

PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA METABOLIT SEKUNDER BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa*) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Lisna Gianti

Prodi Farmasi, Universitas Al Ghifari

Email : lisnagianti@unfari.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Penemuan senyawa baru dari sumber alami untuk pengobatan kanker payudara sangat penting bagi pengembangan makanan fungsional dan industri farmasi. Sumber daya alam dengan aktivitas potensial melawan kanker payudara adalah bawang dayak, *Eleutherine bulbosa* tetapi identitas konstituen aktifnya dan mekanisme kerjanya masih belum dieksplorasi. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada farmakoinformatika aktivitas dan profil metabolite. **Tujuan:** penelitian ini adalah untuk menentukan senyawa yang paling berpotensi sebagai anti kanker payudara pada tanaman bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*). **Metode:** penelitian ini menggunakan metode *molecular docking*. Pengujian dilakukan terhadap lima belas senyawa uji dan senyawa pembanding yang digunakan adalah native ligan (genistein) serta reseptor yang digunakan adalah reseptor estrogen- β dengan kode 1QKM. **Hasil:** Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa 3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone dengan Energi Bebas Gibbs (ΔG) -9.21 kkal/mol, nilai K_i 0.176 μM , RMSD 1.16 dan Ikatan hidrogen yang terbentuk LEU A:298, GLU A:305, HIS A:475. **Kesimpulan:** Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) dapat dijadikan kandidat obat alami untuk anti kanker payudara. **Saran:** perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terkait absorpsi dan mutagenik senyawa tersebut karena mempengaruhi efektivitas dan keamanan bagi kesehatan.

Kata Kunci: kanker payudara, penambatan molekul, bawang dayak

Abstract

Background: The discovery of new compounds from natural sources for breast cancer treatment is very important for the development of functional foods and pharmaceutical industries. Natural resources with potential activity against breast cancer are dayak onion, *Eleutherine bulbosa* but the identity of its active constituents and their mechanisms of action are still unexplored. Therefore, this study focuses on pharmacoinformatics of activity and metabolite profiles. **Objective:** This study was to determine the most potential compounds as anti-breast cancer in dayak onion (*Eleutherine bulbosa*) plants. **Methods:** This study used the molecular docking method. Tests were carried out on fifteen test compounds and the reference compound used was the original ligand (genistein) and the receptor used was the estrogen- β receptor with the code 1QKM. **Results:** Molecular docking results showed that the compound 3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone with Gibbs Free Energy (ΔG) -9.21 kcal/mol, K_i value 0.176 μM , RMSD 1.16 and hydrogen bonds formed LEU A: 298, GLU A: 305, HIS A: 475. **Conclusion:** Based on the results of the study, it can be concluded that dayak onion (*Eleutherine bulbosa*) can be used as a candidate for natural medicine for breast cancer. **Suggestion:** further testing is needed regarding the absorption and mutagenicity of the compound because it affects the effectiveness and safety for health.

Keyword: Breast cancer, Molecular docking, eleutherin bulbosa

PENDAHULUAN

Di Indonesia, penanganan kanker payudara meliputi tindakan operatif, kemoterapi, dan terapi radiasi. Kemoterapi akhir-akhir ini menjadi penanganan yang paling umum untuk kanker payudara dengan metastasis, tetapi memiliki efek samping terburuk, termasuk berkurangnya kelangsungan hidup sel-sel sehat di sekitar sel kanker dan kecenderungan menyebabkan nekrosis (Nurkolis et.,al,2023). Selain itu, biaya pengobatan kemoterapi mahal, sehingga terapi ini tidak terjangkau bagi pasien dengan status ekonomi rendah yang tidak memiliki asuransi. Pendekatan baru dan senyawa antitumor baru perlu terus dicari (Qi et.,al,2016). Sumber daya alam, seperti tanaman dan herba, menawarkan potensi antikanker yang menjanjikan dan melimpah melalui penghambatan reseptor, salah satu reseptor utama yang menjadi fokus dalam studi penemuan penghambat kanker adalah reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2) juga menjadi fokus penelitian tentang kandidat zat yang dapat melawan kanker payudara (Barzaman et.,al,2021).

Tanaman bawang dayak (*eleutherin bulbosa*) telah menjadi fokus penelitian sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat kanker payudara. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa ekstrak bawang dayak mengandung fitokimia seperti flavonoid, naftalena, dan naftokuinon yang diketahui memiliki aktivitas antikanker (Insanu et al.,2014).

