

MOLECULAR DOCKING SENYAWA (8)-SHOGAOL SEBAGAI OBAT ANTIKANKER

Cindy Nur Syaqla, Jesi Pebralia*, Tika Restianingsih, Nur Saria Hrp

¹ Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Jl. Jambi-Muaro Bulian, KM.15, Muaro Jambi, 36361, Indonesia

*email: jesipebralia@unja.ac.id

ABSTRAK

Tumbuhan jahe merupakan sumber antioksidan yang baik dan dapat digunakan sebagai suplemen antioksidan. Beberapa komponen yang terdapat di dalam jahe dapat berefek untuk mencegah kanker dengan menginduksi apoptosis pada sel kanker atau sel yang mengalami transformasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi terbaik senyawa (8)-Shogaol terhadap protein BRAF, MTOR, IGF1R, FGFR1, PDGF2 yang merupakan protein kanker. Penelitian ini menggunakan metode molecular docking, yaitu metode desain obat berbasis komputasi yang digunakan untuk memprediksi hubungan suatu atom dan molekul. Metode ini dapat dilakukan menggunakan beberapa software salah satunya yaitu pyrx. Hasil molekular docking menunjukkan potensi terbaik interaksi senyawa (8)-Shogaol terhadap protein MTOR dengan nilai binding affinity -6.3 kkal/mol, nilai RMSD nya sebesar 1.879 \AA dan berikatan hidrogen dengan Asp2357, Val2240. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa (8)-Shogaol yang berinteraksi dengan protein MTOR memiliki potensi sebagai obat antikanker dibuktikan dengan nilai binding affinity terbaik dan nilai RMSD ≤ 2 .

Kata Kunci: Molecular Docking; Kanker; Jahe

ABSTRACT

[Titel: Molecular Docking of Compound (8)-Shogaol as an Anticancer Drug] Molecular dynamics research has been conducted on ginger (*Zingiber officinale*) as an anti-cancer drug. Ginger is a good source of antioxidants and can be used as an antioxidant supplement. Some components contained in ginger can have an effect to prevent cancer by inducing apoptosis in cancer cells or cells that undergo transformation. This study aims to see the best interaction of (8)-Shogaol compounds with BRAF, MTOR, IGF1R, FGFR1, PDGF2 proteins which are cancer proteins. Molecular docking is a computational-based drug design method used to predict the relationship of an atom and molecule. This method can be done using several software, one of which is pyrx. The results of molecular docking showed the best results of compound (8)-Shogaol interaction with MTOR protein with binding affinity value of -6.3 kcal/mol, RMSD value of 1.879 \AA and hydrogen bonded with Asp2357, Val2240. Based on the results of this study, it can be concluded that (8)-Shogaol compounds that interact with MTOR proteins have potential as anticancer drugs as evidenced by the best binding affinity value and RMSD value ≤ 2 .

Keywords: Molecular Docking; Cancer; Ginger

PENDAHULUAN

Secara turun temurun bangsa Indonesia telah mengenal dan juga menggunakan tanaman sebagai obat tradisional untuk menangani masalah kesehatan. Sebagian besar masyarakat di Indonesia memilih untuk mengkonsumsi obat herbal dibandingkan obat-obatan berbahan kimia yang beredar di pasaran. Hal ini dikarenakan efek negatif jangka panjang dari obat berbahan kimia tersebut (Adiyasa & Meiyanti, 2021)(Sumayyah & Salsabila, 2017). Tumbuhan jahe merupakan sumber antioksidan yang baik (Shirin Adel & Prakash, 2010). Beberapa komponen yang

terdapat di dalam jahe dapat berefek untuk mencegah kanker dengan menginduksi apoptosis pada sel kanker atau sel yang mengalami transformasi (Lee & Surh, 1998). Jahe dan senyawa aktifnya juga memberikan efek penghambatan terhadap enzim kunci yang terkait dengan perkembangan kanker termasuk sitokrom 450, siklooksigenase-2, matriks metalloproteinase-2 dan -9, telomerase, dan leukotrien A4 hidrolase (Mahomoodally et al., 2021). Docking molecular adalah metode komputasi yang berguna untuk mengetahui apakah suatu molekul tertentu mempunyai aktifitas sebelum diuji lab.

