

Studi *In Silico* Senyawa Bahan Alam Terhadap Biomarker Pembelahan Sel Kanker

Iksen^{1*}, Hesti Yola Sari²

^{1,2}Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Senior Medan, Indonesia
ikseniksen08@gmail.com

ABSTRACT

Uncontrolled cancer cell division causes a high risk of death for cancer patients. One of the proteins that control cell division is CDK 4 and CDK6. The use of natural compounds as supporting therapy can reduce the toxicity symptoms of conventional chemotherapy. This study aimed to analyze the possible interactions of natural compounds such as allicin, alpha-mangoestin, curcumin and hesperetin on cancer cell division biomarkers (CDK4 and CDK6). This research process was carried out in silico using the Pyrx 0.8 program and Discovery Studio 2022. The parameters tested included binding energy, number of interactions and types of interaction. The results found that allicin, alpha-mangoestin, curcumin and hesperetin can interact with CDK4 and CDK6. The types of interactions formed between the ligand and the target protein are hydrogen bonds, hydrophobic bonds, and electrostatic bonds. In this study, it can be concluded that natural compounds such as allicin, alpha-mangoestin, curcumin and hesperetin are able to interact with CDK4 and CDK6 proteins in silico so that they are considered potential candidates for cancer drugs

Keywords: *In Silico, Cancer Cell, CDK4/CDK6*

ABSTRAK

Pembelahan sel kanker yang tidak terkendali menyebabkan resiko kematian penderita kanker yang tinggi. Salah satu protein yang mengendalikan pembelahan sel adalah CDK 4 dan CDK6. Penggunaan senyawa bahan alam sebagai terapi penunjang dapat mengurangi gejala toksisitas dari kemoterapi konvensional. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kemungkinan interaksi senyawa bahan alam seperti allicin, alpha-mangoestin, curcumin dan hesperetin terhadap biomarker pembelahan sel kanker (CDK4 dan CDK6). Proses penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan program Pyrx 0.8 dan Discovery Studio 2022. Parameter yang diuji meliputi energi ikatan, jumlah interaksi dan jenis ikatan. Dari hasil penelitian, didapatkan bahwa senyawa bahan alam allicin, alpha-mangoestin, curcumin dan hesperetin dapat berinteraksi dengan CDK4 dan CDK6. Jenis ikatan yang terbentuk antara ligand dan target protein berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa bahan alam allicin, alpha-mangoestin, curcumin dan hesperetin mampu berinteraksi dengan protein CDK4 dan CDK6 secara *in silico* sehingga dianggap berpotensi sebagai kandidat obat kanker.

Kata kunci: *In Silico, Sel Kanker, CDK4/CDK6*

PENDAHULUAN

Kanker adalah beberapa jenis penyakit yang dicirikan dengan pembelahan sel dan penyebarannya yang tidak terkendali. Nama kanker diambil dari bahasa latin yang memiliki arti keping. Nama tersebut dipilih karena penampaknya seperti keping yang mencengkram sel-sel disekitar jaringan yang

diserang. Penyebab utama terbentuknya sel kanker hingga saat ini belum diketahui, tetapi ada beberapa hal yang memicu terbentuknya sel tersebut. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan resiko seseorang memiliki sel kanker yaitu kebiasaan merokok, kelebihan berat badan, faktor hormonal serta faktor genetik (Mitra, 2018).

Pada dasarnya sel dalam tubuh manusia akan membelah demi mempertahankan fungsi dari jaringannya, tetapi pembelahan sel yang terjadi pada sel kanker berbeda dibandingkan pembelahan sel normal. Pembelahan yang terjadi pada sel normal merupakan suatu proses yang terkendali dengan tujuan menjaga kesehatan dari tubuh. Sel tersebut akan mati apabila telah menua atau mengalami kerusakan kemudian digantikan dengan sel baru. Disisi lain, sel kanker akan terus tumbuh dan membelah hingga menjadi sel yang tidak normal. Pertumbuhannya yang tidak terkendali membuat sel kanker dapat menyerang jaringan tubuh yang lainnya. Hal tersebut dapat mengganggu kinerja jaringan yang memiliki sel kanker hingga dapat mengakibatkan kematian (Weinberg, 2013).

