

## Penambatan Molekul Senyawa Kuarsetin Pada Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4AQ3) sebagai Kanker Serviks

Molecular Binding of Quarcetin Compounds on B-Cell Lymphoma 2 (4AQ3) Receptors as Cervical Cancer

Mega Oktaviani<sup>1</sup>, Reihana Alfitrianti<sup>2</sup>, Muhammad Fikri Firdaus<sup>3</sup>, Ruswanto Ruswanto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departement Chemical, Faculty of Pharmacy , STIKes Bakti Tunas Husada, Cilolohan, Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat.

\*Corresponding author email: [moktaviani56@gmail.com](mailto:moktaviani56@gmail.com)

Received 18-11-2021

Accepted : 11-11-2021

Available online : 30-12-2021

### ABSTRAK

Kanker serviks merupakan penyakit kanker yang disebabkan *human papilloma virus* (HPV) onkogenik, yang menyerang dinding rahim. Berdasarkan data WHO sebanyak kurang lebih 490.000 orang perempuan di dunia setiap tahunnya di diagnosa terkena penyakit kanker serviks. penelitian ini bertujuan untuk melakukan penambatan Penambatan Molekul Senyawa Kuarsetin Pada Reseptor B-Cell Lymphoma 2 (4AQ3) sebagai Kanker Serviks. Hasil yang diperoleh dari percobaan yaitu pada validasi metode *docking* reseptor yang telah tervalidasi yaitu ( $X = -20.839$ ,  $Y = 7.21$  dan  $Z = -9.584$ ). Pada penelitian ini senyawa kuarsetin kurang stabil dan kurang efektif pada reseptor Bcl-2 dibandingkan dengan ligan alami.

**Kata kunci :** Kanker Serviks, Kuersetin, Bcl-2

### ABSTRACT

*Cervical cancer is a cancer caused by oncogenic human papilloma virus (HPV), which attacks the uterine wall. Based on WHO data as many as 490,000 in the world every year every woman is diagnosed with cervical cancer. The aim of this study was to tether the quarcetin compound molecule to the B-Cell Lymphoma 2 (4AQ3) receptor as cervical cancer. The results obtained from the experiment are the validation of the receptor docking method that has been validated ( $X = -20,839$ ,  $Y = 7.21$  and  $Z = -9.584$ ). In this study, quarcetin compounds were less stable and less effective at Bcl-2 receptors than natural ligands.*

**Key words:** Cervical Cancer, Quercetin, Bcl-2

## Pendahuluan

Kanker serviks merupakan penyakit kanker yang disebabkan *human papilloma virus* (HPV) onkogenik, yang menyerang dinding rahim (Juanda & Kesuma, 2015). Kanker serviks adalah penyakit ganas dari metaplasia epitel di daerah peralihan antara mukosa kanalis servikalis dan mukosa vagina, biasanya menyerang wanita berusia 35-55 tahun (Umar, 2014).

Berdasarkan data WHO sebanyak kurang lebih 490.000 orang perempuan di dunia setiap tahunnya di diagnosa terkena penyakit kanker serviks. pada tahun 2012 kasus baru pada penyakit serviks diperkirakan 528.000 kasus. Daerah yang memiliki persentase diagnose penyakit kanker serviks berdasarkan (ASRs) *age standarilized rate* lebih dari 30 per 100.000 populasi (42,7) di Afrika Timur, (33,3) Melanesia, (31,5) Afrika Selatan, dan (30,6) Afrika Tengah. Jumlah terendah (5,5) di Australia atau Selandia Baru dan (4,4) Asia Barat. Pada penyakit kanker serviks pada umumnya terjadi pada wanita (3,4) di negara Afrika Timur dan Tengah (Sulistiya et al., 2017).

