

# Uji *In Silico* Aktivitas Antikanker Kolorektal Senyawa Annomuricin terhadap Reseptor *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)

Annisa Meilani & Hilda Aprilia Wisnuwardhani & Taufik Muhammad Fakhri  
*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,  
Bandung, Indonesia*  
*email: annisameilani75@gmail.com, hilda.apriliah@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com*

**ABSTRACT:** Colorectal cancer is cancer that grows in the colon (large intestine) or in the lower colon that is connected to the rectum. Anticancer activity is found in the soursop plant (*Annona muricata*) which contains annomuricin compounds. The EGFR receptor is a receptor that plays an important role in anticancer activity. The purpose of this study was to prove based on *in silico* study whether the annomuricin compounds could be used as an anticancer candidate. The identification of the physicochemical properties of annomuricin compounds was carried out using ChemBioDraw 2D software. The annomuricin compound was optimized using Gauss View software version 5.0.8 and Gaussian version 09. Then proceed to the docking simulation to EGFR receptor which has been separated from its natural ligand validation of molecular docking system was carried out using MGL Tools 1.5.6 software which has been equipped with Autodock Tools version 4.2. The result showed that annomuricin D compound had a better affinity than the other four annomuricin compounds to EGFR. The annomuricin D compound obtained a bond free energy value of -7.23 kcal/mol and the value of the inhibition constant ( $K_i$ ) was 5.01  $\mu\text{M}$ . According to toxicity test results, annomuricin D has a high potential for toxicity, with a low risk of exposure and does not cause carcinogenicity or mutagenicity. The annomuricin D compound is not better than its natural ligand gefitinib. Where the natural gefitinib has a free energy value of -8.95 kcal/mol and an inhibition constant ( $K_i$ ) of 0.275  $\mu\text{M}$ . It can be concluded that the annomuricin D test compound cannot be used as a colorectal anticancer candidate, because it does not have anticancer activity.

**Keywords :** Colorectal Cancer, EGFR, Annomuricin, *In Silico*.

**ABSTRAK:** Kanker kolorektal merupakan kanker yang pertumbuhannya terjadi di kolon (usus besar) atau di usus besar bagian bawah yang terhubung ke rektum (anus). Senyawa antikanker kolorektal ditemukan dalam tanaman sirsak (*Annona muricata*) yang mengandung senyawa annomuricin. Reseptor EGFR adalah reseptor yang berperan penting dalam antikanker kolorektal. Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk membuktikan secara *in silico* senyawa annomuricin dapat dijadikan sebagai kandidat antikanker kolorektal. Pada penelitian ini dilakukan identifikasi sifat fisikokimia pada senyawa annomuricin menggunakan software ChemBioDraw 2D. Senyawa annomuricin dilakukan optimasi menggunakan software Gauss View versi 5.0.8 dan Gaussian versi 09. Kemudian dilanjutkan ke tahap simulasi docking senyawa uji annomuricin terhadap reseptor EGFR yang telah dipisahkan dengan ligan alaminya dan telah di validasi menggunakan software MGL Tools 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2. Berdasarkan hasil penelitian, hasil docking senyawa annomuricin D memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan keempat senyawa annomuricin lainnya. Senyawa annomuricin D diperoleh nilai energi bebas ikatan yaitu -7.23 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) 5.01  $\mu\text{M}$ . Hasil prediksi toksisitas annomuricin D memiliki potensi toksisitas yang tinggi, dengan resiko paparan yang rendah serta tidak menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas. Senyawa annomuricin D tidak lebih baik dibandingkan ligan alaminya. Dimana ligan alami gefitinib memiliki nilai energi bebas ikatan yaitu -8.95 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) 0.275  $\mu\text{M}$ . Maka dapat disimpulkan bahwa senyawa uji annomuricin D tidak dapat dijadikan sebagai kandidat antikanker kolorektal, karena tidak memiliki aktivitas antikanker.

**Kata Kunci:** Kanker Kolorektal, EGFR, Annomuricin, *In Silico*.

## 1 PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang diakibatkan karena pertumbuhan sel yang tidak normal kemudian akan berubah menjadi sel kanker (Kementerian Kesehatan RI, 2015). Kanker kolorektal merupakan keganasan kanker dari jaringan usus besar (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Kanker kolorektal diakibatkan karena pola makan atau pola diet yang kurang tepat. Asupan makanan yang lebih tinggi lemak dan protein tetapi kurangnya asupan serat (Tamba,

2021). Berdasarkan data *Globocan* tahun 2020 terdapat 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal di dunia dan di Indonesia sendiri terdapat 34 ribu kasus baru kanker kolorektal (Global Cancer Observatory, 2020).