Pengobatan utama yang digunakan untuk menangani pasien kanker adalah kemoterapi dan radioterapi. Kemoterapi umumnya terdiri dari obat berbasis platinum yang dikombinasikan dengan obat lainnya seperti paclitaxel, nab-paclitaxel, vinorelbine, pemetrexed, gemcitabine, irinotecan, atau docetaxel. Pada kasus tertentu, operasi dan radioterapi juga dilakukan bersama dengan kemoterapi untuk kanker pada tingkat yang lebih lanjut. Akan tetapi, metode ini masih memiliki kekurangan dalam hal kemanjuran yang tidak sebanding dengan resiko efek sampingnya. Berdasarkan hal tersebut, pengembangan obat kanker yang memiliki efek samping lebih rendah dan khasiat yang baik diperlukan untuk menanggulangi penyakit ini (Syn, 2018).

Senyawa-senyawa alami yang berasal dari tumbuhan dipercaya banyak masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional yang dapat mengobati berbagai penyakit. Indonesia sendiri memiliki kelimpahan sumberdaya alam yang sangat menjanjikan untuk diekplorasi serta kearifan lokalnya tentang obat

tradisional yang berasal dari tumbuhan seperti bawang putih, manggis, kunyit, jeruk, dan sebagainya. Pembuktian secara ilmiah diperlukan untuk mendukung bukti kebenaran dari kearifan lokal tersebut. Salah satu metode penelitian yang dapat digunakan untuk menggali informasi tersebut adalah pengujian secara *in silico* dengan teknik penambatan molekuler. Teknik tersebut akan mensimulasikan kemungkinan interaksi yang dapat terjadi antara senyawa tertentu atau ligan dengan protein target. Interaksi yang terjadi pada ligan dengan protein menjadi parameter untuk memprediksi potensi senyawa tersebut untuk dijadikan sebagai obat (Laurieri & Delgoda, 2017).

Pada penelitian ini penulis akan melakukan analisis penambatan molekul terhadap senyawa yang banyak terkandung pada buah jeruk (*Citrus sinensis*), buah manggis (*Garcinia mangostana L.*), bawang putih (*Allium sativum*) dan kunyit (*Curcuma longa*). Senyawa-senyawa tersebut akan diujikan interaksinya dengan protein CDK4 dan CDK 6 yang merupakan protein yang berperan dalam proliferasi sel (Fernandez dan Malumbres, 2020). Senyawa yang memiliki interaksi yang baik dengan protein tersebut diharapkan dapat menjadi sumber obat alternatif untuk menangani kanker.

METODOLOGI

Penelitian ini akan dilakukan secara *in silico* dengan teknik penambatan molekuler yang meliputi persiapan file protein beserta ligan, proses analisis interaksi ligan dengan protein dan visualisasi hasil analisis. Ligan yang dipersiapkan merupakan senyawa bahan alam yaitu Hesperidin, Allicin, Alfa Mangostin, Curcumin dan Palbociclib.

Sampel Penelitian

Data struktur kimia dari ligan dan protein target merupakan sampel dalam

penelitian ini. Data ligand dikoleksi dengan format. SMILE. Data protein target, yaitu CDK empat dan CDK enam, diunduh dalam format .pdb. Senyawa bahan alam yang akan digunakan sebagai ligan adalah Hesperidin, Allicin, Alfa Mangostin dan Kurkumin. Kontrol pembanding yang digunakan sebagai irgand adalah palbociclib.

Persiapan Ligand

Data struktur kimia ligand dalam format .SMILE. Data tersebut kemudian diimport ke Chemdraw untuk membuat struktur 3D nya. Selanjutnya dilakukan minimalisasi energi dari struktur tersebut menggunakan fitur MM2 pada program Chem3D. Hasil dari proses tersebut disimpan dalam file dengan format mol (Bashary dan Gopal, 2018).

Persiapan Protein

File .pdb dari protein CDK4 dan CDK6. File tersebut kemudian dibuka menggunakan PyMol untuk memberihkan data molekul air dan ligan. Hasil dari pembersihan file disimpan kembali dengan format .pdb (Yuan, 2017).