Metode ini dapat dilakukan menggunakan beberapa software salah satu nya yaitu *pyrx* (Pawar & Rohane., 2021). Moleccular docking atau penambatan moleku adalah simulasi komputer dimana atom dan molekul akan berinteraksi dalam jangka waktu tertentu dengan pendekatan secara fisik yang diketahui memberikan pandangan dari gerak dan partikel. Moleccular docking merupakan tahapan lebih lanjut dari mekanika molekuler (Karyawati & Ruswanto, 2014). Prosedur docking melibatkan dua langkah utama: prediksi konformasi ligan dan posisi dan orientasi pada situs (biasanya disebut sebagai pose) dan penilaian afinitas yang mengikat. Metode docking dapat digunakan untuk mempelajari interaksi antara satu obat dengan satu reseptor target (docking) serta mempelajari satu obat dengan banyak reseptor target (reverse docking) (Fiona et al., 2024).

METODE

Studi interaksi dan prediksi afinitas senyawa (8)-shogaol terhadap reseptor target protein kanker dilakukan dengan metode komputasi. Metodologi pada penelitian ini berdasarkan pada pemodelan simulasi *molecular docking* senyawa uji dengan protein target. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian kali ini yaitu, laptop, *Software Pyrx*, *Discover studio*, dan *Pymol*, *Websvserver SwissTarget*, *SuperPred*, *SwissModel*.

Penelitian ini diawali dengan pemilihan ligan target yang dipilih melalui situs *PubChem* dan diunduh struktur 3D nya. Protein target dipilih melalui beberapa proses yaitu pertama dilakukan pencarian protein menggunakan situs *SwissTarget* dan *SuperPred* dengan cara memasukkan isomeris smiles dari Ligan target kemudian daftar protein yang di dapat akan di analisis menggunakan situs *String-db* dengan cara memasukkan daftar protein yang telah di dapat lalu protein dapat ditentukan dari hasil analisis pada *String-db*.

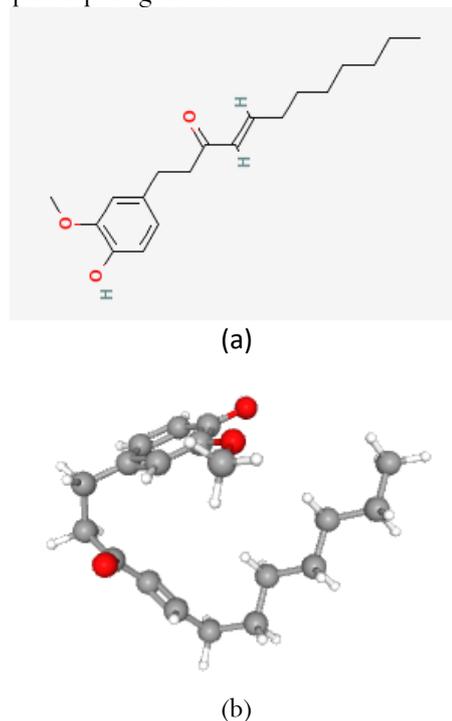
Ligan uji dan protein target sudah ditentukan kemudian di preparasi menggunakan aplikasi *Pymol*. Tahap ini bertujuan untuk menghilangkan molekul air dan senyawa non-residu asam amino. Proses *docking* akan dilakukan menggunakan aplikasi *Pyrx* yang di dalam nya sudah terdapat *Autodock Vina* dan *Open Babel* dengan cara menginput struktur 3D dari ligan uji pada menu *Open babel* yang bertujuan untuk mengecilkan energi dari ligan uji. Lalu input protein target pada menu *autodock vina*.

Hasil *docking* dari *Pyrx* disimpan dengan format *pdb*. Hasil *docking* yang sudah tersimpan akan di

buka menggunakan aplikasi *Pymol* yang bertujuan untuk memvisualisasikan hasil *docking* serta mencari nilai *root mean square deviation* (RMSD). RMSD dalam konteks *docking* molekul adalah ukuran yang digunakan untuk mengukur perbedaan antara dua set koordinat atom. Nilai RMSD dicari dengan cara menginput file hasil *docking* dan file protein yang belum di *docking*. Lalu dengan menginput instruksi "align obj1, obj2, cycles=0, transform=0" di *pymol* dan mengganti "obj1" "obj2" dengan nama file hasil *docking* dan file protein yang belum di *docking*. Selanjutnya simpan hasil visualisasi tersebut. Hasil visualisasi yang sudah dilakukan menggunakan *pymol* akan dibuka menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer* yang bertujuan untuk menganalisis interaksi ligan dan ikatan asam amino yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi ligan uji menghasilkan gambaran penampang yang divisualisasikan ke dalam bentuk 2 dimensi (2D) dan 3 dimensi (3D) sebagaimana ditampilkan pada gambar 1.



