

Analisis Potensi Senyawa Antofin Dari *Ficus septica* Sebagai Antikanker Dengan Menggunakan Metode Docking

Ian Imanuel Fidhatami¹; Rismawati Razak²; Awal Sul Wahyu Armin Syah

¹Dosen Prodi SI Biologi Universitas Andi Sudirman

²Guru Sekolah Islam Athirah Makassar

³Mahasiswa Prodi SI Biologi Universitas Andi Sudirman

Penulis Koresponden: Ian Imanuel Fidhatami

Email: ianimanuel@uniasman.ac.id

ABSTRAK

Senyawa antofin merupakan senyawa alkaloid yang dapat menghambat jalur sinyal antara reseptor dengan senyawa kimia yang berasal dari sel kanker. Penghambatan ini mengakibatkan sinyal dari sel kanker tidak dapat ditangkap oleh reseptor sehingga tidak diproses lebih lanjut. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa senyawa antofin yang terkandung pada daun dan kulit batangnya berpotensi mengatasi dan mengobati penyakit kanker yang akan diuji secara *in silico* menggunakan metode docking yang merupakan salah satu penemuan baru dibidang bioinformatika. Metode yang digunakan dapat memprediksi interaksi antar molekul, dapat berupa protein termasuk enzim, DNA, karbohidrat, lemak substrat tetapi lebih banyak yang dieksplorasi terhadap enzim. Hasil menunjukkan bahwa visualisasi senyawa antofin dengan inhibitor mempunyai daya tarik yang mengikat. Berdasarkan molekuler docking, protein steroid 17-alpha-hydroxylase dengan antofin memiliki afinitas pengikatan sebesar -8,9. Nilai afinitas pengikatan merupakan nilai yang menunjukkan kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan suatu reseptor. Nilai afinitas pengikatan yang rendah menunjukkan afinitas antara reseptor dan ligan semakin tinggi, begitu pun sebaliknya sehingga antofin mempunyai potensi paling tinggi untuk menjadi senyawa obat antikanker. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa keberadaan senyawa antofin terbukti mampu mengatasi dan menghambat sel kanker.

Kata Kunci : Senyawa antofin; kanker; metode docking; *Ficus septica*

ABSTRAK

Antofin compounds are alkaloids which can inhibit the signaling pathways between the receptor with a chemical compound derived from cancer cells. The resulting inhibition of signals from the cancer cells can't be captured by the receptor so that no further processing. The purpose of this study to proves that the antofin compound contained in the leaves and bark can potentially overcome and treat cancer that will be tested by *in silico* using docking method which is one of the new discoveries in the field of Bioinformatics, The method used can predict the interaction between molecules, can be proteins including enzymes, DNA, carbohydrates, fats against substrate but more are explored against the enzyme. The results show that visualization of antofin compounds with inhibitors has binding attraction. Based on molecular docking, the steroid 17-alpha-hydroxylase protein with antofin has a binding affinity of -8.9. The binding affinity value is a value that shows the ability of a compound to bind to a receptor. A low binding affinity value indicates that the affinity between the receptor and the ligand is higher, and vice versa, so that antofin has the highest potential to become an anti-cancer drug compound. Based on the results of research conducted, it can be concluded that if the presence of compounds antofin proved to cope with and inhibit cancer cells.

Keywords : Antofin compound; cancer; docking methods; *Ficus septica*

Pendahuluan

Sebagai negara tropis yang kaya akan sumber daya hayati, Indonesia memiliki \pm 30.000 spesies tumbuhan dan \pm 7000 spesies yang ditemukan sebagai tumbuhan obat, seperti anti inflamasi, antikanker atau antimikroba. Saat ini berbagai jenis tanaman yang diakui secara luas mempunyai manfaat dan nilai ekonomi yang cukup tinggi, terutama tanaman yang mempunyai khasiat, baik sebagai obat tradisional maupun sebagai insektisida alami. Salah satu tumbuhan yang banyak dikenal dan dimanfaatkan secara luas oleh masyarakat Indonesia adalah awar-awar *Ficus septica*, namun belum banyak orang mengetahui bahwa awar-awar berpotensi untuk mengobati penyakit kanker (Chu, 2001, Choi, 2007 dan Lansky 2011).

