

## Analisis penghambatan aktivitas mortalين dengan senyawa herbal Indonesia untuk skrining anti kanker melalui *in silico*

Widodo

Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya  
Jl. Veteran, Malang-Indonesia, phone 0341-3140691  
widodo@ub.ac.id

**Abstract:** The prevalence of cancer in Indonesia is still very high, especially breast and cervical cancer. However, the potent and safe drugs for cancer therapy are still not available. One strategy to find the safe cancer drug is screening active compound that able to block the function of mortalين protein. In cancer cells, mortalين inhibits p53 protein to enter the nucleus, which inhibit p53 function to stimulate apoptosis and cell cycle arrest in cancer cells. In this study, mortalين is used as target protein to screen of active compounds from Indonesia plants. The active compounds were analysed its binding affinity to p53-binding domains of mortalين, compared to withanone as a positive control. The result suggested that four compounds, there are Hesperidin, Artoindonesianin A, glycyrrhetic acid, and Liriodenine have better binding affinity to mortalين compared to withanone. These compounds can be isolated from *Citrus aurantium*, *Artocarpus reticulatus*, *Glycyrrhiza glabra* and *Michelia champaca*, respectively. Therefore by using the active compound as cancer drug material will preserve the plant in the nature.

**Keywords:** Mortalين, P53, Docking molekul, anti-kanker

### 1. PENDAHULUAN

Prevalensi kanker khususnya kanker payudara dan servik masih tinggi di Indonesia. Namun sampai saat ini belum ditemukan obat yang poten dan aman untuk terapi kanker tersebut. Banyak peneliti mencari obat kanker yang aman tersebut dengan berbagai pendekatan. Salah satu pendekatan yang di coba adalah dengan melakukan skrining senyawa yang bisa menghambat kerja protein mortalين (Utomo, Nashi Widodo, et al. 2012). Pada sel kanker, protein mortalين akan mengikat protein p53, sehingga p53 tidak dapat masuk ke dalam nukleus untuk menginduksi ekspresi gen-gen yang berfungsi dalam proses apoptosis dan menghentikan siklus sel (Wadhwa et al. 2002; Wadhwa et al. 2006). Sehingga memutus interaksi antara mortalين dan p53 merupakan salah satu cara membunuh sel kanker dengan aman.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa withanone yang diisolasi dari tanaman *Aswagandha* memiliki kemampuan mengikat mortalين dan menghambat interaksi mortalين dengan p53 (Grover et al. 2012). Sehingga dapat digunakan untuk membunuh sel kanker secara selektif dibanding pada sel normal (Widodo et al. 2007).

Namun tanaman *Aswagandha* tersebut tidak ditemukan di Indonesia, sehingga jika kita ingin menggunakannya sebagai bahan baku obat akan sangat mahal. Indonesia memiliki beranekaragam tanaman yang diperkirakan memiliki senyawa yang memiliki fungsi kerja seperti withanone tersebut. Oleh karena itu penelitian ini dimaksudkan untuk melakukan skrining senyawa aktif yang diperoleh dari tanaman Indonesia yang dapat berikatan dengan mortalين secara *in silico*. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang potensi senyawa yang terkandung dalam tanaman Indonesia untuk bahan baku obat kanker. Pengetahuan tersebut dapat membantu masyarakat dan peneliti untuk memperoleh obat kanker dan sekaligus mengkonservasi tanaman penyedia bahan baku obat tersebut.

### 2. METODE

Senyawa aktif dari tanaman Indonesia diperoleh dari database *Indonesian Database for Drugs Discovery* (ID3), Laboratorium Kimia, ITB dengan link website <http://id3.chem.itb.ac.id/index.php>. Struktur tiga dimensi (3D) kemudian dikonstruksi dengan menggunakan software **Discovery Studio**

berdasarkan struktur SMILE yang diperoleh dari pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Senyawa aktif dalam format 3D kemudian dianalisis kekuatan ikatannya dengan mortalين dengan menggunakan metode docking. Analisis docking dilakukan dengan menggunakan autodock vina pada software Pyrx, dengan difokuskan pada daerah pengikatan p53 atau *p53-binding domain* protein mortalين (Utomo, N Widodo, et al. 2012). Senyawa aktif withanone digunakan sebagai pembandingan kemampuan pengikatan antara senyawa aktif dari tanaman Indonesia dengan mortalين. Hasil analisis docking kemudian ditampilkan *Binding affinity* dan pola pengikatannya.