Penambatan molekul adalah metode yang memprediksi interaksi ligan dengan reseptor orientasi yang terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil sehingga dapat memprediksi afinitas pengikatan antara dua molekul menggunakan fungsi penilaian. Asosiasi antara molekul yang relevan secara biologis seperti protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid memainkan peran utama dalam transduksi sinyal. docking digunakan untuk memprediksi kekuatan dan jenis sinyal yang dihasilkan. Docking juga dapat memprediksi pengikatan kandidat obat ke target proteinnya untuk mengetahui ikatan dan aktivitas molekul. Oleh karena itu, docking memegang peranan penting dalam desain obat yang rasional. Tujuan dari docking molekuler adalah untuk mencapai konformasi yang optimal untuk protein dan ligan serta orientasi

relatif antara protein dan ligan sehingga energi bebas dari keseluruhan sistem diminimalkan (monika et.,al,2010).

METODE

Penelitian ini merupakan uji kualitatif yang dirancang dengan menggunakan studi kasus berbasis komputer atau *in silico*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan reseptor untuk menemukan kandidat senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara dengan menghambat reseptor estrogen- β .

Perangkat keras yang digunakan untuk penelitian adalah laptop merk Hp KQ50BE7 dengan processor Intel (R) Core i5-8250U CPU @ 1.60GHz 1800 Mhz, RAM 8 GB, Operating System Windows 11 pro serta perangkat lunak yang digunakan adalah ChemBioDraw ultra 12.0, ChemBio3D ultra 12.0, Swiss - PDB Viewer 4.01, Discovery Studio, Autodock Tools dan Autodock Vina, PyRx.

Tahap awal penelitian adalah pemilihan reseptor dengan cara mengunduh reseptor estrogen- β di protein data bank dengan kode 1QKM. Selanjutnya native ligan dan reseptor dipisahkan di Discovery Studio kemudian molekul air dan ligan dihilangkan sehingga diperoleh reseptor kosong. Pemisahan ligan dari reseptor menggunakan aplikasi yang sama yaitu Discovery Studio dengan cara menghilangkan molekul air dan reseptor sehingga diperoleh hanya ligan. Reseptor dan ligan yang telah terpisah perlu dioptimasi struktur dengan ditambahkan hidrogen polar untuk reseptor dan kollman charges menggunakan Autodock Tools, kemudian disimpan dengan format PDBQT sedangkan untuk ligan hanya ditambahkan torsi dan Gasteiger charges menggunakan AutoDock Tools kemudian disimpan dengan format PDBQT. Persiapan senyawa metabolit sekunder bawang dayak dengan cara mengunduh di pubcem atau menggambar struktur 2D untuk setiap senyawa dengan menggunakan Chem Draw kemudian setiap senyawa uji diminimze energy menggunakan Chem 3D selanjutnya disimpan dengan format PDB. Buka program AutoDock Tools kemudian setiap senyawa uji ditambahkan torsi dan Gasteiger charges selanjutnya disimpan dengan format PDBQT. Tahap selanjutnya adalah penambatan native ligan dan senyawa uji dengan reseptor dengan

menggunakan program AutoDock Tools. Buka file reseptor dan ligan dalam bentuk PDBQT kemudian atur kotak grid disesuaikan dengan ukuran native ligan kemudian simpan dengan format gpf. Parameter docking algoritma genetika diatur dengan memilih penambatan sebanyak 50 kali dan disimpan dalam format dpf. Kemudian gunakan command prompt untuk membuka Autogrid 4, dan beberapa file yang akan digunakan saat docking akan muncul. Docking Autodock4 pada command prompt untuk menghasilkan file format dlg.

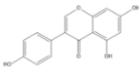
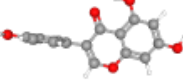
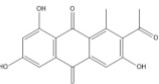
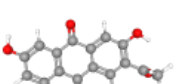
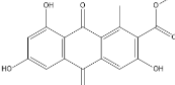
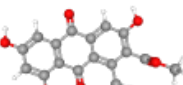
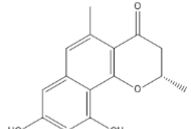
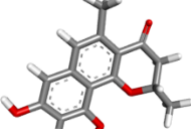
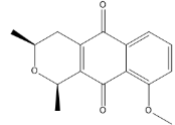
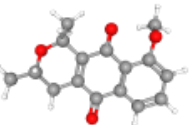
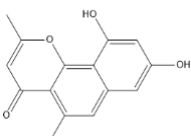
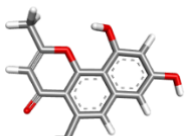
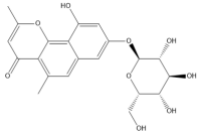
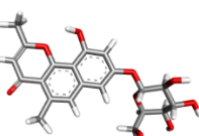
Tahap terakhir adalah analisis data yang meliputi nilai energi bebas gibbs (ΔG), RMSD

