

Studi In Silico Senyawa Medioresinol dari kayu manis (Cinnamomum burmanni) sebagai kandidat antikanker

Computational

Widisyam Muliani¹, Muhammad Lutfi Sya'bani¹, Amanda Puspa Nabila¹, Ruswanto Ruswanto².

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

*Corresponding author email: Widsyammuliani12@gmail.com

ABSTRAK

Kanker adalah penyakit mematikan dan angka kejadiannya di Indonesia sangat tinggi. Data di Departemen Kesehatan diperoleh angka 1,8 per 100 ribu penduduk. Ironisnya saat ini belum ditemukan antikanker yang efektif dan aman. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi dari senyawa yaitu Medioresinol dari kayu manis Cinnamomum burmani terhadap reseptor 2EUD secara insilico. Metode yang digunakan yaitu penambatan molekul, dan virtual screening.

Hasil virtual screening dari senyawa Medioresinol menunjukkan bahwa ligan Medioresinol dapat berikatan dengan reseptor 2EUD dengan nilai energi bebas (ΔG) -8.42 kcal/mol dan nilai K_i 674.68 nM. Hal ini dapat menunjukkan bahwa ligan Medioresinol memiliki tingkat afinitas dan kestabilan terhadap reseptor 2EUD namun jika dibandingkan native ligan lebih baik native ligan nya sehingga perlu dilakukannya modifikasi lebih lanjut agar senyawa medioresinol dari kayu manis (Cinnamomum Burmani) ini dapat di jadikan kandidat antikanker.

Kata kunci: *Medioresinol, antikanker, In Silico.*

ABSTRACT

Cancer is a deadly disease and the incidence rate in Indonesia is very high. Data from the Ministry of Health obtained the figure of 1.8 per 100 thousand inhabitants. Ironically, currently no effective and safe anticancer has been found. The purpose of this study was to determine the interaction of the compound Medioresinol from Cinnamomum burmani cinnamon against the 2EUD receptor insilico. The methods used are molecular anchoring, and virtual screening.

The results of virtual screening of Medioresinol compounds showed that the Medioresinol ligand could bind to the 2EUD receptor with a free energy value (ΔG) of -8.42 kcal/mol and a K_i value of 674.68 nM. This can indicate that the Medioresinol ligand has affinity and stability for the 2EUD receptor, but when compared to the native ligand, the native ligand is better so that further modifications are needed so that the medioresinol compound from cinnamon (Cinnamomum Burmani) can be used as an anticancer candidate.

Key words: *Medioresinol, anticancer, In Silico*

Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit berbahaya yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol serta abnormal. Penyakit kanker menempati peringkat kedua setelah cardiovascular yang dapat menyebabkan kematian di negara maju seperti Amerika Serikat. 1 Meskipun belum ada data yang pasti di Indonesia, tetapi data dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus, data dari Riskesdas 2013 menunjukkan angka 1,4 per 1000 penduduk. (Riskesdas, 2014)

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).

Obat kanker yang efektif serta aman sampai saat ini belum ditemukan. Hal ini dikarenakan rendahnya selektivitas dari obat-obat kanker yang digunakan maupun karena belum diketahuinya dengan jelas proses karsinogenesis. Di samping itu obat kanker harus diminum dalam jangka waktu yang panjang. Oleh karena itu, penemuan obat kanker alami yang aman dan efektif mutlak diperlukan (Herdiawani, 2014)

Saat ini obat herbal banyak dipercaya untuk mengobati berbagai jenis penyakit termasuk kanker karena sifatnya yang aman dan memiliki kasiat yang tidak kalah dibandingkan dengan obat kimia. Beberapa jenis tanaman yang telah banyak diteliti dan memiliki aktivitas antikanker antara lain kunyit, jahe, bawang putih, ginseng, jinten

hitam, kedelai, anggur, kayu manis, dan beberapa tanaman herbal dari Cina yang disebut Traditional Chinese Medicine (TCM).