Salah satu penyebab kematian utama di dunia adalah penyakit kanker. Hal ini merupakan permasalahan yang cukup serius karena setiap tahunnya mengalami peningkatan. Transisi epidemiologi ditandai dengan adanya pergeseran pola penyakit dan pola penyebab kematian di masyarakat.

Data dari global cancer observatory (Globocan) menyebutkan terdapat 18,1 juta kasus dengan angka kematian 9,6 juta kematian, dimana satu dari lima pria dan satu dari enam wanita di dunia mengalami kejadian kanker. Angka kejadian kanker di Indonesia (136,2/100.000 penduduk) berada pada urutan kedelapan di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23. Angka kejadian kanker paru-paru tertinggi di Indonesia pada laki-laki adalah 19,4 per 100.000 penduduk dengan angka kematian rata-rata sebesar 19,4 per 100.000 penduduk. 10,9 per 100.000 penduduk, disusul kanker hati sebesar 12,4 per 100.000 penduduk, dengan rata-rata 7,6 kematian per 100.000 penduduk. Sedangkan angka kejadian tertinggi pada wanita penderita kanker payudara adalah sebesar 42,1 per 100.000 penduduk, dengan rata-rata 17 kematian per 100.000 penduduk (Kemenkes, 2021 dan WHO, 2022).

Pada perkembangan kanker pengobatan dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi dan pembedahan. Beberapa obat kemoterapi yang paling umum digunakan adalah antimetabolit, senyawa interaktif DNA, senyawa antitubulin, senyawa hormonal dan penargetan molekuler. Namun penggunaan obat kemoterapi dapat menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, penekanan sumsum tulang, resistensi obat, lesi gastrointestinal, disfungsi neurologis dan toksisitas jantung (Guisado, 2002)

Senyawa aktif herbal merupakan salah satu alternatif pengobatan dalam pencarian antikanker baru karena diyakini memiliki efek samping yang minimal. Telah banyak dilakukan penelitian di bidang produk alami untuk penemuan obat kanker. Saat ini telah ditemukan beberapa tanaman herbal dan senyawa aktif tunggal yang diisolasi dari tanaman herbal yang berpotensi sebagai antikanker. Dari hasil tinjauan pustaka ditemukan bahwa salah satu golongan alkaloid yang diketahui mampu mengatasi penyakit kanker yaitu antofin (Wu, 2002 dan Damu, 2005)

Antofin dapat menghambat jalur sinyal antara reseptor dengan senyawa kimia yang berasal dari sel kanker. Penghambatan ini mengakibatkan sinyal dari sel kanker tidak dapat ditangkap oleh reseptor sehingga tidak diproses lebih lanjut. Hal ini menyebabkan sel kanker tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigen sehingga tidak dapat bertahan hidup (Ragasa, 2016 dan Cancio, 2018).

Seiring perkembangan ilmu pengetahuan peneliti melakukan kajian observasi yang mendalam dengan ditemukannya ilmu biologi molekuler dan bioinformatika, yang mengungkapkan bahwa metode docking merupakan salah satu metode yang dapat memprediksi interaksi molekuler, protein termasuk enzim, DNA, karbohidrat, substrat lemak dapat dieksplorasi, namun lebih jauh lagi. dapat dieksplorasi melawan enzim secara in silico.

Oleh karena itu, penulis memilih tanaman *Ficus septica* untuk membuktikan

bahwa keberadaan senyawa antofin yang terdapat pada daun dan kulit batangnya berpotensi mengatasi dan mengobati penyakit kanker yang nantinya akan diuji secara *in silico* dengan menggunakan docking, yang merupakan salah satu penemuan baru di bidang bioinformatika.

Metode Penelitian

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Makassar berdasarkan database pubchem, avogadro, situs web pharmmapper, situs web superpred, basis data target swiss, basis data uniprot, bank data protein, aplikasi Pyrx, aplikasi PyMol, dan ADMET.