Penambatan Molekuler

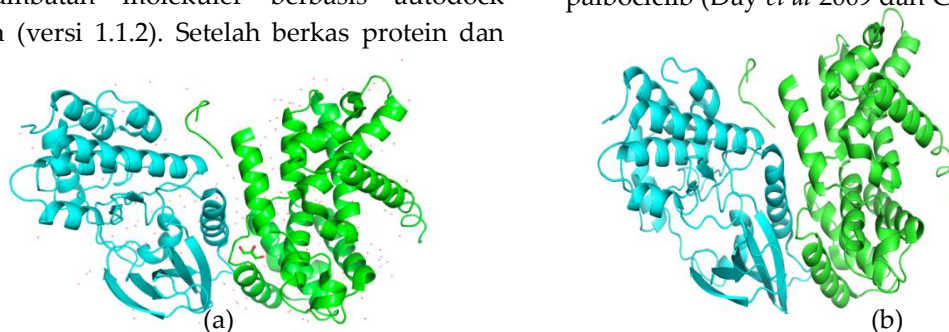
File protein yang telah dipersiapkan dibuka menggunakan program PyRx (versi 0.8). PyRx merupakan program yang digunakan untuk melakukan analisis penambatan molekuler berbasis autodock Vina (versi 1.1.2). Setelah berkas protein dan

ligan terimport didalam program, selanjutnya adalah menentukan lokasi *grid box* untuk analisis penambatan molekul. Tahap selanjutnya adalah menjalankan analisis tersebut dan mengekspor hasil dalam format .pdb. (Chen, 2021). Mengacu kepada (Dallakya dan Olson, 2015) selanjutnya file .pdb tersebut dianalisis lebih lanjut menggunakan PyMol dan Discovery Studio untuk menentukan jenis ikatan yang terjadi antara ligand dan protein serta jumlah interaksi yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Persiapan Protein Target

Pada beberapa jenis tumor, mutasi genetik yang terjadi pada sering kali mengaktifkan CDK4 dan pathway terkait dibandingkan dengan CDK jenis lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa CDK4 pathway merupakan salah satu mekanisme kunci dalam perkembangan kanker. Selain CDK 4, CDK6 juga merupakan salah satu protein kinase yang dijadikan sebagai target obat kanker. Data pengujian klinis menunjukkan bahwa aktivitas CDK4 dan CDK6 dapat dihambat oleh palbociclib. Dengan tervalidasinya palbociclib sebagai inhibitor kedua protein tersebut, pengujian secara *in silico* dapat dilakukan untuk menginvestigasi molekul yang potensial digunakan sebagai inhibitor CDK4 dan CDK6 dengan menggunakan model interaksi antara CDK4 dengan palbociclib, serta CDK 6 dengan palbociclib (Day *et al* 2009 dan Chen *et al* 2016).



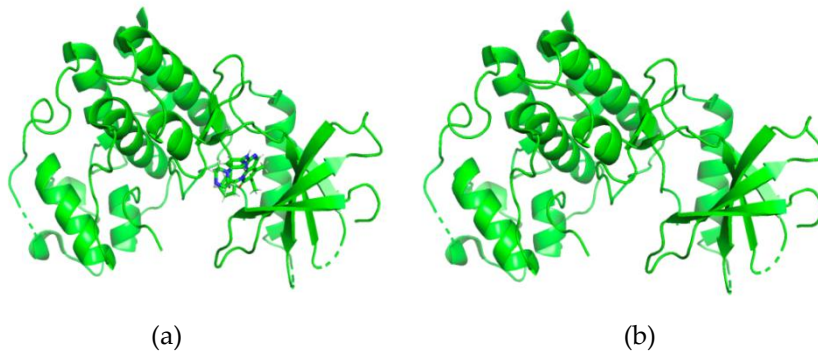
Gambar 1. Visualisasi 3D CDK4: a. sebelum proses “cleaning” b. setelah “cleaning”

Visualisasi protein dilakukan dengan menggunakan program PyMol dengan file 3D dari protein CDK4 sebagai input. Data struktur 3D CDK4 diunduh dari basis data <https://www.rcsb.org/>. Basis data tersebut mengumpulkan hasil penelitian struktur protein dan merepresentasikannya dalam format file PDB. Tersedia dari file yang merepresentasikan structure 3D dari protein CDK4. File 2W96 dipilih untuk penelitian ini karena memiliki resolusi struktur yang baik, yaitu 2.30 Å. Data dengan resolusi yang baik dapat meningkatkan ketepatan dari model analisis. Protein CDK4 memiliki bobot molekul sebesar 65.67 kDa dengan total residu asam amino sebanyak 516 (Day et al 2009).