Sedangkan pada negara berkembang termasuk Indonesia, terhitung hampir 80% kasus kanker serviks . Di indoneisa setiap harinya diperkirakan 40-45 kasus baru, dan 20-25 orang meninggal karena penyakit tersebut setiap harinya , berarti dalam waktu 1 jam dapat diperkirakan 1 orang meninggal dunia yang dikarekan oleh penyakit kanker serviks (Juanda & Kesuma, 2015). Berdasarkan riset kesehatan dasar di Indonesia nilai prevalensi pada penyakit kanker serviks sebesar 0,8%,

pada kanker payudara sebesar 0,5% (Sulistiya et al., 2017).

Berdasarkan data di provinsi Yogyakarta dilihat dari data prevalensi yang mengalami kanker serviks tertinggi sebesar 1,5% dan peningkatan kasus penyakit kanker serviks terjadi setiap tahun. Penyakit kanker serviks di RS Sardjito menduduki peringkat ke 3 dari penyakit kanker. Pasien yang mengalami penyakit kanker serviks yang rawat inap mencapai 647 kasus dan rawat jalan mencapai 2.965 kasus (Sulistiya et al., 2017).

Kuersetin merupakan suatu senyawa yang termasuk pada golongan flavonoid yang sangat banyak terdapat di alam. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa senyawa kuersetin dapat digunakan sebagai antioksidan, antiinflamasi, perlindungan tukak lambung, antiprofleferatif dan bisa menghalangi penyebaran dalam berbagai jenis kanker yaitu seperti kanker payudara, paru-paru, prostat, usus besar, hati, dan leher rahim yang dapat beraksi sebagai antikanker pada regulasi siklus sel, yang berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dengan menghambat enzim tirosin kinase (Rastini et al., 2019).

Bcl-2 adalah salah satu agen pada anti-apoptosis yang dapat berperan pada apoptosis sel kanker serviks. Bcl-2 berperan dalam pembentukan sel kanker serviks dimana pada jumlah protein Bcl-2 berlebih maka akan mengakibatkan kemampuan apoptosis mengalami penurunan dan akan timbul kanker (Fallis, 2013).

Bcl-2 pada mekanismenya dalam proses apoptosis yaitu sebagai anti apoptosis yang dapat mengontrol

keluarnya *cytochrome-c* dari mitokondria (Fallis, 2013).

## **Bahan**

### **Alat dan Bahan**

Alat atau Hardware yang dipakai yaitu sebuah Computer atau laptop dengan spesifikasi minimal menggunakan window 10. Software yang dipakai AutoDock Tools, Marvin View, Molegro Molecular Viewer, Discovery Studio 2020 Client.

Bahan yang digunakan yaitu Struktur 3D senyawa kuarsetin diunduh pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. struktur protein (PDB ID: 4AQ3) diunduh pada website PDB (protein data bank).

## **Metode Penelitian**

### **Preparasi Struktur 3D Protein Bcl2 (4AQ3)**

Struktur 3D senyawa kuarsetin yang disiapkan menggunakan *software AutoDock* dengan dihilangkan airnya dan ditambahkan atom hidrogen polar dengan menggunakan *software Molegro Molecular Viewer* dengan memisahkan antara *native ligand* dengan protein 4AQ3 dan dihilangkan kofaktor jika ada.

### **Preparasi Struktur 2D Senyawa Kuarsetin**

Struktur 2D senyawa kuarsetin dioptimasi dan diprotonisasi pada Ph 7,4 kemudian dilakukan conformer dengan menggunakan *software MarvinSketch*.