EGFR memiliki peran penting dalam jalur pesinyalan sel yang mengontrol pembelahan sel, termasuk proliferasi dan migrasi sel, melalui pengikatan ligan ekstraseluler dan aktivasi selanjutnya dari domain intraseluler tirosin kinase. Migrasi EGFR menyebabkan protein EGFR

diekspresikan dalam jumlah yang lebih tinggi dari biasanya, akan menyebabkan sel kanker membelah lebih cepat (Mahji, dkk., 2018).

Pengobatan pada kanker kolorektal saat ini dapat berupa kemoterapi. Kemoterapi ini dapat memberikan manfaat besar pada kanker kolorektal, tetapi memberikan efek samping (Rampado, dkk., 2019). Gefitinib termasuk lini pertama untuk pengobatan kanker kolorektal yang dipilih berdasarkan mutasi EGFR. Efek samping dari gefitinib yaitu peningkatan enzim *transaminase* hati (Jamaluddin, 2015).

Pengembangan pengobatan kanker dapat dilakukan dengan pencarian senyawa aktif yang berkhasiat menghentikan atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Salah satu tanaman tradisional yang dapat berpotensi sebagai antikanker kolorektal yaitu daun sirsak (*Annona muricata*) (Moghadamtousi, dkk., 2015). Terdapat senyawa bioaktif annomuricin turunan dari senyawa annonaceous acetogenin dalam daun sirsak (Suryawinata, dkk., 2016).

*In silico* merupakan metode yang digunakan dalam pengembangan obat baru, uji *in silico* ini dilakukan dengan *molecular docking* dengan memprediksi ikatan kandidat obat bermolekul kecil terhadap target proteinnya untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil (Prasetyawati, 2021).

Berdasarkan latar belakang diatas ditarik rumusan masalah pada penelitian ini yaitu apakah senyawa annomuricin pada daun sirsak memiliki aktivitas antikanker kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan senyawa annomuricin berdasarkan hasil review artikel yang dilakukan oleh Moghadamtousi dan kawan kawan dengan judul "*Annona muricata (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities*" memiliki aktifitas antikanker kolorektal, yang dibuktikan dengan pengujian *in silico*. Dari penelitian ini diharapkan dapat membuktikan secara *in silico* khasiat senyawa annomuricin dalam ekstrak daun sirsak sebagai antikanker kolorektal. Sehingga dapat dijadikan pilihan untuk pengobatan kanker kolorektal.

## 2 METODOLOGI

Tahap pertama senyawa annomuricin digambarkan dalam bentuk 2 dimensi (2D) dan 3

dimensi (3D) menggunakan *software ChemBioDraw* versi 16.0 dan *software ChemBio3D* versi 16.0 selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan *software GaussView* 5.0.8 dan *software Gaussian* 09 dengan metode DFT basis set 3-21G.

Tahap kedua yaitu dilakukan pengunduhan struktur EGFR yang digunakan sebagai reseptor uji pada proses *docking* diunduh melalui *website* Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)), dengan kode PDB 4I22.

Tahap ketiga yaitu dilakukan validasi EGFR dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Setelah melakukan validasi selanjutnya dilakukan simulasi *docking* antara EGFR dengan senyawa annomuricin menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 dan *software AutoDock* versi 4.2 selanjutnya dianalisis hasil *docking* dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi 2019. Hasil dari analisis *docking* sisi *binding site*, yaitu mengamati interaksi residu asam amino antara EGFR dengan senyawa annomuricin.

Tahap keempat yaitu dilakukan prediksi toksisitas menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 dengan menggunakan 3 parameter *Cramer Rules*, *Kroes TTC decision tree* dan *Benigni/Bossa rulebase*.

## 3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

### Penentuan Parameter Fisikokimia

Pada penelitian ini dilakukan penggambaran untuk mendapatkan parameter sifat fisikokimia yang dilihat dari nilai lipofilisitas (ClogP), nilai *molar refractivity* (MR), serta nilai bobot molekul (BM). Tujuan dari penentuan parameter sifat fisikokimia ini untuk mengetahui daya tembus membran biologis senyawa uji annomuricin terhadap reseptor EGFR.