Kayu manis merupakan salah satu tanaman herbal yang juga mulai banyak diteliti kandungan dan potensinya sebagai yang dapat digunakan untuk obat sariawan, obat batuk, sesak napas, nyeri lambung, diare, perut kembung, rematik, menghangatkan lambung, dan juga sebagai antikanker. Senyawa aktif yang berperan terhadap aktivitas antikanker dalam kayu manis diduga adalah kandungan zat aktif sinamaldehyd (Danker, 2014)

Pada penelitian pendahuluan tersebut sangat penting untuk dilakukan studi insilico sebagai pengujian pertama terhadap senyawa medioresinol agar dapat di temukan senyawa antikanker yang efektif dan juga aman. Studi insilico ini dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antikanker alami di masyarakat dan untuk pengembangan ilmu pengetahuan dengan tujuan meningkatkan kesehatan masyarakat. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas dan profil farmakokinetik senyawa medioresinol dari kayu manis sebagai antikanker, mengetahui keamanan penggunaan minyak kayu manis sebagai antikanker dalam jangka panjang.

Bahan

Struktur *Smiles* senyawa Medioresinol di copy dari situs *PubChem* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> lalu dipaste ke software *Marvinsketch* dalam bentuk 2D dan disimpan. Struktur protein Ribonucleosida reduktase (PDB ID: 2EUD) diunduh di *RCSB Protein Data Bank* pada website : <https://rscb.org>.

Metode Penelitian

Preparasi Struktur 3D Protein 2EUD

Protein 2EUD dilakukan preparasi menggunakan *software AutoDock* dengan dihilangkan airnya dan ditambahkan atom hidrogen polar serta penambahan energi. Lalu menggunakan *software Molegro Molecular Viewer* dengan memisahkan antara *native ligand* dengan protein dan dihilangkan kofaktor jika ada.

Preparasi Struktur 2D Senyawa Medioresinol

Struktur 2D senyawa Medioresinol dioptimasi dan diprotonisasi pada Ph 7,4 serta dilakukan conformer menggunakan *software MarvinSketch*.

Validasi Metode

Software Autodock Tools digunakan untuk validasi metode molecular docking dengan *redocking native ligand* dan protein dari reseptor Ribonucleosida reduktase yang sebelumnya dihilangkan *native ligand* – nya. Output dari validasi metode molecular docking ini adalah nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) dengan nilai yang dapat diterima yaitu < 2 Å.

DrugScan

Pengamatan obat dilakukan pada ligan yang memiliki energi ikatan rendah dan interaksi baik dari protein target. Pengamatan dan analisis obat 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 Absorpsi, Distribusi,

Metabolisme, Eksresi (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 Medioresinol terhadap Protein Reseptor Ribonukleotida Reduktase

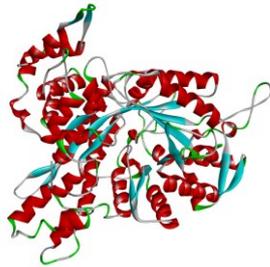
Senyawa Medioresinol yang telah dioptimasi selanjutnya di tambatkan dengan protein Ribonucleosida reduktase yang sudah dipisahkan antara *native ligand* dengan *ligand* alaminya dengan menggunakan *AutoDock Tools* dengan prosedur yang sama pada saat validasi metode protein Ribonucleosida reduktase. Output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

Hasil dan Pembahasan

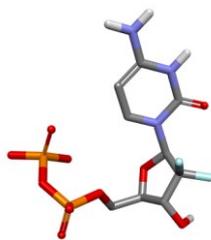
Preparasi Struktur 3D Protein Ribonucleosida reduktase

Protein dari Ribonucleosida reduktase 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 1 dan 2. Menurut (Rastini et al., 2019) pemisahan dari protein dengan *native ligand* – nya bertujuan agar menyediakan tempat untuk ligan uji yaitu Medioresinol untuk dapat berikatan dengan protein Ribonucleosida reduktase. Rantai protein yang diambil dalam pengujian ini yaitu rantai A yang berikatan dengan *native ligand* GCQ gemcitabine diphosphate yang dapat berfungsi sebagai inhibitor Ribonucleosida reduktase.