Persiapan Senyawa Target

Struktur kimia pada antofin diperoleh dari beberapa literatur pendukung. Struktur 3D dan isomeric smiles ligan antofin ialah CC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[CH](C4)OC(=O)C)C)C yang diperoleh dari datapubchem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), dengan nomor CID 11013784. Struktur 3D ligan ini akan diubah dalam bentuk format 'PDB' avogadro.

Penentuan Ligan dan Protein Target

Identifikasi protein target untuk docking menggunakan 2 bank data yaitu superpred (prediction.charite.de) dan swiss prediction target (swisstargetprediction.ch), protein divalidasi menggunakan uniprot (uniprot.org). Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah steroid 17-alpha-hydroxylase. Selanjutnya protein akan divalidasi kemudian dipreparasi menggunakan protein bersih untuk menghilangkan molekul air dari strukturnya dengan menggunakan software PyMol.

Metode Docking dan Visualisasi

Metode docking dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8 dengan mereaksikan protein steroid 17-alpha-hydroxylase dan ligan antofin sedangkan visualisasi interaksi antara ligan

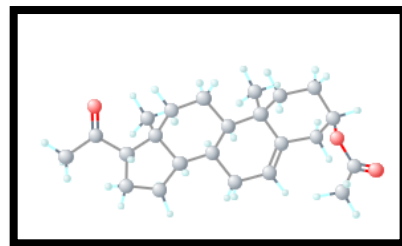
dengan protein target dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMol.

Analisis Hasil

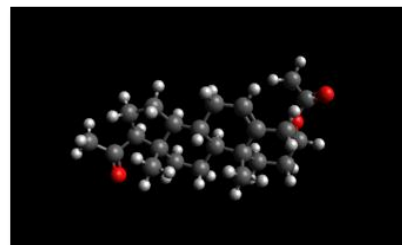
Prediksi Gabungan senyawa menggunakan metode ADMET melalui (swissadme.ch), yang berfungsi untuk memprediksi hasil dan deskriptor signifikan terkait sifat kemiripan obat dari senyawa yang dapat ditoleransi oleh tubuh. Hal ini memperjelas bagaimana sifat fisikokimia suatu senyawa mempengaruhi sifat molekul secara *in vivo* melalui berbagai persyaratan seperti aturan lipinski, aturan ghose, veber, egan dan muegge.

Hasil dan Pembahasan

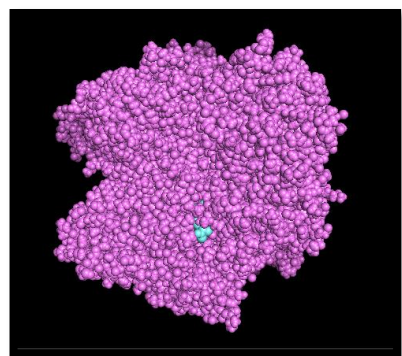
1. Hasil



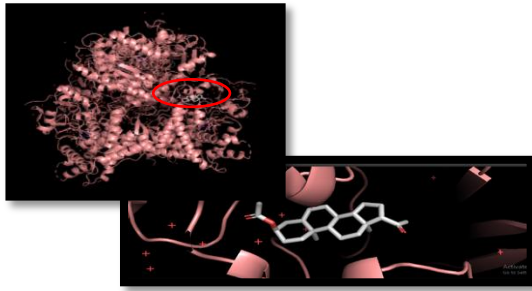
Gambar 1. Format 3D Antofin



Gambar 2. Format 3D Antofin di Avogadro



Gambar 3. Analisis Docking Reverse dengan PyMol



Gambar 4. Visualisasi Pengikatan Antofin dengan Steroid 17-alpha-hydroxylase

2. Pembahasan

Data statistik menunjukkan bahwa kematian karena penyakit kanker menduduki tempat kedua setelah penyakit jantung. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering terdiagnosis, terutama untuk wanita dan merupakan penyebab kematian kedua setelah kanker paru-paru. Saat ini, usaha untuk mencegah penyebaran dari sel kanker ini masih terus dilakukan, di antaranya dengan metode kemoterapi ataupun dengan menggunakan obat sintesis.