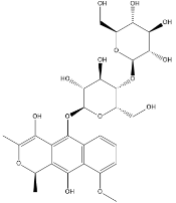
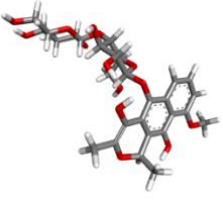
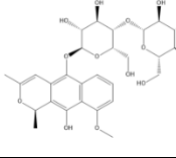
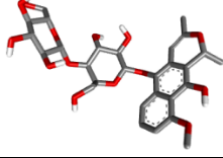
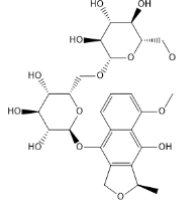
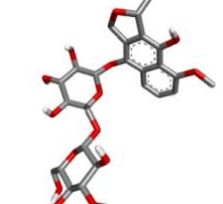
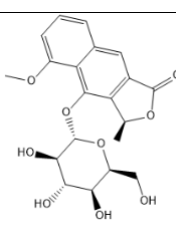
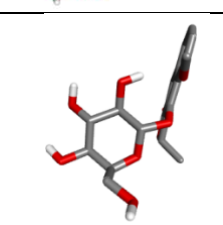
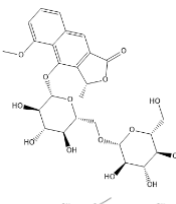
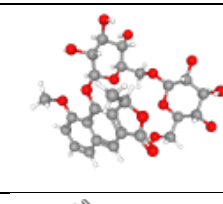
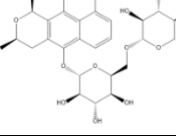
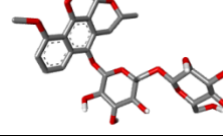
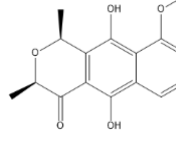
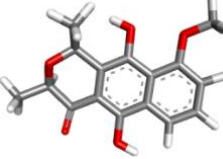
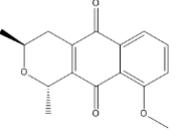
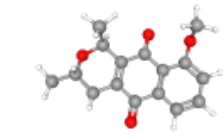
dan konstanta inhibisi (K_i) serta Ikatan antara ligan dan reseptor dilihat dari residu asam amino yang sama dengan native ligan. Parameter lain yang digunakan dalam analisis docking yaitu aturan Lipinski dan prediksi pre-ADMET.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini menggunakan reseptor dengan kode 1QKM dengan resolusi 1.80 Å, mutasi *no* dan organisme *homo sapiens*. Senyawa metabolite sekunder dan native ligan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Struktur Senyawa Pembanding dan Uji

No	Struktur 2 Dimensi	Struktur 3 Dimensi	Nama Senyawa
1.			Native ligan (senyawa pembanding)
2.			2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone
3.			3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone
4.			Dihydroeleutherin
5.			Eleutherin
6.			Eleutherinol
7.			Eleutherinoside A

8.			Eleutherinoside B
9.			Eleutherinoside C
10.			Eleutherinoside D
11.			Eleuthoside A
12.			Eleuthoside B
13.			Eleuthoside C
14.			Hongconin
15.			Isoeleutherin

Interaksi repeter dengan native ligan membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino seperti berikut: ARG A:346, LEU A:339, ALA A:302, LEU A:298, HIS A:475. Berdasarkan hasil ikatan residu asam aminon dari lima belas senyawa metabolite sekunder terpilih tujuh senyawa yang dapat menghambat reseptor estrogen- β yaitu: senyawa Eleuthoside A,

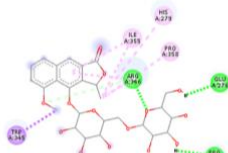
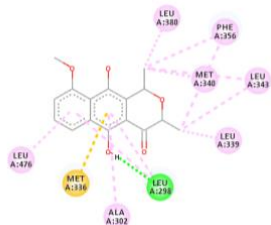
2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone, Eleutherinol, Eleuthoside B, Hongconin, Eleutherinoside B, dan 3,6,8-trihydroxy-1-Methylantraquinone. Ketujuh senyawa tersebut memiliki satu atau dua residu asam amino yang sama dengan native ligan yang merupakan asam amino utama dalam menghambat aktivitas reseptor estrogen- β sehingga dapat berpotensi untuk menghambat

pertumbuhan sel kanker payudara. Hasil teraksi reseptor dengan native ligan dan senyawa

metabolit sekunder dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil visualisasi Interaksi penambatan antara senyawa pembanding, senyawa uji dengan reseptor estrogen- β