**Tabel 1.** Parameter Fisikokimia

Senyawa	ClogP	MR	BM (g/mol)
Annomuricin A	5.29	173.84	612.89
Annomuricin B	6.33	173.84	640.94
Annomuricin C	6.33	173.84	640.94

Annomuricin D	5.34	173.35	612.89
Annomuricin E	6.33	173.84	640.94
Gefitinib	5.48	121.66	432.88

Berdasarkan data **Tabel 1**, nilai ClogP dari kelima senyawa uji annomuricin dan ligan alami gefitinib tidak memenuhi *Lipinski rule of five* karena nilai yang diperoleh lebih dari 5, dari kelima senyawa uji annomuricin yang memiliki nilai lipofilisitas lebih mendekati nilai 5 yaitu senyawa uji annomuricin A dengan nilai ClogP sebesar 5.29. Karena jika nilai lipofilisitas lebih dari 5 senyawa uji akan sulit terlarut dalam lipid serta penembusan senyawa uji ke membran biologis pun akan terhambat dan efeknya senyawa uji akan sulit saat absorpsi-difusi ke membran biologis dan proses metabolisme tidak berjalan dengan baik menyebabkan efek toksisitasnya yaitu senyawa uji mengendap dalam tubuh (Ruswanto, 2015).

Nilai MR ligan alami gefitinib memenuhi *Lipinski rule of five* karena memasuki rentang yaitu sebesar 121.66, sedangkan dari kelima senyawa uji annomuricin tidak ada yang memenuhi rentang 40-130, diantara kelima data diperoleh nilai MR yang lebih mendekati rentang yaitu annomuricin D dengan nilai MR sebesar 173.35. Karena jika semakin besar nilai MR maka semakin besar pula efek steriknya, sehingga interaksi senyawa uji terhadap reseptornya menjadi kurang baik (Syahputra, dkk., 2014). Sehingga semakin besar nilai MR maka akan berpengaruh terhadap proses absorpsi atau permeabilitas yang menjadi kurang baik (Ruswanto, 2015).

Nilai bobot molekul ligan alami gefitinib memenuhi *Lipinski rule of five* dengan nilai 432.88g/mol, sedangkan dari kelima senyawa uji annomuricin tidak memenuhi *Lipinski rule of five* karena nilai yang diperoleh lebih dari 500 g/mol, diantara kelima senyawa uji yang lebih mendekati 500 g/mol yaitu senyawa annomuricin A dan D dengan nilai bobot molekul sebesar 612.89 g/mol. Karena jika semakin besar nilai bobot molekul maka semakin sulit senyawa uji annomuricin untuk menembus membran dan proses absorpsi senyawa uji akan semakin lama untuk mencapai tempat kerjanya, sehingga senyawa uji akan menjadi kurang efektif (Ruswanto, 2015).

### Optimasi Geometri Senyawa Uji

Tahap selanjutnya dilakukan optimasi geometri tujuan optimasi geometri ini agar memperoleh konformasi struktur yang paling stabil dengan metode *Density Functional Theory* (DFT) basis set 3-21G. Optimasi geometri ini diperoleh data energi total terendah dan selisih dari HOMO-LUMO

#### 1. Energi Total

**Tabel 2.** Data energi total

Senyawa	Energi Total (a.u)
Annomuricin A	-1963.29 kJ/mol
Annomuricin B	-1963.30 kJ/mol
Annomuricin C	-1963.30 kJ/mol
Annomuricin D	-1963.32 kJ/mol
Annomuricin E	-1963.29 kJ/mol
Gefitinib	-1847.60 kJ/mol

Berdasarkan data **Tabel 2**, dari hasil optimasi geometri yang paling baik yaitu senyawa uji annomuricin D karena memiliki nilai energi total yaitu -1963.32 kJ/mol dimana nilai tersebut lebih rendah dibandingkan dengan ligan alami gefitinib dan senyawa uji annomuricin yang lainnya. Senyawa uji annomuricin D dianggap paling stabil karena memiliki nilai energi total yang rendah sehingga dianggap memiliki hasil konformasi yang lebih baik dan stabil. Karena semakin stabil ikatan maka toksisitasnya akan semakin rendah (Li, dkk., 2004)