## **Validasi Metode**

Validasi metode molecular docking dengan menggunakan aplikasi

Autodock Tools (Autodock 4.2 dan Autogrid) dengan mendocking kembali (redocking) native ligand pada protein Bcl-2 yang sudah dihilangkan native ligannya. Tujuan mem-validasi metode yaitu untuk memastikan metode yang digunakan atau dipakai tervalidasi, dengan efektivitas yang tinggi dan dapat memperoleh metode yang sesuai dan baik sehingga dapat dilakukan untuk tahap penelitian selanjutnya. Parameter validasi metode yaitu Root Mean Square Deviation (RMSD). RMSD merupakan pengukuran dari 2 pose dengan cara melakukan perbandingan pada posisi dari atom antara struktur eksperimental dengan struktur yang akan didocking pada protein (Putri et al., 2019). Metode docking dikatakan baik jika pada nilai RMSD-nya lebih kecil atau sama dengan 2 Å. Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2Å, metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Ruswanto, Garna, et al., 2018)

## **DrugScan**

Pengamatan obat dapat dilakukan dengan cara mengamati ligan yang memiliki energi ikatan yang rendah dan terdapat interaksi baik dari protein target (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Pada pengamatan dan analisis obat dapat dilakukan dengan mengamati aturan pengobatan yang baik (*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.

#### **Pcksm**

pcKSM ini digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik pada absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME) dari suatu senyawa dengan melihat parameter Caco-2 permeability, intestinal absorption, volume distribusi, blood brain barrier, renal OCT2 substrate untuk menjadi calon obat.

#### **Penambatan Ligan Uji kuarsetin terhadap Protein Reseptor 4AQ3**

Senyawa Kuarsetin yang telah dioptimasi selanjutnya di tambahkan dengan protein Bcl-2 yang sudah dipisahkan antara *native ligand* dengan *ligand* alaminya dengan menggunakan *AutoDock Tools* dengan prosedur yang sama pada saat validasi metode protein Bcl-2. Output yang didapat dari hasil penambatan yaitu adanya konformasi ikatan senyawa antara protein Bcl-2 dan ligan uji dengan nilai energi ikatan serta ikatan hidrogen.

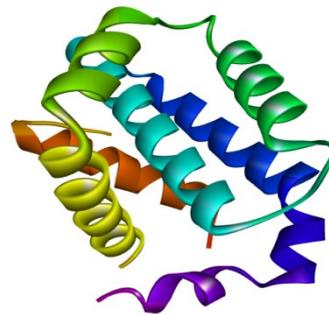
#### **Hasil dan Pembahasan**

##### **Preparasi Struktur 3 Dimensi Protein 4AQ3**

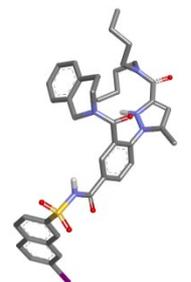
Protein dari 4AQ3 dipisahkan terlebih dahulu dari *native ligand* – nya menggunakan software Molegro Molecular Viewer, lalu setelah dipisahkan *native ligand* dan protein ditambahkan hidrogen serta dihilangkan air beserta kofaktornya, dapat dilihat dari gambar ilustrasi 1 dan 2. Pada Pemisahan protein dengan *native ligand* bertujuan untuk menyediakan pocket atau tempat sebagai tempat senyawa uji berikatan dengan protein

4AQ3. Rantai protein yang diambil dalam pengujian ini yaitu rantai A yang berikatan dengan *native ligand* 4AQ3 N,N-dibutyl-4-chloranyl-1-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-ylcarbonyl)-4-[(7-iodanyl naphthalen-2-yl)sulfonyl carbamoyl]phenyl]-5-methylpyrazole-3-carboxamide.

**Gambar 1** Visualisasi 3D protein sesudah dipisah.



**Gambar 2** Visualisasi 3D native ligand setelah dipisah.

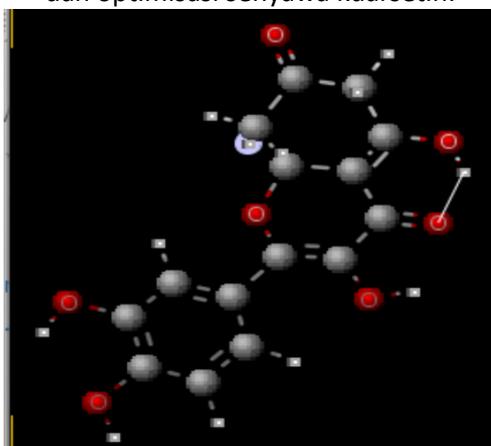


##### **Preparasi Struktur 2D Senyawa Kuarsetin**

Struktur 2D kuarsetin dari *ChemDraw* yang diambil dari Pubchem yang berupa struktur *SMILES* dioptimasi dan protonisasi dengan menggunakan *software MarvinSketch* dengan diprotonisasi pada pH 7,4 dengan