No.	Nama senyawa	Gambar interaksi
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	
4.	Eleutherinol	
5.	Eleutherinoside B	

7.	Eleuthoside B	
8.	Hongconin	

Energi bebas gibbs dan nilai K_i untuk menilai kekuatan ikatan antara ligan dengan reseptor. Energi bebas gibbs yang lebih tinggi menunjukkan bahwa ligan memiliki kekuatan ikatan yang kuat dengan reseptor sedangkan untuk nilai K_i yang lebih rendah menunjukkan ligan memiliki kekuatan ikatan yang kuat

dengan reseptor. Nilai RMSD menunjukkan kesesuaian antara struktur molekul yang diprediksi dengan struktur molekul yang sebenarnya. Berdasarkan hasil pengujian ketujuh senyawa uji memenuhi persyaratan. Hasil dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Penambatan Molekul Senyawa Pembanding dan Uji

No.	Senyawa	Energi Bebas Gibbs / ΔG (kkal/mol)	Ki (μM)	RMSD	Residu Asam Amino
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	-9.75	0.071	1.25	Ikatan hidrogen: ARG A:346, LEU A:339, ALA A:302, LEU A:298, HIS A:475.
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone	-9.73	0.073	1.15	Ikatan hidrogen: GLU A:305, ARG A:346
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone	-9.21	0.176	1.16	Ikatan hidrogen: LEU A:298, GLU A:305, HIS A:475.
4.	Eleutherinol	-8.42	0,670	1.15	Ikatan hidrogen: GLU A:305, ARG A:346
5.	Eleutherinoside B	-7.3	2.51	5.4	Ikatan hidrogen: ARG A:346, LYS A:401, VAL A:280, PRO A:278
6.	Eleuthoside A	-6.7	2,42	2.43	Ikatan hidrogen: HIS A:394, ARG A:346, PRO A:278
7.	Eleuthoside B	-6.0	2.31	2.8	Ikatan hidrogen: ARG A:346, GLU A:276, PRO A:277
8.	Hongconin	-7.68	2.34	1.15	Ikatan hidrogen:

					LEU A:298
--	--	--	--	--	-----------

Aturan lima lipinski adalah metode yang digunakan untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa untuk menjadi obat yang efektif secara pemberian oral. Tujuan aturan lipinski adalah untuk memprediksi senyawa memiliki absorpsi yang baik sehingga dapat diserap oleh tubuh dan bioavailitas yang baik sehingga senyawa dapat mencapai tergetnya. Hasil dari ketujuh kandidat senyawa metabolite sekunder diperoleh lima senyawa yang memenuhi aturan

lipinski yaitu: senyawa 2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone, Eleutherinol, Hongconin Eleuthoside A, 3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone sehingga dapat dibuat sediaan oral sedangkan senyawa Eleutherinoside B dan Eleuthoside B tidak memenuhi aturan lipinski karena senyawa tersebut akan sulit di absorpsi oleh tubuh. Hasil lipinski dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Lipinski Senyawa Pembanding dan uji

No	Nama Senyawa	Karakteristik			
		Berat Molekul	Jumlah Aseptor	Jumlah Donor	koefisien partisi (LogP)
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	270	4	3	2.42
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl anthraquinone	312	6	3	2.09
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone	328	7	3	1.67
4.	Eleutherinol	256	9	5	3.03
5.	Eleutherinoside B	612	15	9	-1.10
6.	Eleuthoside A	406	9	4	0.258
7.	Eleuthoside B	568	14	7	-1.91
8.	Hongconin	288	5	2	2.91

Keterangan:

Massa molekul : ≤ 500 dalton

Log P: ≤ 5

Donor ikatan hidrogen: ≤ 5

Aseptor ikatan hidrogen: ≤ 10

Pengujian preADMET digunakan untuk memprediksi absorpsi, distribusi,metabolisme,ekresi dan toksisitas suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian eksperimental. *Blood brain barrier* (BBB) digunakan untuk memprediksi suatu senyawa melewati sawar otak dari tujuh senyawa uji yang dapat menembus sawar darah otak dengan baik adalah senyawa Eleutherinol dan Hongconin karena hasil yang diperoleh $\geq 0,3$ sedangkan untuk lima senyawa lainnya serta native ligan hasil yang diperoleh $\leq 0,1$ sehingga tidak dapat menembus sawar darah otak. *Human intestinal absorption* (HIA) untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa yang dapat diabsorpsi oleh usus dari hasil yang diperoleh native ligan dan lima senyawa uji mendapatkan nilai HIA $\geq 80\%$ sehingga senyawa tersebut dapat diabsorpsi dengan baik

oleh usus. Pengujian Caco2 untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa yang dapat diabsorpsi oleh usus halus dari hasil yang diperoleh terdapat lima senyawa uji yang memiliki nilai berkisar 10-20 nm sec sehingga senyawa tersebut dapat menembus membran intestinal dengan baik. *Plasma protein binding* (PPB) untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa berikatan dengan protein plasma darah dari tujuh senyawa uji diperoleh lima senyawa uji yang hasil PPB berkisar 80-95% sehingga senyawa tersebut berikatan dengan protein plasma darah sangat tinggi sehingga dapat mengurangi efektivitas senyawa, sedangkan untuk native ligan dan tiga senyawa uji lainnya memiliki nilai PPB berkisar 30-55% sehingga memiliki keseimbangan antara efektivitas dan waktu paruh. Hasil preadmet dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Prediksi Pre-ADMET

No	Senyawa	BBB	HIA	CACO-2	PPB	Mutagenik	Karsinogenik
----	---------	-----	-----	--------	-----	-----------	--------------

			(%)	nm sec	(%)		
1.	Native ligan (senyawa pembanding)	0.089	87.35	5.72	55.11	yes	Positive
2.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	0.043	90.9	20.82	93.11	yes	Negative
3.	3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone	0.035	90.28	20.78	88.31	yes	Negative
4.	Eleutherinol	1.14	93	21.3	95.8	yes	Negative
5.	Eleutherinoside B	0.029	10.8	8.42	32.34	No	Negative
6.	Eleuthoside A	0.028	80.29	11.55	52.78	yes	Negative
7.	Eleuthoside B	0.030	21.67	12.17	35.25	No	Negative
8.	Hongconin	0.65	93.15	5.4	83.46	yes	Negative

Prediksi toksisitas untuk ketujuh senyawa uji terdapat lima senyawa uji yang positif mutagenik sehingga perlu dipertimbangkan dalam rute pemberiannya sedangkan dua senyawa uji lainnya negative mutagenik sehingga aman untuk digunakan tetapi penyerapan didalam tubuhnya kurang baik sehingga perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terhadap dampak pada kesehatan secara in vivo.

PENUTUP

Simpulan

Berdasarkan hasil penambatan molekul dari senyawa metabolite sekunder pada bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) menunjukkan senyawa yang paling berpotensi sebagai antikanker payudara adalah senyawa 3,6,8-trihydroxy-1-methylanthraquinone dengan Energi Bebas Gibbs (ΔG) -9.21 kkal/mol, nilai K_i 0.176 μ M, RMSD 1.16 dan Ikatan hidrogen yang terbentuk LEU A:298, GLU A:305, HIS A:475.

Saran

Perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terkait absorpsi dan mutagenik senyawa tersebut karena mempengaruhi efektivitas dan keamanan bagi kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- F. Nurkolis, N.A. Taslim, F.R. Qhabibi, S. Kang, M. Moon, J. Choi.(2023). Ulvophyte green algae *Caulerpa lentillifera*: metabolites profile and antioxidant, anticancer, anti-obesity, and in vitro cytotoxicity properties. *Molecules* 28-1365
- Q. Qi, R. Li, H.Y. Li, Y.B. Cao, M. Bai, X.J. Fan.(2016).Identification of the antitumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach, *Acta Pharmacol. Sin.*,37: 963–972
- K. Barzaman, S. Moradi-Kalbolandi, A. Hosseinzadeh, M.H. Kazemi, H. Khorramdelazad, E. Safari.(2021).Breast Cancer Immunotherapy.Current and Novel Approaches
- Insanu M, Kusmardiyani S, Hartati R.(2014). Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine Americana* Merr. *Procedia Chem.*, 13:221–8
- Monika,G. Punam,G. Sarbjot,S. Gupta,G.(2010).An overview on molecular docking. *Ijt.j.drug & re*, 2:219-231