EVALUASI MOLECULAR DOCKING SENYAWA MANGIFERIN DARI BUAH KASTURI (*Mangifera casturi*) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Noer Komari[1*], Rabiatul Adawiyah[1], Eko Suhartono[2]
[1]Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia
[2]Bagian Biokimia/Kimia Medis, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia
*Penulis korespondensi: nkomari@ulm.ac.id

Abstrak. Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang tidak normal pada jaringan payudara. Protein Human Epidermal Growth Factor 2 (HER-2) merupakan faktor penting dalam pertumbuhan epidermal sel payudara dan juga menjadi target pengobatan kanker payudara. Beberapa senyawa metabolit sekunder tumbuhan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara. Senyawa mangiferin sebagai senyawa utama pada buah Kasturi (*Mangifera casturi*) memiliki aktivitas antioksidan, immunomodulator dan anti-inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi senyawa mangiferin buah kasturi sebagai inhibitor protein HER-2. Parameter molecular docking berupa energi bebas Gibbs, interaksi ligan mangiferin dengan residu protein HER-2 (PDB ID: 3PP0) dan hasil farmakotoksik menggunakan web server pkCSM dan SwisADME digunakan untuk memprediksi potensi senyawa mangiferin. Hasil simulasi molecular docking menunjukkan bahwa mangiferin berpotensi sebagai inhibitor protein HER-2 berrdasarkan nilai ΔG = -8,69 Kkal/mol dan interaksi mangiferin dengan residu asam amino: ASP-808, CYS-805, SER728, GLY-727, GLY-729, GLY-804, ASN-850, ASP-863, LEU-785, LEU-796, VAL-797, ILE-752, THR-798, LEU-726, THR-862, VAL-734, LEU-852, ALA-751, LYS-753. Mangiferin memiliki nilai LD-50 sebesar 2,396 mol/Kg yang termasuk dalam kategori IV (cukup toksik); tidak bersifat hepatotoxicity dan tidak bersifat skin sensitisation. Residu Protein HER-2 berinteraksi sangat stabil dengan mangiferin dan memiliki banyak kemiripan interaksi residu asam amino dengan ligan alami sebagai pembanding.

Kata kunci: mangiferin, kanker payudara, Mangifera casturi, molecular docking, LD-50

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara sering menyerang wanita dan penyebab utama kematian Kanker payudara adalah tumor ganas yang berkembang dan tumbuh di payudara, saluran susu, jaringan adiposa dan jaringan ikat payudara. Organisasi Internasional Agency for Research on Cancer (IARC) menyebutkan hampir dari 400.000 wanita meninggal setiap tahun karena kanker ini (Edriss et al., 2016). World Health Organization (2019) melaporkan pada tahun 2019 jumlah penderita kanker payudara dalam data statistik kanker sebanyak 58.256 kasus dan jumlah kematian sebanyak 22.692 kasus. Kanker payudara menempati urutan pertama di Indonesia pada tahun 2014 dengan 48.998 kasus. Kematian akibat kanker sangat tinggi, dimana 92.200 perempuan Indonesia meninggal karena kanker dan 21,4% disebabkan oleh kanker payudara (Dermawan et al., 2019).

Pembentukan kanker payudara diawali dengan interaksi sel kanker dengan berbagai macam zat karsinogen dan terjadinya mutasi DNA menjadi abnormal karena perubahan protein (Sun et al., 2017). Mutasi ini disebabkan oleh banyak faktor seperti paparan estrogen, gaya hidup tidak sehat, nuliparitas, menarche di bawah 12 tahun, monopause terlambat, terdapat riwayat penyakit kanker payudara, endometrium, atau kanker ovarium dan pernah terpapar sinar radiasi (Sun et al., 2017). Jika faktor resiko tersebut tidak dikendalikan maka akan menyebabkan perkembangan sel kanker lebih cepat dan berdampak buruk pada penderita.

Usaha menekan faktor resiko dan upaya pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan. Salah satu senyawa yang diduga mempunyai aktivitas antikanker payudara adalah mangiferin. Senyawa mangiferin sebagai senyawa utama pada *Mangifera casturi* terbukti memiliki aktivitas antioksidan, immunomodulator dan anti-inflamasi (Ramírez et al., 2016) serta antikanker (Imran et al., 2017). Sutomo et al., (2013) melaporkan bahwa senyawa triterpen yang terkandung pada tanaman *Mangifera casturi* memiliki

© Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Universitas Lambung Mangkurat

aktivitas anti radang. Mekanisme penghambatan diduga dari sifat mangiferin sebagai antioksidan yang dapat menetralisir ROS (reactive Oxigen Spesies). Radikal oksigen ini merupakan senyawa pengoksidasi dari turunan oksigen yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan mutasi DNA yang selanjutnya memicu terjadinya kanker. Antioksidan sangat diperlukan untuk mencegah atau menghambat reaksi oksidasi berantai dari ROS (Reactive Oxygen Species) (Hasanah et al., 2015).

