan toksisitas senyawa yang akan disintesis. Metode yang sekarang sedang dikembangkan adalah pemodelan molekul (Schlick, 2010). Pemodelan molekul yang juga disebut uji in silico yang mempunyai peran yang sangat penting dalam bidang Kimia Medisinal dalam rangka merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Hinchliffe, 2008; Siswandono, 2016).

Cara melakukan uji in silico adalah dengan docking molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. Docking adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan

yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar (Jensen, 2007). Uji in silico menghasilkan nilai energi ikatan atau Rank Score (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012).

Penyakit kanker yang jumlahnya semakin meningkat telah mendorong dilakukannya pengembangan obat antikanker. Jumlah penderita kanker di dunia mencapai 14,068 juta jiwa. Sebanyak 8,202 juta kematian akibat kanker dan 32,455 juta orang terdiagnosa kanker dalam 5 tahun terakhir. Diperkirakan kanker akan meningkat 14 juta kasus baru dari tahun 2012 sampai 2022 (World Health Organization, 2012).

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan adalah komputer merek Lenovo, sistem operasi Windows 10, 64 bit, Program yang digunakan meliputi AutoDockTools-1.5.6, Molegro Molecular Viewer Setup 2012 2_5_0, Discovery Studio 2020 Client, Notepad ++, Command Prompt, Marvin Sketch, Pubchem

Bahan

Struktur senyawa Kaempferide dicopy dari situs Pubchem kemudian dipaste ke software Chemdraw dalam bentuk 2D dan di simpan. Struktur

protein target VEGFR2 (PDB ID: 3VNT di unduh dari RCSB PDB).

Prosedur penelitian

Pengunduhan target protein (target reseptor VEGFR2)

Struktur molekul target reseptor VEGFR2 dapat diunduh melalui situs protein data bank. Penelitian ini menggunakan reseptor VEGFR2 dengan kode pdb. 3VNT.

Preparasi Struktur 3D Protein dan Ligan

Pada aplikasi Autodock ikatan protein dari ligan yang terikat didalamnya dihapus dan molekul airnya dibuang kemudian disimpan dalam bentuk pdb. Lalu tambahkan hydrogen kemudian digabungkan dan di ikat dengan ligan. Kemudian dimasukan kedalam grid box.

Validasi Metode Molecular Docking

Validasi ini menggunakan program AutodockTools dengan mendocking kembali native ligan pada protein VEGFR2 yang telah dihilangkan native ligannya. Parameter yang digunakan dalam metode validasi ini yaitu RMSD (Ruswanto, 2020)

Analisis Drug Scan

Analisis drug scan menggunakan web *Lipinski's rule of five* yang digunakan untuk melihat aturan obat dengan baik. Parameter Lipinski ini memasukan isomeric smile yang berada di pubchem dari struktur Kaempferide.

Hasil dan Pembahasan

Preparasi protein VEGFR2

Protein VEGFR2 merupakan protein dari kanker yang didapat dari protein data bank (PDB) kemudian di preparasi dengan menghilangkan air dan hidrogennya yang dapat berikatan dengan senyawa kaempferide pada saat akan dimulai docking.

Protein VEGFR2 terlebih dahulu dipisahkan dari native ligannya menggunakan program Molegro Molecular viewer, kemudian dihilangkan air dan kofaktornya serta ditambahkan hidrogennya



Gambar 1. Visualisasi 3D native ligan yang dipisah

Validasi Metode Molecular Docking

Tujuan dari validasi ini yaitu untuk melihat ikatan ligan alami serta nilai energi bebas ikatannya dari protein VEGFR2.