metode *Major Microspecies* agar sesuai dengan pH darah. Setelah itu struktur dari apigenin dilakukan *Conformational search* agar didapatkan struktur dari apigenin yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor atau protein dari HER – 2 (Ruswanto, Garna, et al., 2018). Metode *conformers* digunakan untuk mendapatkan konformasi struktur ligan dari senyawa apigenin, didapatkan sekitar 10 konformasi ligan lalu diambil konformasi ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 25.74 kcal/mol struktur dapat dilihat pada gambar 3.

**Gambar 3** Visualisasi 3D hasil protonisasi dan optimisasi senyawa kuarsetin.



#### Validasi Metode

Pada validasi metode ini melibatkan *redocking* antara *native ligand* dengan protein dari reseptor HER – 2, prosedur validasi metode ini juga akan digunakan pada saat penambatan antara protein dengan ligan uji. Output

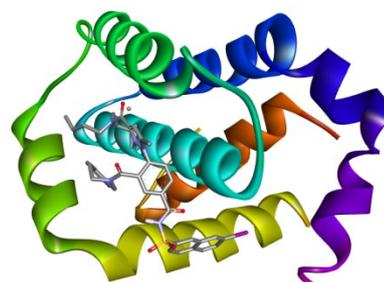
**Tabel 1.** Hasil drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji - kuarsetin

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP/Lipopili tas	Refraksi Molar
	<500 g/mol	< 5	< 10	< 5	40 – 130
Kuarsetin	304	4	7	1,4673	123,939

#### Pcksm

yang didapatkan dari validasi metode ini adalah nilai RMSD, nilai RMSD dinyatakan valid apabila hasil test *ligand* diperoleh hasil kurang dari atau sama dengan 2 (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Pada hasil didapatkan nilai RMSD dari native ligand yaitu 0.87 Å yang berarti bahwa metode *molecular docking* dapat diterima atau tervalidasi. Visualisasi dari validasi metode dapat dilihat dari gambar 4.

**Gambar 4.** Visualisasi hasil validasi metode *docking*



#### Skrining Ligan Senyawa

Metode untuk mengevaluasi drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* pengujian ini dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia dari ligan berdasarkan *Lipinski's rule of five* dan Hasil dari uji tersebut senyawa Kuarsetin memenuhi semua parameter yang digunakan untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 1.

Metode untuk melakukan prediksi farmakokinetika terhadap ligan Kuarsetin menggunakan pkSCM online tools yang diakses pada situs web <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction>. Dengan melihat parameter Caco-2 permeability, intestinal absorption, volume distribusi, blood brain barrier, renal OCT2 substrate untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 2.

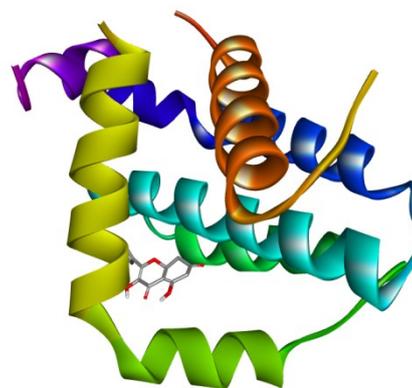
**Tabel 2.** Hasil drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji - kuarsetin

Nama Senyawa	Parameter				
	Caco2	Intestinan absorptio n	VDss	BBB	Renal OCT2 substrate
	Log cm/s	%	Log L/kg	LogBB	Yes/No
Kuarsetin	0,463	-2,764	0.129	-1,421	No