Gambar 1. Ligan uji (8)-Shogaol 2D (a), ligan uji (8)-Shogaol 3D (b)

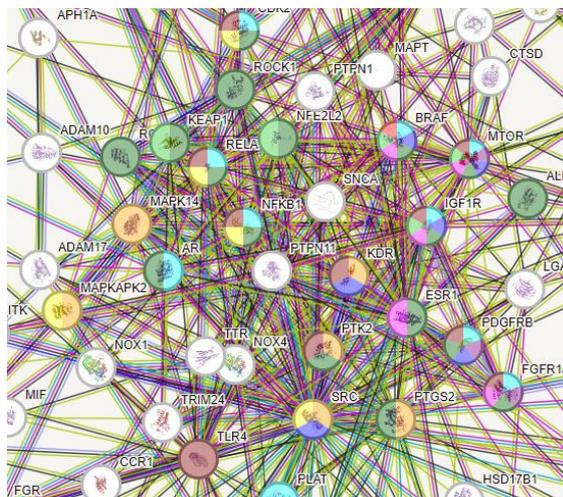
Setelah menentukan ligan uji, selanjutnya ligan uji yang telah dipilih akan dikaji potensinya sebagai obat anti kanker melalui aplikasi *Way2Drug* dan hasilnya dapat dilihat di pada Tabel 1 dimana apabila nilai $P_a \geq 0.3$ dapat dikatakan bahwa peluang tersebut telah terbukti secara *in silico* jika nilai $P_a \geq 0.7$ dapat dikatakan bahwa peluang tersebut telah

terbukti secara lab basah. Pada Tabel 1 Sebagian besar menunjukkan bahwa (8)-Shagaol telah terbukti secara in sillico dan lab basah dapat berperan aktif di beberapa aktivitas biologis yang dapat menghambat proses terjadinya kanker.

Tabel 1. Hasil pengkajian ligan uji pada aplikasi Way2Drug

Jenis Aktivitas Biologis	Probability Active (Pa)
MMP9 expression inhibitor	0,863
Preneoplastic conditions treatment	0,873
Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor	0,559
MAP kinase stimulant	0,564
Anticarcinogenic	0,475
Cancer associated disorders treatment	0,302
Protein kinase stimulant	0,375
Antineoplastic (breast cancer)	0,256
Prostate cancer treatment	0,237
Antineoplastic (small cell lung cancer)	0,249

Pada tahap kedua yaitu pemilihan protein target kami menggunakan beberapa web server yaitu *SwissTargetPrediction* dan *SuperPred* lalu dari hasil kedua webserver tersebut kami menganalisis hasil pencarian dari kedua webserver tersebut menggunakan webserver *String-db*



Gambar 2. Peta Protein Target

Pada gambar 1. Menunjukkan hasil analisis protein target yang berhubungan dengan penyakit kanker.

Dapat disimpulkan bahwa protein (Braf, Mtor, Igf1r, Pdgfrb dan Fgrr1) yang menunjukkan beberapa warna berbeda maka akan semakin erat kaitannya dengan penyakit kanker. Penyiapan struktur protein target yang digunakan akan menentukan prediksi interaksi yang terjadi. Pada tahap ini, struktur tiga dimensi dari setiap protein target dicari menggunakan RCSB PDB lalu akan dilakukan validasi dan pemodelan Struktur 3D menggunakan situs *SwissModel*.

Tabel 2. Identitas Protein Target

Molecule	Name Code	Classification	PDB Code
Serine/threonine e-protein kinase B-raf	BRAF	Transferase	7mfd
Serine/threonine e-protein kinase mTOR	MTOR	Transferase	6zwm
Platelet-derived growth factor subunit B	PDGF2	Transferase	3mjg
Insulin-like growth factor 1 receptor	IGF1R	Membrane Protein	7v3p
Fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	Growth Factor	1csv

Nilai RMSD masing-masing makro molekul ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai RMSD ligan dan protein