#### 2. HOMO- LUMO

**Tabel 3.** Data HOMO-LUMO

Senyawa	HOMO	LUMO	Selisih HOMO-LUMO
Annomuricin A	-0.236	-0.033	0.202
Annomuricin B	-0.243	-0.033	0.209
Annomuricin C	-0.239	-0.030	0.208
Annomuricin D	-0.238	-0.022	0.215
Annomuricin E	-0.223	-0.035	0.187
Gefitinib	-0.208	-0.053	0.155

Berdasarkan data **Tabel 3**, dari hasil optimasi geometri yang paling baik yaitu senyawa uji annomuricin E karena memiliki nilai selisih HOMO-LUMO yaitu 0.187 dimana nilai tersebut lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji annomuricin yang lainnya. Jika dibandingkan senyawa uji annomuricin lainnya, senyawa uji annomuricin E memiliki konformasi yang paling stabil. Karena jika selisih energi HOMO-LUMO terlalu besar menyebabkan aktivitasnya terlalu kuat, sehingga senyawa obat akan mudah di metabolisme oleh tubuh, serta dapat menimbulkan efek obat yang sulit untuk dikontrol (Bi, dkk., 2014).

### Preparasi Struktur Makromolekul

Tahap selanjutnya dilakukan preparasi struktur makromolekul dengan mengunduh struktur makromolekul *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) di *website* Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan kode PDB 4I22. Pengunduhan struktur makromolekul untuk digunakan pada tahap selanjutnya yaitu validasi metode *docking*. Setelah diunduh kemudian dilakukan preparasi struktur molekul menggunakan *software Biovia Discovery Studio* 2019, pertama dilakukan penghapusan molekul air tujuannya agar tidak mengganggu saat proses *docking*, setelah itu dilakukan pemisahan antara ligan alami dengan reseptornya. Kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen untuk melengkapi hidrogen pada strukturnya dan ditambahkan muatan parsial untuk menjadikan muatan netral, menggunakan *software Autodock Tools* versi 4.2.

### Validasi Metode Docking

Tahap selanjutnya dilakukan validasi metode *docking*, dilakukan dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *AutoDock Tools* versi 4.2 reseptor EGFR akan dipilih ligan alaminya untuk dilakukan proses validasi metode *docking*. Parameter yang diperoleh yaitu nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) metode *docking* dinyatakan valid jika nilai RMSD kurang dari 2Å, jika RMSD lebih dari 2Å, maka metode tersebut tidak valid. Hasil yang didapatkan dari proses ini yaitu afitas ikatan senyawa. Tujuannya dilakukan validasi metode *docking* ini agar memperoleh metode yang cocok untuk tahap selanjutnya yaitu simulasi *docking* (Artinda, 2016).

Dilakukan *autogrid* dengan ukuran *gridbox*

(92x44x48) serta didapatkan ukuran *gridcenter* yaitu koordinat (x,y,z) 10.7; -16.745; 11.556 dengan *spacing* 0.375Å. Koordinat (x,y,z) tersebut nantinya akan digunakan untuk simulasi *docking* senyawa uji.

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	50	-8.35	0.00	1.31	RANKING
1	2	13	-8.09	1.99	1.76	RANKING
1	3	97	-8.09	1.68	1.53	RANKING
1	4	36	-7.81	1.46	2.38	RANKING
1	5	60	-7.68	1.43	1.97	RANKING
1	6	89	-7.62	1.76	1.25	RANKING
1	7	64	-7.43	1.31	1.90	RANKING
1	8	12	-7.39	1.51	1.96	RANKING
1	9	61	-7.30	1.88	2.46	RANKING
1	10	8	-7.16	1.34	2.42	RANKING

**Gambar 1.** Hasil validasi metode *docking* reseptor EGFR

Berdasarkan **Gambar 1**, hasil validasi metode *docking* ligan alami gefitinib pada sisi aktif reseptor EGFR diperoleh nilai RMSD 1.31Å. Metode ini dikatakan memenuhi syarat karena nilai RMSD  $\leq 2\text{Å}$  yang berarti metode *docking* yang digunakan sudah memenuhi syarat. Karena semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil *docking* semakin mendekati posisi ligan aslinya. Diperoleh nilai *binding energy* sebesar -8.35, dimana nilai *binding energy* yang diperoleh ini kecil. Karena semakin kecil nilai *binding energy* maka ikatan antara ligan dan reseptornya semakin stabil (Dany, dkk., 2013).