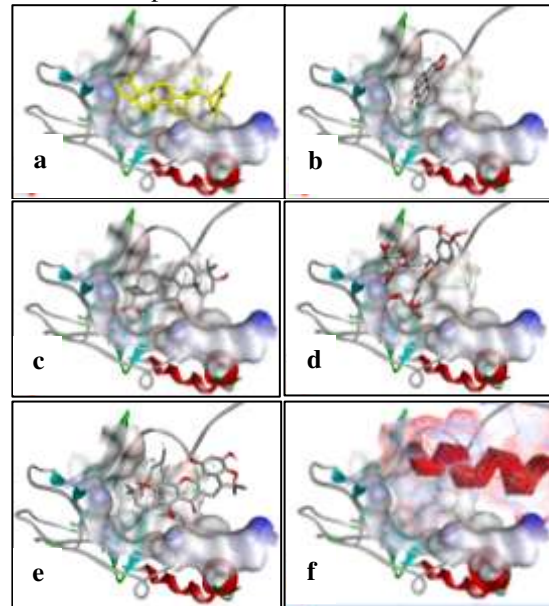
### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 16 senyawa aktif diunduh dari database *Indonesian Database for Drugs Discovery* (ID3), Laboratorium Kimia, ITB (Tabel 1). Senyawa tersebut kemudian dianalisis kemampuan pengikatannya pada protein mortalين khususnya daerah *p53-binding domain*. Hasil analisis docking menunjukkan bahwa diantara 16 senyawa tersebut terdapat empat senyawa memiliki *Binding affinity* lebih kecil disbanding dengan withanone (tabel 1). Keempat senyawa tersebut adalah Hesperidin, Artoindonesianin A, glycyrrhetic acid, and Liriodenine.

Kemudian pola pengikatan antara keempat senyawa tersebut dengan mortalين dianalisis lebih mendalam dengan menggunakan software Discovery Studio. Analisis pola pengikatan ini untuk mengetahui apakah senyawa tersebut dapat diperkirakan untuk menghambat interaksi antara mortalين dan p53. Hambatan ikatan mortalين dan p53 sangat penting untuk menjaga agar p53 dapat berfungsi sebagai penjaga sel dalam proses apoptosis dan pembelahan (Deocaris et al. 2007). Jika ikatan mortalين dan p53 dihambat akan menyebabkan apoptosis pada sel kanker dan aman untuk sel normal (Grover et al. 2012; Widodo et al. 2008).

Hasil analisis interaksi Ligan-reseptor dengan menggunakan Discovery Studio menunjukkan bahwa keempat senyawa tersebut mengikat kantung (pocket) protein mortalين yang berperan dalam mengikat protein p53. Sebagaimana ditunjukkan pada gambar 1, bahwa keempat senyawa hasil skrening ini mengikat pada bagian yang sama dengan withanone berikatan. Berdasarkan binding affinitynya, keempat molekul tersebut dapat berikatan lebih baik disbanding withanone. Karena withanone terbukti mampu menghambat interaksi antara mortalين dan p53 (Widodo et al. 2010), sehingga dapat diasumsikan bahwa keempat

senyawa tersebut mampu menghambat ikatan mortalين dan p53.



Gambar 1. Pola interkasi antara senyawa aktif (dalam bentuk stik) dengan mortalين (kartun). Senyawa withanone (a), Liriodenine (b), glycyrrhetic acid (c), Hesperidin (d), dan Artoindonesianin A (e) menempel di daerah pengikat p53 (*p53-binding domain*) pada protein mortalين (f), sehingga dimungkinkan dapat menghambat interaksi antara p53 dengan mortalين.