Gambar 1 Visualisasi 3D protein sesudah dipisah.



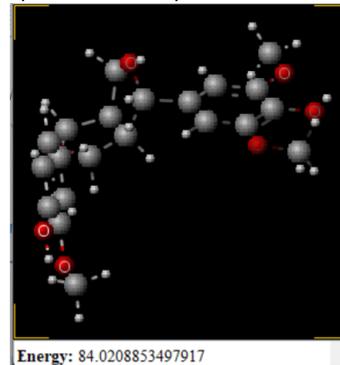
Gambar 2 Visualisasi 3D native ligand setelah dipisah.



Preparasi Struktur 2D Senyawa Medioresinol

Struktur 2D Medioresinol dari ChemDraw yang diambil dari Pubchem yang berupa struktur SMILES dioptimasi dan protonisasi dengan menggunakan software MarvinSkech dengan diprotonisasi pada pH 7,4 dengan metode Major Microspecies agar sesuai dengan pH darah. Setelah itu struktur dari Medioresinol dilakukan Conformational search agar didapatkan struktur dari Medioresinol yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor atau protein dari Ribonucleosida reduktase (Ruswanto, Garna, et al., 2018). Metode conformers digunakan untuk mendapatkan konformasi struktur ligan dari senyawa medioresinol, didapatkan sekitar 10 konformasi ligan lalu diambil konformasi ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 84.02 kcal/mol struktur dapat dilihat pada gambar 3.

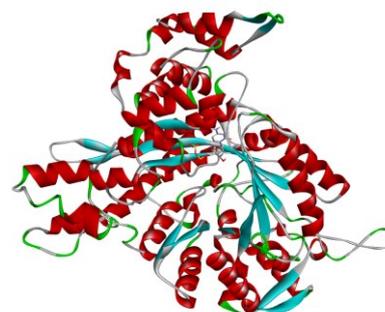
Gambar 3 Visualisasi 3D hasil protonisasi dan optimisasi senyawa medioresinol.



Validasi Metode

Pada validasi metode ini melibatkan redocking antara native ligand dengan protein dari reseptor Ribonucleosida reduktase, prosedur validasi metode ini juga akan digunakan pada saat penambatan antara protein dengan ligan uji. Output 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 1,50 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 Medioresinol memenuhi semua parameter yang digunakan untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil drug - likeness

menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji – medioresinol

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP/Lipopili tas	Refraksi Molar
	<500 g/mol	< 5	< 10	< 5	40 - 130
Medioresinol	388.4	2	7	-3.198	162.918

Pcksm

Metode untuk melakukan prediksi farmakokinetika terhadap ligan Medioresinol menggunakan pkSCM online tools yang diakses pada situs web <http://biosig.unimelb.edu.au/pkscm/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.

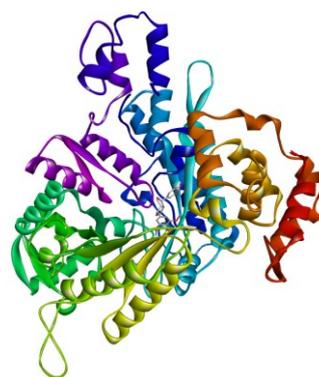
Tabel 2. Hasil drug - likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji Medioresinol

Nama Senyawa	Parameter				
	Caco2	Intestinan absorption	VDss	BBB	Renal OCT2 substrate
	Log cm/s	%	Log L/kg	LogBB	Yes/No
Medioresinol	1.428	94.93	0.301	-0.1	No

Penambatan Ligan Uji Medioresinol Terhadap Protein Reseptor Ribonucleosida reduktase

Ligan uji yaitu senyawa Medioresinol yang telah dioptimasi dan diprotonisasi selanjutnya di tambatkan dengan protein dari reseptor Ribonucleosida reduktase 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 925 (X = 24.165, Y = 54.022 dan Z = -15.925). Hasil visualisasi dari penambatan ligand uji dan protein dapat dilihat pada gambar 5.