### Simulasi Docking antara Reseptor dan Senyawa Uji

Tahap selanjutnya dilakukan simulasi *docking* antara reseptor EGFR dengan senyawa uji annomuricin dengan ukuran *grid* dan koordinat yang sama pada saat melakukan validasi metode *docking*. Simulasi *docking* ini dilakukan untuk mengetahui konformasi interaksi senyawa uji annomuricin dan afinitas pada sisi aktif reseptor EGFR dibandingkan dengan ligan alaminya. Hasil *docking* yang diperoleh adalah energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ). Simulasi *docking* dilakukan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.

**Tabel 4.** Simulasi Hasil Docking

Senyawa	Free Energy of Binding (Kcal/mol)	Inhibitor Constant [ $\mu\text{M}$ ]
Annomuricin A	-5.97	42.23
Annomuricin B	-5.63	75.06

Annomuricin C	-5.41	108.84
Annomuricin D	-7.23	5.01
Annomuricin E	-5.63	74.18
Gefitinib	-8.95	0.275

Berdasarkan **Tabel 4**, dari hasil simulasi docking diperoleh nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) kelima senyawa uji yang paling rendah yaitu senyawa uji annomuricin D sebesar -7.23 kcal/mol dimana nilai tersebut lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji annomuricin yang lainnya tetapi masih lebih tinggi dari ligan alaminya. Dimana nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dari ligan alami yaitu sebesar -8.95 kcal/mol. Karena semakin kecil nilai binding energy, maka semakin stabil ikatan antara senyawa uji dengan reseptornya. Energi ikatan ini menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji atau ligan alami dengan reseptor EGFR.

Kemudian hasil simulasi docking diperoleh juga nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) yang kelima senyawa uji yang paling rendah yaitu senyawa uji annomuricin D sebesar 5.01  $\mu\text{M}$  dimana nilai tersebut lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji annomuricin yang lainnya tetapi masih lebih tinggi dari ligan alaminya. Dimana nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) dari ligan alami yaitu sebesar 0.275  $\mu\text{M}$ . Karena semakin rendah nilai konstanta inhibisinya ( $K_i$ ) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya.

#### Analisis Hasil Docking

Setelah melakukan simulasi docking, kemudian dilakukan analisis hasil dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2019.

**Tabel 5.** Interaksi senyawa annomuricin A terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak ( $\text{\AA}$ )
THR854	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,83529</b>
ASP855	Ikatan Hidrogen	1,88617
GLN791	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,06789</b>
ARG841	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,06628</b>

<b>ARG841</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,75104</b>
<b>CYS797</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,44543</b>
<b>ALA743</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,79115</b>
<b>VAL726</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,66608</b>
<b>LYS745</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,93286</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,09342</b>
PRO794	Interaksi Hidrofobik	5,29273
<b>ARG841</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,79657</b>
<b>PHE723</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,96033</b>

**Tabel 6.** Interaksi senyawa annomuricin B terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak ( $\text{\AA}$ )
<b>MET793</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,01322</b>
<b>THR854</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,0453</b>
<b>GLN791</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,84321</b>
<b>ARG841</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,97244</b>
<b>ARG841</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,03222</b>
SO49003	Ikatan Hidrogen	1,92879
<b>ALA743</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,09888</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,62822</b>
LEU792	Interaksi Hidrofobik	4,78032
<b>PHE723</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,10459</b>

**Tabel 7.** Interaksi senyawa annomuricin C terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak ( $\text{\AA}$ )
SER720	Ikatan Hidrogen	3,00472
<b>ASP800</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,83144</b>

SER720	Ikatan Hidrogen	2,06597
SER720	Ikatan Hidrogen	2,03392
<b>ASP800</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,9887</b>
CYS797	Interaksi Hidrofobik	4,94634
<b>LYS745</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,20934</b>
<b>LEU788</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,27723</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,73242</b>