MACROMOLECULE	RMSD
BRAF	2.138
MTOR	1.879
IGF1R	2.033
PDGF2	2.079
FGFR1	2.280

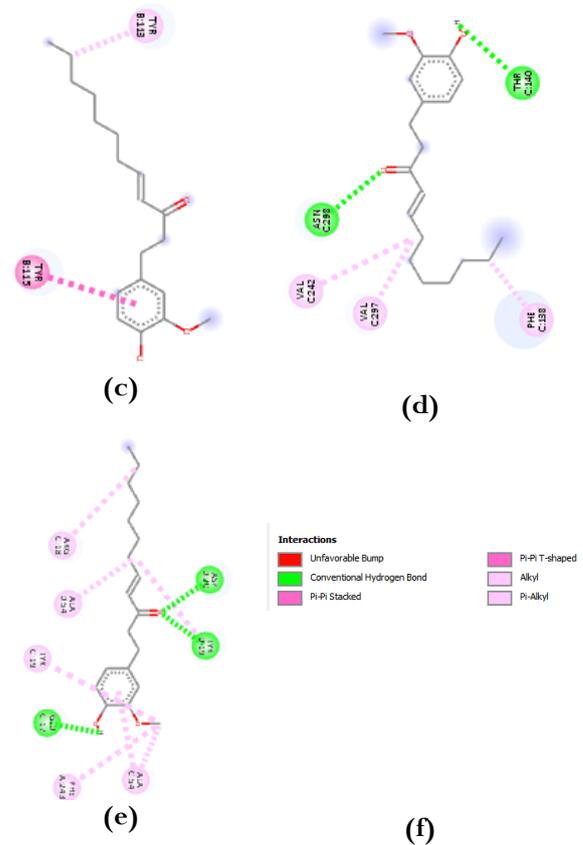
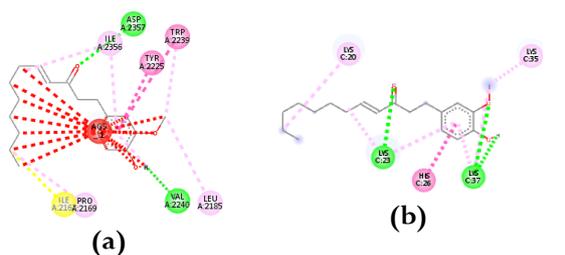
Tabel 3. Menunjukkan nilai RMSD dari kelima Protein target dimana protein Mtor menunjukkan nilai RMSD ≤ 2 . Nilai RMSD digunakan sebagai parameter evaluasi proses docking untuk melihat apakah proses yang dijalankan sudah benar, dan melihat seberapa besar perubahan ligan alami sebelum dan sesudah proses *docking* dilakukan. Metode docking dikatakan reliabel / valid apabila nilai RMSD 2 \AA (Lee & Surh, 1998)

Tabel 4. Hasil docking molekuler terhadap ligan (8)-Shagaol

Reseptor	Binding Affinity (kkal/mol)	Interaksi Residu Asam Amino	
		Hidrogen	Non-hidrogen
BRAF	-5.7	Asp20, Tyr19, Glu17	Arg18, Ala54, Tyr19, Ala54, Phe243
MTOR	-6.3	Asp2357, Val2240	Ile2356, Ile2163, Pro2169, Leu2185, Tyr2225, Trp2239
IGF1R	-5.4	-	Tyr113, Tyr115
PDGF2	-5.3	Asn298, Thr140	Val242, Val297, Phe138
FGFR1	-5.2	Lys23, Lys37	Lys20, Lys35, His26

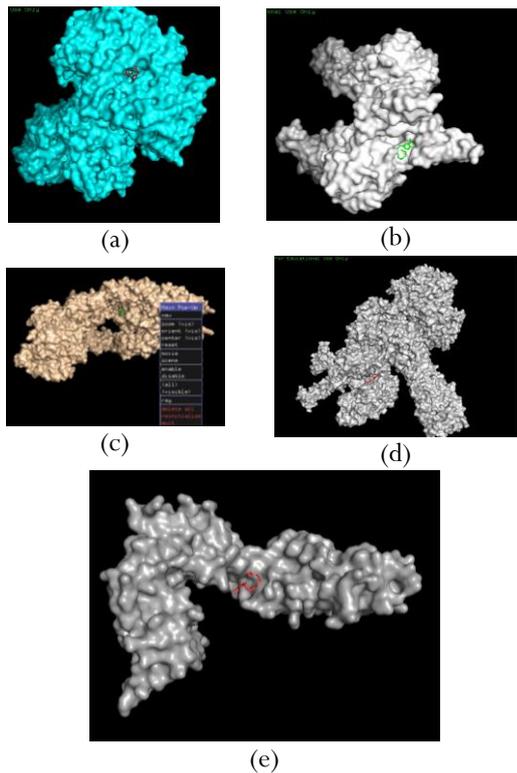
Dari proses docking akan dihasilkan energi ikatan yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor dan jumlah ikatan interaksi antara ligan dan target reseptor baru. Binding affinity adalah energi ikatan yang diperlukan untuk membentuk kompleks protein ligan yang dipengaruhi oleh total energi ikat pada kompleks protein-ligan(Wiantini & Laksmiani, 2022).