Untuk mencegah semakin meningkatnya proliferasi sel kanker maka radikal bebas dalam tubuh dapat dinetralkan oleh senyawa bioaktif yang banyak diperoleh dalam tumbuhan berkhasiat obat. Tumbuhan obat Indonesia yang telah banyak digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan antikanker secara tradisional salah satunya adalah *Ficus septica*.

Banyaknya manfaat yang dihasilkan oleh *Ficus septica* membuat berbagai ilmuwan melakukan penelitian terhadap fungsi dari senyawa yang dikandung oleh tumbuhan ini, salah satunya adalah dimanfaatkan untuk antikanker.

Gambar 1 didapat dari basis data zat pubchem berisi informasi umum tentang struktur kimia, sinonim, nomor registrasi, deskripsi, situs web dan referensi terkait yang terkait dengan struktur protein 3D pubmed, dan hasil penyaringan biologis. Pubchem memberikan informasi tentang sifat dan aktivitas biologis molekul.

Avogadro adalah aplikasi yang ramah pengguna untuk editor/pembangun molekul.

Dirancang untuk berbagai jenis platform sistem operasi, salah satunya adalah sistem operasi linux blank on. Aplikasi ini digunakan dalam kimia komputasi, pemodelan molekul, bioinformatika, ilmu material dan bidang terkait. Dengan aplikasi ini kita dapat dengan mudah membuat animasi senyawa tertentu sesuai pilihan setelah pengeditan senyawa yang telah kita rancang. Hasil eksekusi avogadro adalah format file 3D antofin berbentuk 'sdf' diubah menjadi format file 3D antofin berbentuk 'GDP', Gambar 2.

Antofin pada *Ficus septica* diketahui mampu menghambat jalur sinyal antara reseptor dengan senyawa kimia yang berasal dari sel kanker. Penghambatan ini mengakibatkan sinyal dari sel kanker tidak dapat ditangkap oleh reseptor sehingga tidak diproses lebih lanjut. Hal ini menyebabkan sel kanker tidak dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan oksigen sehingga tidak dapat bertahan hidup (Ragasa, 2016).

Gambar 3 dan 4 merupakan tempat pengikatan antofin (silver) dengan steroid 17-alpha-hydroxylase (peach). Berdasarkan molekuler docking, protein steroid 17-alpha-hydroxylase dengan antofin memiliki afinitas pengikatan sebesar -8,9. Nilai afinitas pengikatan merupakan nilai yang menunjukkan kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan suatu reseptor. Nilai afinitas pengikatan yang rendah menunjukkan afinitas antara reseptor dan ligan semakin tinggi, begitu pula sebaliknya (Saputri, 2016). Antofin pada *Ficus septica* mempunyai nilai afinitas pengikatan yang paling rendah. Artinya antofin mempunyai potensi paling tinggi untuk menjadi senyawa obat anti kanker.

Obat yang digunakan pada penyakit kanker terdiri dari kortikosteroid, hormon seks, dan procarbazine asparaginase. Sering digunakan dengan hasil yang baik, pada jenis kanker yang bergantung pada hormon, yang pertumbuhannya dapat dihambat oleh androgen atau estrogen, atau antihormon, seperti estrogen yang diberikan pada kanker prostat (untuk meniadakan efek hormon pria). Androgen diberikan pada kanker

payudara. Gen CYP17A1 mengatur biosintesis steroid seks manusia melalui aktivitas lyase 17 α -hydroxylase/17,20 dan merupakan target obat anti kanker prostat Abiraterone (Cancio, 2018 dan Saputri 2016).

Pencarian ligan menunjukkan hanya satu jenis ligan yang dimiliki oleh dua situs yaitu CYP17A1. Protein ini juga dikenal sebagai gen manusia dari protein steroid 17- α -hydroxylase / 17,20 lyase. Fungsi gen targetnya adalah konversi pregnenolon dan progesteron menjadi produk 17- α -hidroksilasi dan selanjutnya menjadi dehydroepiandrosterone (DHEA) dan androstenedione. Mengkatalisis reaksi 17- α -hidroksilasi dan 17,20-lyase. Terlibat dalam perkembangan seksual selama kehidupan janin dan saat pubertas (Ragasa, 2016).