Pengujian aktivitas antikanker payudara senyawa mangiferin secara in silico dapat dilakukan terhadap protein HER-2 (Human Epidermal Growth Factor 2). HER-2 menjadi target terapeutik kanker yang penting karena HER-2 merupakan pasangan utama aktivasi jalur sinyal HER. Diantara semua kompleks HER, HER-2 memiliki potensi mitogenik tertinggi. Selain itu, HER-2 mencegah aktivasi beberapa tahapan sinyal intraselular yang dapat menyebabkan karsinogenesis (Rahma & Berawi, 2018). Oleh karena itu penelitian ini bertujuan mengkaji secara in silico dengan metode molecular docking untuk mengevaluasi potensi mangiferin sebagai obat antikanker payudara. Sebagai ligan pembanding mangiferin digunakan native ligan pada protein HER-2 dari data RCSB PDB.

2. METODE

2.1 Preparasi ligan dan protein

Struktur 3D senyawa mangiferin diunduh dari database Pub Chem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) dengan kode PubChem CID 5281647. Preparasi senyawa mangiferin dan native ligand menggunakan program USCF Chimera1.15. Preparasi ligan dilakukan dengan meminimize struktur 3D nya. Ligan yang siap didocking disimpan dalam format .mol2. Struktur 3D protein HER-2 (kode PDB 3PP0) didapat dari database RCSB PDB (http://www.rscb.org/). Preparasi protein dilakukan dengan memilih chain A dan menghilangkan semua residu yang ada. File yang sudah siap untuk didocking disimpan dalam format .pdb. Preparasi protein juga menggunakan program USCF Chimera1.15 (Komari, 2020).

2..2 Docking Molekular

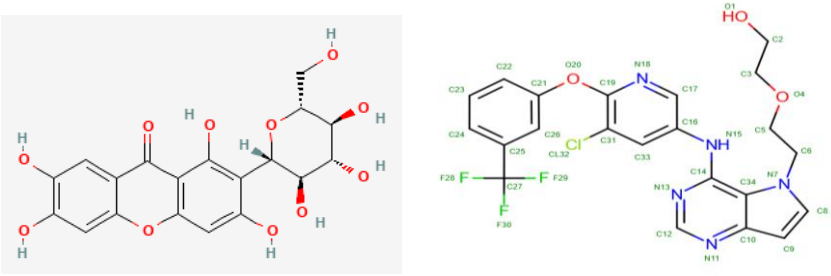
Docking molekul menggunakan web server SwissDock (http://www.swissdock.ch/). Hasil docking divisualisasikan menggunakan Program Discovery Studio Visualizer (https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download). Data docking yang didapatkan antara lain energi bebas Gibbs (ΔG) dan interaksi ligan dengan residu asam amino dalam bentuk 3D dan 2D.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Ligan Docking

Penelitian ini menggunakan tanaman kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai salah satu tanaman endemik Kalimantan Selatan. Senyawa flavonoid dan fenolik yang terkandung dalam tanaman kasturi seperti Mangiferin diduga memiliki aktifitas antikanker (Imran et al., 2017). Mangiferin adalah senyawa C-glikosil yang terdiri dari 1,3,6,7-tetrahidroksixanten-9-one yang memiliki residu beta-D-glukosil pada posisi ke-6 dan termasuk golongan xanthone, memiliki berat molekul 422 g/mol, memiliki 8 donor ikatan hidrogen dan 11 akseptor ikatan hidrogen. Mangiferin memiliki peran sebagai agen hipoglikemik, antioksidan, agen anti-inflamasi, antikanker, dan metabolit tanaman (Tang et al., 2004). Rumus senyawa mangiferin seperti pada Gambar 1a. Senyawa mangiferin sebagai ligan didocking dengan protein HER-2. Sebagai pembanding adalah native ligan pada HER-2, yaitu 03Q, 2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-D]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol (Gambar 1b).

© Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Universitas Lambung Mangkura

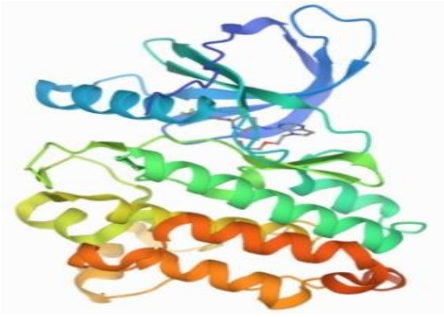


a. b.

Gambar 1. Ligan dan native ligan: a. Mangiferin (1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone-C2-beta-D-glucoside), b. 03Q (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-D]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol)

3.2 Protein Target Docking

Protein HER-2 sebagai protein target docking merupakan struktur kristalografi domain Kinase dari Human ErbB2 yang memiliki resolusi 2,25 Å. Famili ini terdiri dari EGFR (ErbB1), HER-2 (ErbB2, HER2/neu), HER-3 (ErbB3) dan HER-4 (ErbB4). Semua reseptor dalam keluarga ErbB mengandung wilayah tirosin kinase sitoplasma, kecuali untuk HER-2 yang mengikat ligan tertentu melalui domain ekstraseluler (Carter et al., 1992). Reseptor HER-2 dalam keadaan normal berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi dan migrasi. Namun, HER-2 tidak bekerja dengan baik dan menghasilkan terlalu banyak salinan gen pada sekitar 25% kasus kanker payudara. Semua tambahan gen HER-2 ini akan menyebabkan sel payudara memproduksi terlalu banyak reseptor HER-2 (overekspresi protein HER-2). Hal tersebut menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel payudara yang tidak terkendali dan berubah menjadi tumor ganas (Liao, 2016). Studi in vitro telah menunjukkan bahwa penghambatan ekspresi HER-2 dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Oleh karena itu, gen HER-2 menjadi target pengobatan kanker payudara dan sebagai prediktor respon kemoterapi (Widjaja, 2011). Penelitian in silico yang dilakukan oleh Suherlan et al (2021), menyebutkan bahwa senyawa andrografolida tumbuhan sambiloto dapat dijadikan senyawa kandidat antikanker payudara berdasarkan hasil penambatan molekul dengan protein HER-2. Struktur HER-2 disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Protein target dcoking HER-2

3.3 Analisis Farmakotoksik

Senyawa mangiferin dianalisis karakteristik interaksi farmakokinetik dan toksisitas. Karakteristik farmakokinetik suatu senyawa menentukan karakteristik absorbsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADMET). Analisis karakteristik tersebut dapat dilakukan secara online menggunakan web server pkCSM (http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction) yang meliputi analisis Oral Rat Acute Toxicity (LD50), Hepatotoxicity,

© Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Universitas Lambung Mangkura

Skin Sensitisation. Aanalisis Bioavailability menggunakan web server SwissADME (http://www.swissadme.ch/). Tabel 1. menunjukan hasil analisis farmakotoksik mangiferin.

Tabel 1. Analisis Farmakotoksik mangiferin

Senyawa	(LD50) mol/kg	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation	Bioavailability
Mangiferin	2,396	No	No	0,17

Analisis toksistas senyawa uji dengan pkCSM meliputi analisis LD50, Hepatotoxycity dan Skin sensitisation. Senyawa mangiferin memiliki nilai LD50 yaitu 2,396 mol dengan kategori toksik level IV (cukup toksik). Sedangkan untuk analisis bioavailability menggunakan SwissADME. Hepatotoxycity adalah reaksi yang disebabkan oleh akumulasi sifat obat yang berbahaya di dalam hati (Andrade et al., 2007). Tabel 1. menunjukkan bahwa mangiferin tidak bersifat hepatotoksik dan tidak menimbulkan sifat alergi (Skin Sensitisation). Skin sensitisation adalah efek samping oleh produk yang diaplikasikan secara dermal dan dapat menyebabkan alergi (Goebel et al., 1970). Senyawa Mangiferin memiliki nilai bioavailability paling rendah yaitu 0,17. Hal ini dapat terjadi karena berat molekul yang lebih tinggi dari senyawa mangiferin yaitu 422 g/mol. Nilai bioavailability lebih dari 0,55 dikatakan baik karena laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi di dalam tubuh berjalan dengan baik (Le, 1989).