Gambar 1 menunjukkan protein CDK4 memiliki 2 rantai, yaitu rantai A serta rantai B. Rantai A yang direpresentasikan dengan warna hijau didominasi oleh struktur protein sekunder dalam bentuk alpha helix, sedangkan rantai B yang divisualisasikan

dengan warna biru muda memiliki struktur protein sekunder berupa alpha helix serta beta sheet. Sebelum digunakan untuk analisis selanjutnya, proses pembersihan struktur dari molekul air dan ligand. Gambar 1a menunjukkan data struktur sebelum proses "cleaning", sedangkan hasil dari proses tersebut diilustrasikan pada Gambar 1b.

File PDB yang dipilih untuk menganalisis CDK 6 memiliki kode 5L2I. File tersebut dipilih karena memiliki resolusi yang tinggi, yaitu 2.75 Å. Data tersebut diperoleh dari penelitian penentuan struktur yang dilakukan dengan metode difraksi sinar X yang menginteraksikan antara protein CDK6 dengan ligand palbociclib (Chen D et al 2016). Bobot molekul yang dimiliki protein CDK 6 sebesar 35.47 kDa dengan residu asam amino yang tersedia pada model senyap 260. Hasil visualisasi protein CDK 6 ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur CDK6: a. sebelum cleaning, b. setelah cleaning

Berbeda dengan CDK4 yang memiliki 2 rantai, pada file 5L2I CDK6 hanya memiliki 1 buah rantai. Rantai tersebut terdiri dari struktur protein sekunder beta sheet dan alpha helix. Gambar 2a menunjukkan bahwa ligand palbociclib berinteraksi dengan CDK6 pada

area diantara rantai beta sheet dengan alpha helix. Area dapat dijadikan sebagai referensi pada proses analisis penambatan molekular. Data yang digunakan pada proses selanjutnya adalah CDK 6 yang telah melalui proses

cleaning seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 2b.

Penambatan Molekuler

Penambatan molekul dilakukan menggunakan program PyRx. Program tersebut menggabungkan fungsi open babel untuk proses preparasi ligand dan autodock vina dalam tahap menjalankan simulasi penambatan molekul. Sampel yang digunakan pada pengujian adalah senyawa alam, yaitu Allicin, alpha mangoestin, Kurkumin, dan Hesperetin, sedangkan ligan acuannya adalah Palbociclib. Palbociclib merupakan inhibitor bagi protein CDK4 dan CDK6. Suatu senyawa yang dapat berikatan dengan CDK4 dan CDK6 dengan karakteristik interaksi mirip dengan Palbociclib maka senyawa tersebut berpotensi memiliki aktivitas yang sama dengan ligan acuannya. Parameter uji yang dianalisis pada pengujian adalah afinitas interaksi antara senyawa dengan protein yang diukur dengan energi bebas gibbs, serta lokasi interaksi antara ligand uji dengan target. Hasil Pengukuran energi bebas Gibbs dirangkum pada table 1.

Berdasarkan analisis, interaksi Palbociclib dengan protein CDK4 memiliki energi bebas Gibbs sebesar -8.2 Kcal/mol. Nilai energi yang negatif menunjukkan bahwa interaksi antara Palbociclib dengan dengan protein tersebut terjadi secara spontan (Du et al 2016). Hesperetin memiliki nilai energi bebas gibbs yang lebih kecil dibandingkan dengan Palbociclib, yaitu - 9 Kcal/Mol. Berbanding terbalik dengan Hesperetin, sampel lainnya memiliki energi yang lebih besar dari ligan acuan. Allicin memiliki nilai energi sebesar -4.1 Kcal/Mol, alpha mangoestin sebesar -8 Kcal/Mol, dan Kurkumin sebesar - 7.6 Kcal/Mol. Nilai energi yang lebih kecil dibandingkan senyawa acuan mengindikasikan bahwa interaksi antara Hesperetin dengan CDK 4 dapat terjadi secara spontan. Alpha mangoestin dan Kurkumin

memiliki nilai energi yang mendekati ligand acuan, sehingga masih berpotensi dapat berinteraksi dengan target. Sebaliknya, nilai energi yang dimiliki Allicin jauh lebih besar dari ligan acuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa interaksi terjadi antara Allicin dengan CDK4 kurang cukup kuat. Menurut Gurung et al 2016, nilai binding energi yang baik untuk interaksi antara senyawa dengan target berkisar -8 Kcal/mol hingga - 11.71 Kcal/mol. Berdasarkan kriteria tersebut dan kedekatan nilai energi bebas Gibbnya, alpha mangoestin, Kurkumin dan Hesperetin berpotensi dapat berinteraksi dengan CDK4.