Standarisasi senyawa sebagai bahan obat dilakukan dengan menggunakan ADMET. ADMET umumnya digunakan dalam industri farmasi untuk menunjukkan fenomena yang berkaitan erat dengan penyerapan, distribusi, metabolisme, eliminasi dan toksisitas zat kimia dalam tubuh manusia. Berdasarkan data yang ditemukan, hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa Antofin aman untuk dikonsumsi, hal ini didasarkan pada persyaratan obat lipinski, ghose, veber, egan dan muegge dimana kelimanya menyatakan tidak terdapat bahaya dari penggunaan senyawa antofin tersebut.

Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa ligan senyawa *Ficus septica* mempunyai sifat kimia dan fisika yang dapat digunakan sebagai obat yang merusak permeabilitas membran mitokondria pada sel atau menyebabkan sel mengalami nekrosis dan kematian pada sel kanker manusia jika memenuhi aturan lipinski. Hasil penelitian menunjukkan bahwa triterpenoid memenuhi aturan dari lipinski, ghose, veber, egan dan muegge.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini merupakan penelitian awal dengan memanfaatkan software bioinformatika dan nantinya akan berkelanjutan sehingga tim peneliti mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian jurnal dan rencana penelitian kedepan.

Daftar Pustaka

1. Cancio F M, Camats N, Fluck C E, Zalewski A, Dick B, Frey B M and Toran N. Mechanism of the Dual Activities of Human CYP17A1 and Binding to Anti-Prostate Cancer Drug Abiraterone Revealed by a Novel Mutation Causing V366M 17,20 lyase deficiency. *Pharmaceuticals*. 2018;18:1-24.
2. Choi, JE, Kim, T., and Lee, MS. Pro-apoptotic effect and cytotoxicity of genistein and genistin in human ovarian cancer SK-OV-3 cells. *Life Sciences*. 2007;80:1403-1408.
3. Chu, CY, Tsai, YY, Wang, CJ, Lin, WL, and Tseng, TH. Induction of apoptosis by esculetin in human leukemia cells. *Eur. J. Pharmacol*. 2001;416(2):25-32.
4. Damu, Amooru G. Kuo, Ping-Chung, Shi Lian Shi, Li Chia-Ying, Kuoh, Chang-Sheng, Wu Pei-Lin, Wu, and Tian-Shung. Phenanthroindolizidine alkaloids from the Stems of *Ficus septica*. *J. Nat. Pro*. 2005;68:1071-1075.
5. Guisado, EP, Barrientos, AA, Navarro, BC, Josef, BS, and Salguero, AM. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochemical Pharmacology*. 2002;64:1375-1386.
6. Guisado, EP, Merino, JM, Navarro SM, Benayas MJ, Centeno F., A. Barrientos, and Salguero PM. Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with down-regulation of

- Bcl-2 and NF-kappaB. *Int. J. Cancer*. 2005;115:74-84.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.
 8. Lansky EP, Paavilainen, HM, Pawlus, AD, and Newman, RA. *Ficus* spp. (Fig): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. *J. Ethnopharmacology*. 2008;195-213.
 9. Lansky, EP, & Paavilain, HM. *Figs: The genus Ficus (Traditional Herbal Medicines for Modern Times)*. Boca Raton. CRC Press. 2011.
 10. Ragasa C Y, Macuha M R, Reyes M M, Mandia E H and Altena I A. Chemical constituents of *Ficus septica* Burm. F. *Int. J. Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016;8:1464-9.
 11. Saputri K E, Fakhmi N, Kusumaningtyas E, Priyatama D and Santoso B. *Chimica et Natura Acta*. 2016.
 12. World Health Organization. *Global Cancer Report*. World Health Organization. 2022.
 13. Wu, PL, Rao, KV, Su, C.-H., Kuoh, C.-S., Wu, T.-S. Phenanthroindolizidine alkaloids and their cytotoxicity from the leaves of *Ficus septica*, heterocycles, *Science Japan*. 2002;57:2401-2408.