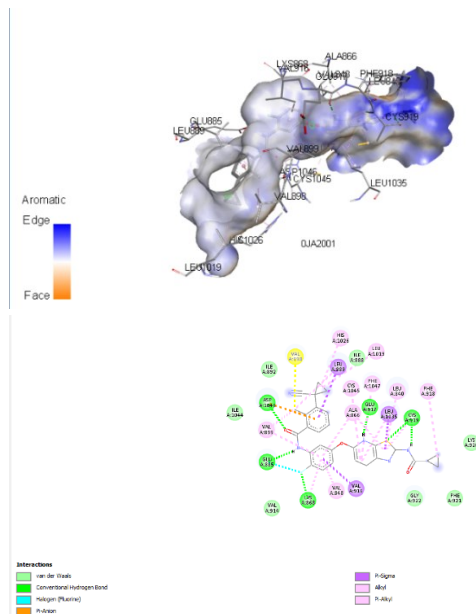
Tabel 1. Hasil Docking Kaempferide pada protein VEGFR2

Senyawa	Nilai energy Bebas ikatan (kcal/mol)
Kaempferide	-12,18
Native ligan	-9,51

Hasil energy bebas ikatan dari senyawa kaempferide dan native ligan yaitu hasil dari keduanya negative. Tetapi kaempferide lebih besar energinya sebesar -12,18 dibandingkan dengan native ligan sebesar -9,51. Hal ini

menunjukkan bahwa ikatan ligan uji lebih besar dibandingkan native ligan, tetapi ligan uji dapat berikatan dengan reseptor VEGFR2.

Dari hasil Visualisasi struktur 2D dan 3D pada molecular docking reseptor dengan ligan kaempferide terdapat beberapa jenis ikatan.



Gambar 2. Visualisasi 3D dan 2D penambatan reseptor VEGFR2 terhadap protein kaempferide

PKCSM

Berdasarkan hasil data yang diperoleh memiliki nilai CaCo2 permeability sebesar 0,326 yang termasuk kedalam golongan rendah, karena berdasarkan literature permeabilitas tinggi memiliki nilai >0,90. Kemudian nilai Intestinal absorption Human (HIA) sebesar 79,898 termasuk kedalam golongan baik karena HIA memiliki nilai >30%. Selanjutnya nilai BBB permeability dalam distribution memiliki nilai -0,954 termasuk kedalam golongan rendah karena menurut literature dikatakan baik jika nilainya >-1. Dilihat dari uji hepatotoksik senyawa kaempferide tidak hepatotoksik.

Table 2. Hasil Analisis Farmakokinetik

senyawa	CaCo2	HIA Absorption	BBB Permeability	Hepatotoksik
Kaempferide	0,326	79,898	-0,954	No

Drug scan (*Lipinski's rule of five*)

Dalam suatu screening molekul obat harus memenuhi syarat-syarat *Lipinski's rule of five*, yaitu :

- Molekul mass : <500 Dalton
- High lipophilicity : <5
- Hydrogen Bond Donors : <5
- Hydrogen Bond Acceptors : <10
- Molar Refractivity : antara 40-130

Tabel 3. Hasil DrugScan Lipinski's senyawa kaempferide

Senyawa	Moleculer mass	High lipophilicity	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptors	Molar Refractivity
	<500 Dalton	<5	<5	<10	40-130
Kaempferide	312	-0,053	5	6	77

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa senyawa kaempferide dapat berikatan dengan reseptor. Hal ini menunjukkan bahwa nilai energy bebas yang dihasilkan -12,18.

Pustaka

- Hardjono, S., 2012. Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya, Universitas Airlangga, Disertasi, Surabaya.
- Hardjono, S., Siswandono, Purwanto, Darmanto, W., 2016. Quantitative Structure-Cytotoxic Activity Relationship 1-(Benzoyloxy)urea And Its Derivative, Current Drug Discovery Technology, Vol. 13, No.2, pp. 101-108.
- Hinchliffe, A., 2008. Molecular Modeling for Beginners. 2nd ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Jensen, F., 2007. Introduction to Computational Chemistry, 2nd Ed, Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., dan Kesuma, D. 2020. Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Antidiabetic Candidate. *Molecul*, 15 (2). 88-96.
- 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).
- Schlick, T., 2010. Molecular Modeling and Simulation, An Interdisciplinary Guide. 2nd ed., New York: Springer Science+Business Media.
- Siswandono, 2014. Pengembangan Obat Baru, Edisi Pertama, Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono (ed.), 2016. Kimia Medisinal I, Edisi Kedua, Surabaya: Airlangga University Press.