Keempat senyawa alam tersebut selanjutnya diuji dengan protein CDK6. Energi bebas gibbs yang dimiliki antara ligand acuan dengan CDK6 diperoleh sebesar -9.4 Kcal/mol. Berdasarkan analisis, tidak ada sample yang memiliki nilai energi yang lebih kecil dibandingkan dengan ligand acuan. Keempat senyawa tersebut memiliki nilai energi bebas gibbs sebagai berikut, Alpha mangoestin - 9.2 Kcal/mol, Hesperetin -8.7 Kcal/mol, Kurkumin -8.1 Kcal/mol dan Allicin -4.3 Kcal/mol. Hasil relatif yang konsisten ditunjukkan oleh sampel Allicin. Allicin menunjukkan penyimpangan nilai yang cukup jauh dengan ligand standar. Hal tersebut mengindikasikan bahwa Allicin kurang berpotensi untuk digunakan sebagai senyawa anti-kanker berdasarkan spontanitas interaksinya dengan CDK4 serta CDK6. Sebaliknya, ketiga senyawa alam lainnya menunjukkan potensi yang cukup baik dalam hal spontanitasnya membentuk interaksi dengan CDK4 dan CDK6. Analisis tahap berikutnya adalah pengamatan terhadap lokasi interaksi antara senyawa uji dengan protein target. Hasil pengamatan tersebut dijabarkan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 1. Energi Ikatan

| Protein Target | Senyawa Uji | Energi Bebas Gibbs (Kcal / Mol) |
|-----------------------|--------------------|--|
| CDK4 | Palbociclib | -8.2 |
| | Allicin | -4.1 |
| | Alpha mangoestin | -8 |
| | Curcumin | -7.6 |
| | Hesperetin | -9 |
| CDK6 | Palbociclib | -9.4 |
| | Allicin | -4.3 |
| | Alpha mangoestin | -9.2 |
| | Curcumin | -8.1 |
| | Hesperetin | -8.7 |

Tabel 1. Jenis Interaksi dan Lokasi Interaksi dengan CDK4

| Senyawa Uji | Jenis Interaksi | Lokasi Interaksi |
|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Palbociclib | Ikatan Hidrogen | CYS8 |
| | Ikatan Hidrogen | ARG26 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA30 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU6 |
| | Interaksi Hidrofobik | PHE66 |
| Allicin | Ikatan Hidrogen | LYS35 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA33 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA33 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA157 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE12 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU147 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL72 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU147 |
| | Interaksi Hidrofobik | PHE93 |
| Interaksi Hidrofobik | HIS95 | |
| Curcumin | Ikatan Hidrogen | CYS8 |
| | Ikatan Hidrogen | ARG29 |
| | Ikatan Hidrogen | LYS33 |
| | Ikatan Hidrogen | LYS33 |
| | Ikatan Hidrogen | PHE130 |
| | Ikatan Hidrogen | ASP129 |
| | Ikatan Hidrogen | LEU6 |

Studi *In Silico* Senyawa Bahan Alam Terhadap Biomarker Pembelahan Sel Kanker

| | | |
|----------------------|----------------------|---------|
| | Interaksi Hidrofobik | HIS68 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE13 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA133 |
| | Interaksi Hidrofobik | ARG126 |
| | Interaksi Hidrofobik | CYS8 |
| | Interaksi Hidrofobik | HIS68 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU6 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA30 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA133 |
| Alpha mangoestin | Ikatan Hidrogen | ARG101 |
| | Ikatan Hidrogen | ASP158 |
| | Electrostatic | GLU144 |
| | Interaksi Hidrofobik | GLU144 |
| | Interaksi Hidrofobik | ASN145: |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE12 |
| Hesperetin | Interaksi Hidrofobik | VAL20 |
| | Ikatan Hidrogen | ALA16 |
| | Ikatan Hidrogen | LYS142 |
| | Ikatan Hidrogen | LYS142 |
| | Ikatan Hidrogen | ASN145 |
| | Ikatan Hidrogen | ASP99 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU147 |
| Interaksi Hidrofobik | ALA16 | |