#### Penambatan Ligan Uji Kuarsetin Terhadap Protein Reseptor Bcl-2

Ligan uji yaitu senyawa kuarsetin yang telah dioptimasi dan diprotonisasi selanjutnya di tambatkan dengan protein dari reseptor 4AQ3 yang telah dipreparasi menggunakan metode yang sama seperti validasi metode *docking* reseptor, hanya saja titik koordinat yang dipakai pada saat menjalankan grid box disamakan dengan hasil validasi metode *docking* reseptor yang telah tervalidasi yaitu (X = -20.839, Y = 7.21 dan Z = -9.584). Hasil visualisasi dari penambatan ligand uji dan protein dapat dilihat pada gambar 5.

**Gambar 5.** Visualisasi hasil penambatan ligan uji dan protein Bcl-2



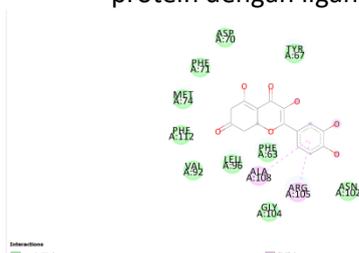
Semakin kecil nilai  $\Delta G$  maka semakin stabil dan semakin tinggi nilai afinitasnya (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Hasil *binding energi* yang diperoleh dari penambatan antara senyawa kuarsetin terhadap protein 4AQ3 dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil *Docking Native Ligand* pada Protein Bcl-2 dengan Ligan Uji - kuarsetin

Protein Target	Ligand	Binding Energy ( $\Delta G$ )	Hydrogen Bond
Bcl-2	Native Ligand	-12.21 kcal/mol	-
	Kuarsetin	-5.56 kcal/mol	-

Hasil *binding energy* ( $\Delta G$ ) dari senyawa Kuarsetin dan native ligan sama – sama bernilai negatif akan tetapi nilai dari binding energi dari natif lebih kecil yaitu (-12.21 kcal/mol) dibandingkan dengan *ligan uji* (-5.56 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa natif ini lebih baik daripada ligan uji terhadap protein target Bcl-2 yang dapat dilihat pada gambar 6.

**Gambar 6** Visualisasi interaksi 2D antara protein dengan ligan uji



Terlihat pada gambar 6 ligan uji Kuarsetin memiliki ikatan hidrogen terhadap residu asam amino dari protein Bcl-2 .

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa senyawa kuarsetin kurang stabil dan kurang efektif pada reseptor Bcl-2 dibandingkan dengan ligan alami.

### Daftar Pustaka

Fallis, A. . (2013). Uji Sitotoksik, Toksisitas, dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin dan Oxyresveratrol Terhadap Reseptor B-Sel Lymphoma 2 (4AQ3) dan Vaskular Endotelia Growth Factor Reseptor-2 (2RL5) Sebagai Terapi Kanker Servis Secara In Silico. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.

Juanda, D., & Kesuma, H. (2015).

Pemeriksaan Metode IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) untuk Pencegahan Kanker Serviks. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 2(2), 169–174.

<https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/jkk/article/view/2549>

Putri, P. V. P., Susanti, N. M. P., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Senyawa Kuarsetin Sebagai Agen Antikanker Kolorektal Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 166. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p07>

Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuarsetin Terhadap Kanker Payudara Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 180. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>

Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuarsetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Antikanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>

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>

Sulistiya, D. P., Pramono, D., & Nurdiati, D. (2017). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 33(3), 125. <https://doi.org/10.22146/bkm.171>

60

Umar, N. (2014). PENGETAHUAN  
TENTANG FAKTOR RISIKO,  
PERILAKU DAN DETEKSI DINI

KANKER SERVIKS DENGAN INSPEKSI  
VISUAL ASAM ASETAT (IVA). *Bul.  
Penelit. Kesehat*, 42, 193–202.