**Tabel 8.** Interaksi senyawa annomuricin D terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)]
<b>LYS745</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,06616</b>
CYS797	Ikatan Hidrogen	3,21112
<b>ASP800</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,24318</b>
<b>ASP800</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,96012</b>
LEU718	Ikatan Hidrogen	2,32572
GLY719	Ikatan Hidrogen	2,94912
GLY796	Ikatan Hidrogen	3,48622
<b>ARG841</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,57819</b>
<b>LEU718</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,66044</b>
<b>LYS745</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,50796</b>
<b>LEU788</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,13465</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,72093</b>
<b>PHE723</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,27393</b>

**Tabel 9.** Interaksi senyawa annomuricin E terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)]
<b>LYS745</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,39313</b>
<b>ARG841</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>1,97852</b>

<b>ASP800</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,31204</b>
<b>MET793</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,05611</b>
CYS775	Interaksi Hidrofobik	3,66763
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,53849</b>
LEU844	Interaksi Hidrofobik	4,80278
<b>PHE723</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,92982</b>

**Tabel 10.** Interaksi senyawa gefitinib (ligan alami) terhadap reseptor

Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)]
<b>LYS745</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,40958</b>
<b>LYS745</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>2,93275</b>
<b>GLN791</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,00414</b>
<b>ARG841</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>	<b>3,23569</b>
<b>LEU718</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,91219</b>
<b>LEU844</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,5202</b>
<b>VAL726</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,10379</b>
<b>LYS745</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,10379</b>
<b>LEU788</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,61102</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,7071</b>
<b>VAL726</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,96974</b>
<b>ALA743</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,19149</b>
<b>LEU844</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,04233</b>
<b>ALA743</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>3,70398</b>
<b>MET793</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>5,40083</b>
<b>VAL726</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,78082</b>
<b>ALA743</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,57191</b>
<b>LYS745</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,29644</b>
<b>MET790</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>	<b>4,03491</b>

Berdasarkan **Tabel** diatas menunjukkan interaksi yang sama yaitu 3 ikatan hidrogen (THR854, GLN791, ARG841) serta 8 interaksi hidrofobik (LEU718, LEU844, LYS745, LEU788, MET790, MET793, VAL743). Dari hasil interaksi diatas dapat diprediksi semua asam amino yang ada pada senyawa ligan alami gefitinib dan senyawa uji annomuricin berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor EGFR sebagai makromolekul target.

### Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Tahap selanjutnya dilakukan prediksi toksisitas senyawa uji annomuricin, prediksi toksisitas ini menggunakan 3 parameter, yaitu *Cramer rules* untuk melihat tingkatan toksisitas yang dilihat dari gugus fungsinya, *Kroes TTC* untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia, *Carcinogenicity and mutagenicity* untuk mengetahui apakah senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenisitas dengan menggunakan *software toxtree*.

No	Parameter	Cramer Rules	Kroes TTC Decision Tree	Begini / Bosa Rulebase
1.	Annomuricin A	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity
2.	Annomuricin B	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity
3.	Annomuricin C	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity
4.	Annomuricin D	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity
5.	Annomuricin E	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity
6.	Gefitinib (Ligan Alami)	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic carcinogenicity and nongenotoxic carcinogenicity

**Gambar 2.** Parameter toksisitas

Berdasarkan data **Gambar 2**, hasil dari prediksi toksisitas senyawa uji annomuricin didapatkan hasil dengan parameter *Cramer rules* didapatkan hasil ketiga senyawa uji annomuricin termasuk ke dalam *class III*. Maka dapat diprediksikan bahwa senyawa uji annomuricin A, B, C, D dan E memiliki potensi toksisitas yang

tinggi. Selanjutnya parameter *Kroes TTC* didapatkan hasil kelima senyawa uji annomuricin masih berada dalam ambang batas paparan dengan resiko paparan yang masih rendah. Parameter *Carcinogenicity and mutagenicity* didapatkan hasil negatif dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas.