Interaksi antara senyawa dan protein dapat terjadi karena adanya ikatan hidrogen diantara kedua molekul tersebut. Ikatan hydrogen pada lokasi spesifik tersebut memfasilitasi terjadinya proses reaksi antara enzim dengan substratnya (Chen P et al 2016). Hal tersebut menunjukkan bahwa apabila senyawa dapat berinteraksi dengan sebuah protein pada lokasi yang relatif sama dengan substratnya, maka senyawa tersebut berpotensi untuk memiliki mekanisme reaksi yang mirip dengan substratnya. Penelitian ini menggunakan inhibitor CDK4 dan CDK6 sebagai model atau ligand acuan, sehingga sampel yang memiliki lokasi ikatan mirip

dengan ligand acuan berpotensi memiliki mekanisme penghambatan terhadap CDK4 dan CDK6. Hasil pengamatan lokasi dan jenis interaksi antara sampel dengan CDK4 di visualisasikan pada Gambar 3 dan detilnya dijabarkan pada Tabel 2. Interaksi antara sampel dengan CDK6 diilustrasikan pada Gambar 4 dengan detilnya ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 2. Jenis Interaksi dan Lokasi Interaksi dengan CDK6

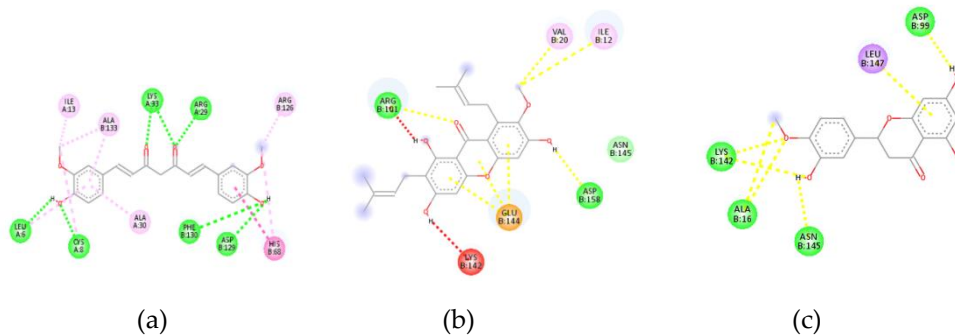
| Senyawa Uji | Jenis Interaksi | Lokasi Interaksi |
|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Palbociclib | Ikatan Hidrogen | ASP104 |
| | Ikatan Hidrogen | GLU99 |
| | Ikatan Hidrogen | GLU99 |
| | Ikatan Hidrogen | GLY165 |
| | Ikatan Hidrogen | VAL101 |
| | Ikatan Hidrogen | PHE164 |
| | Ikatan Hidrogen | ASP163 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | HIS100 |
| Allicin | Ikatan Hidrogen | ASP163 |
| | Ikatan Hidrogen | LYS43 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA41 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA41 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA162 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL77 |
| Interaksi Hidrofobik | PHE98 | |
| Curcumin | Ikatan Hidrogen | TYR24 |
| | Ikatan Hidrogen | TYR24 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | LYS43 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA41 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL77 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA162 |
| Interaksi Hidrofobik | TYR24 | |
| alpha mangoestin | Ikatan Hidrogen | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |

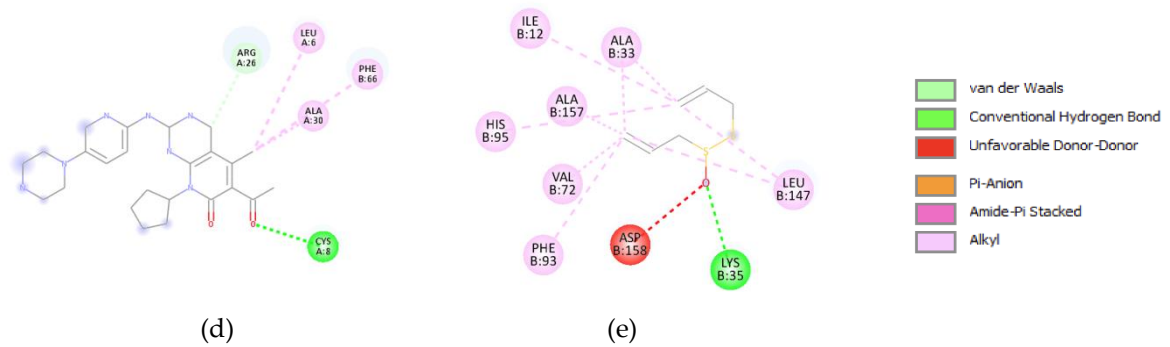
Studi *In Silico* Senyawa Bahan Alam Terhadap Biomarker Pembelahan Sel Kanker