Keempat senyawa yang berpotensi lebih baik dari pada withanone untuk anti kanker dapat diisolasi dengan mudah dari Indonesia. Senyawa Hesperidin dapat diekstrak dari tanaman *Citrus aurantium*. Tanaman ini banyak dijumpai di Negara-negara tropis (USDA-ARS et al. 2012), termasuk di Indonesia. Senyawa Artoindonesianin A dapat diekstrak dari tanaman *Artocarpus reticulatus*. Senyawa glycyrrhetic acid banyak terdapat pada tanaman *Glycyrrhiza glabra*. Sedangkan senyawa Liriodenine banyak terkandung dalam tanaman *Michelia champaca*.

Tanaman-tanaman tersebut merupakan tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia. Sehingga jika senyawa-senyawa tersebut dikembangkan untuk bahan baku obat kanker, maka akan meningkatkan nilai ekonomi dari tanaman tersebut. Peningkatan ekonomi tersebut akan memicu masyarakat untuk melakukan budidaya tanaman tersebut. Sehingga dengan mengetahui manfaat tanaman untuk bahan baku obat, maka secara langsung akan meningkatkan konservasi tanaman tersebut.

Tabel 2. Kemampuan pengikatan antara senyawa-senyawa aktif dengan protein mortalين. Empat senyawa aktif dari tanaman Indonesia memiliki binding affinity yang lebih baik di banding control positif, Withanone.

Senyawa Aktif	Binding Affinity (kcal/mol)
Hesperidin	-8.7
Artoindonesianin A	-8.6
Glycyrrhetic Acid	-8.2
Liriodenine	-8.2
Withanone	-8.0
Gossypol	-7.8
Aloesin	-7.5
Eleagic Acid	-7.4
Rutin	-7.4
Diosbulbin B	-7.3
Betulinic Acid	-7.3
Geniposide	-7.0
Allamandin	-6.7
Resveratrol	-5.9
Anethole	-5.3
Eugenol	-5.3
Allicin	-4.0

#### 4. KESIMPULAN

Senyawa aktif Hesperidin, Artoindonesianin A, glycyrrhetic acid, and Liriodenine, masing-masing dari tanaman *Citrus aurantium*, *Artocarpus reticulatus*, *Glycyrrhiza glabra* and *Michelia champaca* memiliki kemampuan mengikat protein mortalين lebih baik dibanding withanone. Senyawa tersebut sangat potensial untuk dikembangkan sebagai anti-kanker.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Didik Huswo Utomo yang telah menyediakan database senyawa aktif, kepada Dekan FMIPA UB atas bantuan dana untuk melakukan publikasi hasil penelitian ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

Deocaris, C.C. (2007). Functional significance of minor structural and expression changes in stress chaperone mortalين. In *Annals of the New York Academy of Sciences*, 165–175.

Grover, A. (2012). Withanone binds to mortalين and abrogates mortalين-p53 complex: Computational and experimental evidence. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 44, 496–504.

USDA-ARS, USDA ARS & USDA ARS GRIN, (2012). Germplasm Resources Information Network (GRIN). *Germplasm Resources Information Network, National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland*. Retrieved from <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?316751> \n <http://www.ars-grin.gov/npgs/index.html> \n <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?27364>.

Utomo, D.H., Widodo, N. & Rifa'i, M., (2012). Identifications small molecules inhibitor of p53- mortalين complex for cancer drug using virtual screening. *Bioinformatics*, 8, 426–429. Retrieved from <http://proxy-remote.galib.uga.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=91596681&site=ehost-live>.

Wadhwa, R. (2006). Upregulation of mortalين/mthsp70/Grp75 contributes to human carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 118, 2973–2980.

Wadhwa, R., Taira, K. & Kaul, S.C. (2002). An Hsp70 family chaperone, mortalين/mthsp70/PBP74/Grp75: what, when, and where? *Cell stress & chaperones*, 7, 309–316.

Widodo, N. (2010). Selective killing of cancer cells by Ashwagandha leaf extract and its component withanone involves ROS signaling. *PLoS ONE*, 5.

Widodo, N. (2008). Selective killing of cancer cells by leaf extract of Ashwagandha: Components, activity and pathway analyses. *Cancer Letters*, 262, 37–47.

Widodo, N. (2007). Selective killing of cancer cells by leaf extract of ashwagandha: Identification of a tumor-inhibitory factor and the first molecular insights to its effect. *Clinical Cancer Research*, 13, 2298–2306.