## 4 KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dari hasil *docking* dapat disimpulkan bahwa senyawa uji annomuricin D memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan keempat senyawa annomuricin lainnya. Senyawa uji annomuricin D diperoleh nilai energi bebas ikatan yaitu -7.23 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi (Ki) 5.01  $\mu$ M. Interaksi yang terjadi antara senyawa uji annomuricin D dengan reseptor EGFR yaitu 13 interaksi sedangkan interaksi yang terjadi antara ligan alami gefitinib dengan reseptor EGFR yaitu 19 interaksi. Hasil prediksi toksisitas annomuricin D memiliki potensi toksisitas yang tinggi, berada dalam ambang batas paparan dengan resiko paparan yang masih rendah serta tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas. Maka dapat disimpulkan berdasarkan hasil yang diperoleh untuk senyawa annomuricin D tidak lebih baik dibandingkan ligan alaminya. Namun senyawa uji annomuricin D dapat dijadikan sebagai kandidat antikanker kolorektal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Artinda, S. A. (2016). Kajian Docking 3-[(Asetiloksi)Metil]-7-[(4-Hidroksi-3-Metoksifenil)Metilidin]Amino]-8-Okso-5-Thia-1-Azabisiklo[4.2.0]Oct-2-Ene-Asam Karboksilat Menggunakan Dock6. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Bi, Hui-Min; Hu, Jun-Ping; You, Fu-Ying; Gao, Meng-Meng; Dong, Chun-Hua. (2014). QSAR Studies of Biological Activity with Phenylpropyl Aldehyde Thiosemicarbazone Compounds. Asian Journal Of Chemistry
- Dany, P.; Lattimer, J. M.; Prakash, M.; Steiner, A. W. (2013). Stellar Superfluids. Inspire INT-PUB-009
- Global Cancer Observatory. (2020). Source : Globocan 2018. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>

- Hardjono, S. (2013). Sintesis dan uji aktivitas antikanker senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2 (1). pp. 16-20. ISSN 2302-8270
- Jamaluddin, M. (2015). Efikasi dan Toksisiti Erlotinib/Gefitinib Sebagai Terapi Lini Kedua Pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Johan, A. K. (2016). Uji In Silico Genistein Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). InfoDATIN Stop Kanker. In infodatin-Kanker
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). Panduan Penatalaksanaan Kanker Kolorektal. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Li; Qian-Shu; Xu, Xiu-Dong; Zhang S. (2003). Predicting Energies and Geometries for Reaction Involved in Atmosphere Chemistry: A Comparison Study Between Hybrid DFT Methodes. *J. Chem. Phy*
- Majhi, M.; Ali, M. A.; Limaye, A.; Sinha, K.; Bairagi, P.; Chouksey, M.; Shukla, R.; Kanwar, N.; Hussain, T.; Nayarisseri, A.; & Singh, S. K. (2018). An In Silico Investigation of Potential EGFR Inhibitors for the Clinical Treatment of Colorectal Cancer. *Current Topics In Medicinal Chemistry*.
- Moghadamtousi, S.Z.; Fadaeinasab, M.; Nikzad, S.; Mohan, G.; Ali, H.M.; & Kadir, H.A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. In *International Journal of Molecular Sciences*.
- Prasetiawati, R.; Suherman, M.; Permana, B.; Rahmawati. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* Vol. 8 No.1
- Rampado, R.; Crotti, S.; Caliceti, P.; Pucciarelli, S.; & Agostini, M. (2019). Nanovectors Design for Theranostic Applications in Colorectal Cancer. In *Journal of Oncology*.
- Ruswanto; Mardhiah; Mardianingrum, R.; & Novitriani, K. (2015). Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N`-[(Pyridin-4-YL)Carbonyl] Benzohydrazide Sebagai Kandidat ANtituberkulosis. STIKes Bakti Tunas Huasada
- Singgih, M.; Permana, B.; Maulidya, S.A.I.; Yuliana, A. (2019). Studi In Silico Metabolit Sekunder Kapang *Monascus* sp. Sebagai Kandidat Obat Antikolesterol dan Antikanker. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*
- Suryawinata, A. & Sukohar, A. (2016). Potensi Annonaceous acetogenins dari Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Kemoterapi melalui Induksi Apoptosis dan Inhibisi HIF-1. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
- Syahputra, G.; Ambarsari, L.; Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika* 10(1): 55-67
- Tamba, Ernawaty. Karsinogenesis Kanker Kolorektal, Hubungannya dengan Diet dan Mikroflora Usus. Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana.
- Nuraeni Anisa Dwi, Lukmayani Yani, Kodir Reza Abdul. (2021). *Uji Aktivitas Antibakteri Propionibacterium acnes Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Karuk (Piper sarmetosum Roxb. Ex. Hunter) serta Analisis KLT Bioautografi*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 9-15.