| | | |
|------------|----------------------|--------|
| | Interaksi Hidrofobik | LYS147 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL77 |
| | Interaksi Hidrofobik | PHE98 |
| | Interaksi Hidrofobik | PHE98 |
| | Interaksi Hidrofobik | PHE164 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA162 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | VAL27 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA41 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA162 |
| Hesperetin | Ikatan Hidrogen | ASP163 |
| | Ikatan Hidrogen | VAL101 |
| | Ikatan Hidrogen | GLU21 |
| | Interaksi Hidrofobik | TYR24 |
| | Interaksi Hidrofobik | LEU152 |
| | Interaksi Hidrofobik | ILE19 |
| | Interaksi Hidrofobik | ALA41 |

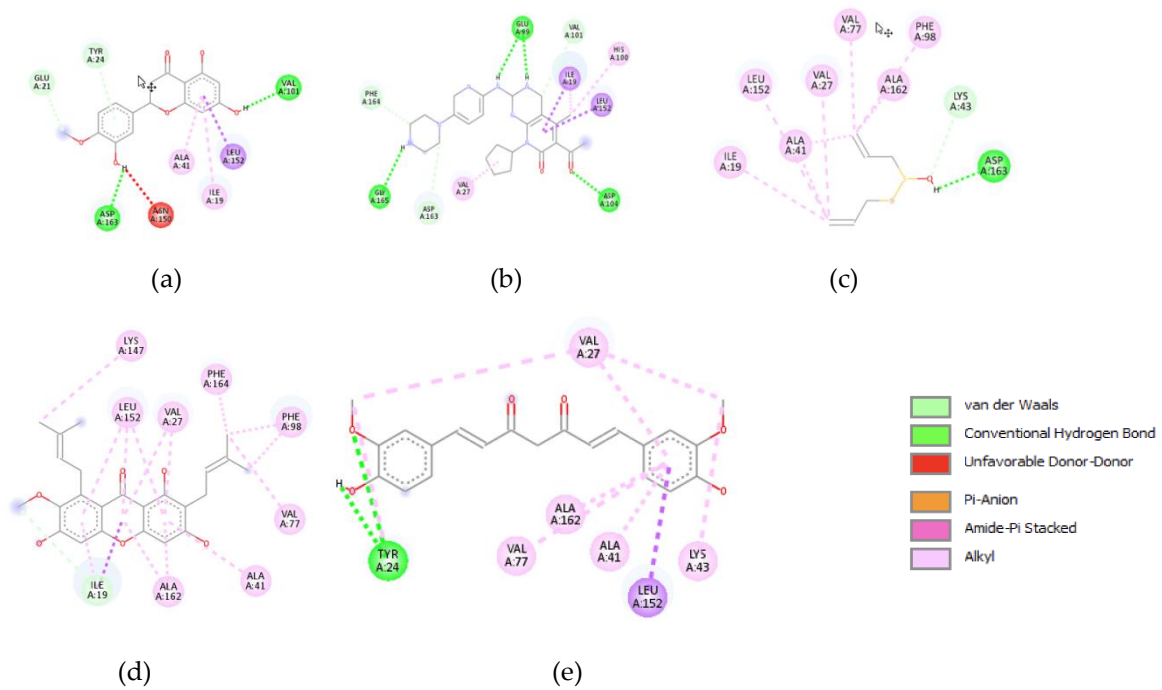
Indikator yang akan diamati pada tahap ini adalah lokasi terbentuknya ikatan hidrogen antara sampel dengan target. Analisis menunjukkan bahwa Palbociclib yang berperan sebagai ligand acuan memiliki interaksi hidrogen dengan target pada lokasi asam amino Sistein 8 dan Arginin 26. Berdasarkan pengamatan hanya sampel

kurkumin yang memiliki lokasi interaksi yang sama dengan ligand acuan yaitu pada Sistein 8, sedangkan sampel lain ikatan hidrogennya terbentuk di lokasi yang berbeda. Hal tersebut menunjukkan bahwa Allicin, Alpha mangoestin dan Hesperetin dapat berinteraksi dengan CDK4 berdasarkan energi bebas gibbsnya, akantetapi memiliki mekanisme reaksi yang diprediksi akan berbeda dengan Palbociclib.