Berdasarkan hasil docking molekuler pada Tabel 4. dapat diketahui bahwa kelima protein target mempunyai nilai $\Delta G_{binding}$ yang baik terhadap senyawa (8)-Shagaol. Protein Mtor dan Braf memiliki nilai $\Delta G_{binding}$ terbaik diantara kelima protein yaitu -6.3 kkal/mol dan -5.7 kkal/mol.



Gambar 3. Interaksi ligan pada protein target (a) Mtor, (b) Fgfr1, (c) Igf1r, (d) Pdgf2, (e) Braf, (f) keterangan warna

Hasil docking menunjukkan interaksi ligan yang terjadi pada protein Mtor memiliki ikatan hydrogen dengan Asp2357, Val2240 pada atom O dan H. Pada protein Pdgf2 , atom O berikatan dengan Asn298, Thr140. Protein Fgf1r memiliki ikatan hydrogen dengan Lys23 pada atom O dan Lys37 pada atom H. protein Braf memiliki ikatan hidrogen dengan Asp20, Tyr19 pada atom O dan Glu17 pada atom H, sedangkan protein Igf1r tidak memiliki ikatan hydrogen dan hanya memiliki ikatan hidrofobik tipe Pi-Alkyl dengan Tyr113. Ikatan yang terjadi terutama pada sisi aktif asam amino digunakan untuk prediksi sementara dan dijadikan sebagai dasar penentuan senyawa dengan aktivitas terbaik(Koentjoro & Prasetyo, 2020). Adanya ikatan gaya hidrofobik serta gaya van der Waals berperan positif dalam memperkuat ikatan tersebut. Selain itu, ikatan tersebut juga memberikan kestabilan antara ligan dan protein.



Gambar 4. Biding site (8)-shogaol antara (a) Braf (b) Fgfr1 (c) Igf1r (d) Mtor (e) Pdgf2

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa (8)-Shogaol yang berinteraksi dengan protein Mtor memiliki potensi sebagai obat antikanker dibuktikan dengan nilai binding affinity -6.3 kkal/mol, nilai RMSD 1.879 Å dan mampu membentuk ikatan hidropobik tipe Pi-Alkyl dengan Pro2169, Ile2163, Leu2185, Ile2356.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyasa, M. R., & Meiyanti, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 4(3), 130-138.
- Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Dharmayanti, N. L. P. I., & Subekti, D. T. (2021). 474Molecular Docking Senyawa Jahe Merahdan Kunyit pada Dense Granules Protein-1Toxoplasma gondii dengan Metode In Silico. *Jurnal Veteriner*, 22(4), 474-484. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2021.22.4.474>.
- Fiona, F., Pebralia, J., Restianingsih, T., Sirait, F.

Y., & Regina, I. (2024). Analisis Molekular Docking In Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora). *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1), 19-27.

- Karyawati, T., & Ruswanto. (2014). Simulasi Dinamika Molekular Senyawa 2,6-Dimethyl-4. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*.
- Koentjoro, M. P., Donastin, A., & Prasetyo, E. N. (2020). Potensi senyawa bioaktif tanaman kelor penghambat interaksi angiotensin-converting enzyme 2 pada sindroma Sars-Cov-2. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*, 7(2), 259-270.
- Lee, E., & Surh, Y. J. (1998). Induction of apoptosis in HL-60 cells by pungent vanilloids, [6]-gingerol and [6]-paradol. *Cancer Letters*, 134(2), 163-168. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(98\)00253-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(98)00253-5)
- Mahomoodally, M. F., Aumeeruddy, M. Z., Rengasamy, K. R. R., Roshan, S., Hammad, S., Pandohee, J., Hu, X., & Zengin, G. (2021). Ginger and its active compounds in cancer therapy: From folk uses to nano-therapeutic applications. *Seminars in Cancer Biology*, 69(August), 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.009>
- Pawar, R. P., & Rohane, S. H. (2021). Role of autodock vina in PyRx molecular docking.
- Shirin Adel, P. R., & Prakash, J. (2010). Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (*Zingiber officinale*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(24), 2674-2679. <https://doi.org/10.5897/jmpr09.464>
- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Farmasetika.Com (Online)*, 2(5), 1. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v2i5.16780>
- Wiantini, N. M. R., & Laksmiani, N. P. L. (2022). Studi Potensi Senyawa Hesperidin dan Naringin Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai Agen Antiphotoaging secara In Silico. In *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi (Vol. 1, pp. 268-282)*.