Gambar 5. Visualisasi hasil penambatan ligan uji dan protein Ribonucleosida reduktase



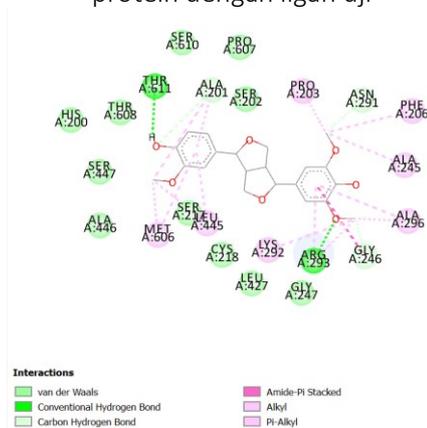
Semakin kecil nilai ΔG maka semakin stabil dan semakin tinggi nilai afinitasnya (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Hasil *binding energi* yang diperoleh dari penambatan antara senyawa Medioresinol terhadap protein Ribonucleosida reduktase dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil *Docking Native Ligand* pada Protein Ribonucleosida reduktase dengan Ligan Uji Medioresinol

Protein Target	Ligand	Binding Energy (ΔG)	Hydrogen Bond
Ribonucleosida reduktase	Native Ligand	-8.60 kcal/mol	ASN A:291 GLY A:246 SER A:217 Cys A:218 ALA A:606 THR A: 606 THR A: 611 SER A:610 SER A:202

Hasil *binding energy* (ΔG) dari senyawa Medioresinol dan native ligan sama – sama bernilai negatif akan tetapi nilai dari *binding energi* native ligan lebih kecil dari ligan uji yaitu (-8.60kcal/mol) dibandingkan dengan *binding energy* dari ligan uji (-8.42 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa ikatan dari native ligan lebih baik dan stabil dibandingkan dengan ikatan ligan uji terhadap protein Ribonucleosida reduktase yang dapat dilihat pada gambar 6.

Gambar 6 Visualisasi interaksi 2D antara protein dengan ligan uji



Terlihat pada gambar 6 ligan uji Medioresinol memiliki ikatan hidrogen terhadap residu asam amino dari protein Ribonucleosida reduktase (THR A:661 ARG A: 293)

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan diatas dapat ditarik kesimpulan yaitu senyawa Medioresinol telah memenuhi kriteria dijadikannya sebagai calon obat dimulai dari *DrugScan Lipinski rule of five* dan *Pcksm*. Ligan uji dari senyawa Medioresinol juga memiliki

kemampuan sebagai penghambat protein dari reseptor Ribonucleosida reduktase dengan adanya ikatan hidrogen dengan residu asam amino meskipun tidak sebaik *native ligand* – nya.

Daftar Pustaka

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

Depkes RI. 2014. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI

Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., dan Kesuma, D. (2020) Reverse Docking, Molekular Docking, Absorpsi, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-diabetic Candidate. *Molekul*, 15(2), 88-96.

Vangalapati M, Satya S, Prakash S, Avani Gadda S. A Review on Pharmacological Activities and Clinical effects of Cinnamon Species. *Research Journal of Pharmaceutical*,

- Biological and Chemical Sciences. 2012;3(2):653–663
- Daker M, Lin VY, Akowuah GA, Yam MF, Ahmad M. Inhibitory effects of Cinnamomum burmannii Blume stem bark extract and trans cinnamaldehyde on nasopharyngeal carcinoma cells; synergism with cisplatin. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2013;5: 1701–1709
- Fanh SH, Rao YK, Tzeng YM. Cytotoxic Effect of trans Cinnamaldehyde from Cinnamomum osmophloeum Leaves on Human Cancer Cell Lines. *International Journal of Applied Science and Engineering*. 2004;2(2):136–147