Gambar 3. Interaksi Sampel dengan CDK4: a. Kurkumin, b. Alpha Mangoestin, c. Hesperetin, d. Palbociclib, e. Allicin.



Gambar 4. Interaksi Sampel dengan CDK4: a. Hesperetin, b. Palbociclib, c. Allicin, d. Alpha mangoestin, e. Kurkumin

Analisis sampel terhadap CDK6 menunjukan bahwa Hesperetin memiliki lokasi ikatan hidrogen yang sama dengan ligan acuan, yaitu pada Valin 101. Valine 101 merupakan asam amino kunci pada reaksi inhibisi antara Palbociclib dengan CDK6 (Adon et al 2021). Dengan adanya interaksi antara Hesperetin dengan CDK6 pada asam amino Valin posisi 101 menjadi bukti tambahan bahwa

Hesperedin memiliki potensi untuk berinteraksi dengan CDK6 dan memiliki mekanisme penghambatan seperti Palbociclib.

Secara keseluruhan, analisis menunjukan bahwa dari keempat senyawa alam yang diuji Allicin memiliki potensi paling rendah untuk dijadikan terapi anti-kanker berdasarkan mekanisme CDK4/CDK6. Hal tersebut dikarenakan nilai energi bebas

gibbs Allicin terhadap CDK4 dan CDK6 menyimpang jauh dari ligand acuan, sehingga interaksi antara senyawa tersebut dengan target relatif lebih sulit terjadi. Disisi lain, Kurkumin dan Alpha mangoestin memiliki potensi yang cukup baik dalam hal berinteraksi dengan CDK4 dan CDK6, akan tetapi karena kedua senyawa tersebut tidak memiliki interaksi molekuler yang sama dengan ligand acuan potensinya relatif lebih rendah dibandingkan dengan Hesperetin. Diantara keempat senyawa yang diuji, Hesperetin diprediksi memiliki potensi yang paling besar sebanyak senyawa anti-kanker berdasarkan mekanisme penghambatan CDK4/CDK6. Hal tersebut didukung oleh nilai energi bebas gibbsnya yang relatif mendekati ligand acuan serta kemampuannya berinteraksi dengan asam amino kunci pada CDK6.

KESIMPULAN

Senyawa allicin, alpha-mangoestin, curcumin dan hesperetin dapat berinteraksi dengan protein CDK4 dan CDK6. Jenis ikatan yang terdapat dalam interaksi antara allicin, alpha-mangoestin, curcumin dan hesperetin dengan protein CDK4 dan CDK6 adalah ikatan hydrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bashary, R., & Khatik, G. L. (2019). Design, and facile synthesis of 1, 3 diaryl-3-(arylamino) propan-1-one derivatives as the potential alpha-amylase inhibitors and antioxidants. *Bioorganic chemistry*, 82, 156-162.
- Chen, P., Lee, N. V., Hu, W., Xu, M., Ferre, R. A., Lam, H., & Murray, B. W. (2016). Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Molecular cancer therapeutics*, 15(10), 2273-2281.
- Chen, G. Y., Pan, Y. C., Wu, T. Y., Yao, T. Y., Wang, W. J., Shen, W. J. & Wu, Y. C. (2022). Potential natural products that target the SARS-CoV-2 spike protein identified by structure-based virtual screening, isothermal titration calorimetry and lentivirus particles pseudotyped (Vpp) infection assay. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 12(1), 73-89.
- Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2014). Small-molecule library screening by docking with PyRx. In *Chemical biology: methods and protocols* (pp. 243-250). New York, NY: Springer New York.
- Day, P. J., Cleasby, A., Tickle, I. J., O'Reilly, M., Coyle, J. E., Holding, F. P., & Jhoti, H. (2009). Crystal structure of human CDK4 in complex with a D-type cyclin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11), 4166-4170.
- Laurieri, N., & Delgoda, R., 2017. *Novel target in drug discovery Pharmacognosy*. Hal 617-632.
- Mitra, S., 2018. *Introduction Cancer and Noncoding RNAs*. Hal 1-23.
- Syn, N. L., Roudi, R., Wang, L. Z., Wang, L., Loh, M., Huang, Y., ... & Wee, I. (2018). Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4), CD013009.
- Weinberg, R. A. (2013). *The Nature of Cancer. The Biology of Cancer*, New York: Garland Science.
- Yuan, S., Chan, H. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 7(2), e1298.