3.4 Docking Molekular

Penambatan molekul dilakukan secara online menggunakan web server SwissDock (http://www.swissdock.ch/) untuk memprediksi kemungkinan interaksi molekuler antara protein target dan molekul kecil (ligan). Docking dilakukan antara protein target dengan mangiferin dan native ligan. Hasil yang diperoleh adalah data energi (ΔG) dan interaksi ligan dan residu yang dihasilkan oleh proses docking (Ferreira & Jr., 2019). Interaksi molekuler antara ligan dan reseptor meliputi interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen, yang juga berkontribusi terhadap nilai energi ikatan (ΔG) (Arwansyah et al., 2014).

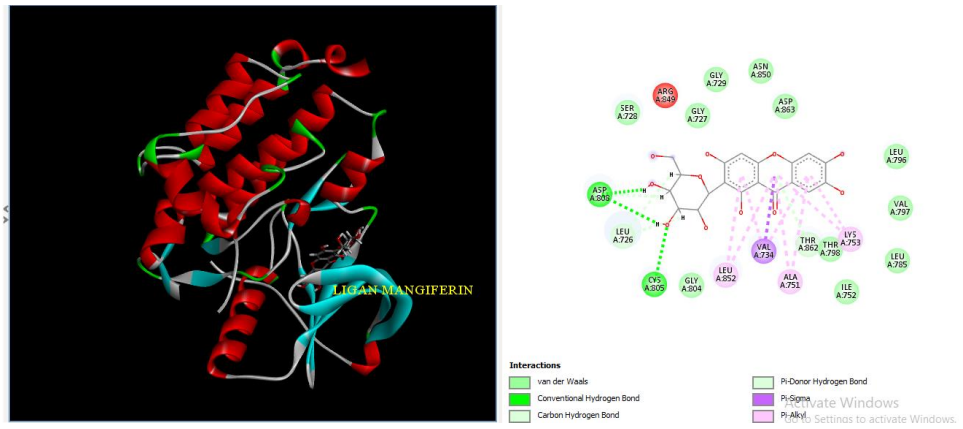
Tabel 2. Hasil Docking Molekular Senyawa Mangiferin dan Native Ligand dengan Protein Target HER-2

Senyawa	Protein	ΔG (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik
Mangiferin	HER-2	-8,69	ASP808, CYS805	SER728, GLY727, GLY729, GLY804, ASN850, ASP863, LEU785, LEU796, VAL797, ILE752, THR798 (Van der Waals); LEU726 (Carbon Hydrogen Bond); THR862 (Pi-Donor Hydrogen); VAL734 (Pi-Sigma); LEU852, ALA751, LYS753 (Pi-Alkyl)
Native ligand (03Q)	HER-2	-10,76	SER783, THR862, ASP808	VAL797, ILE752, LEU796, LEU807, ARG784, ARG811, ARG849, GLY727, GLY729, GLY804, ASP863, ALA751, PHE864, MET774 (Van der Waals); SER728, LEU726 (Carbon Hydrogen Bond); THR798, VAL734 (Pi-Sigma); LEU852, LYS753, CYS805 (Pi-Alkyl)

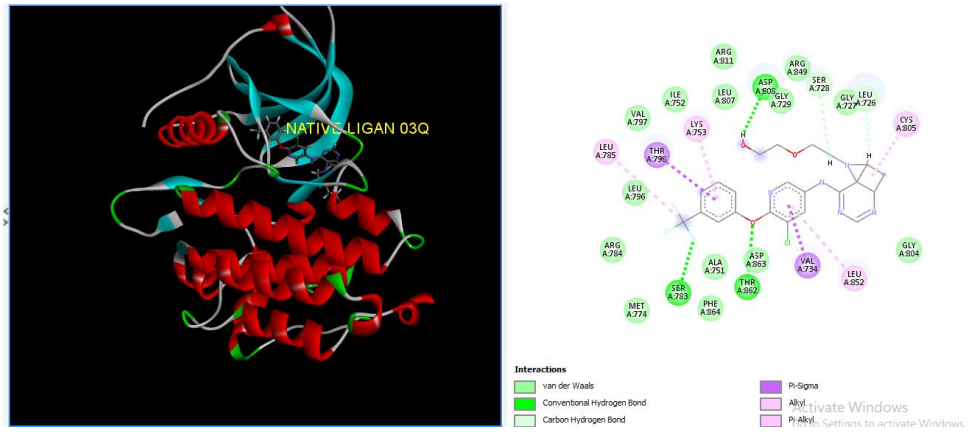
© Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Universitas Lambung Mangkura

Tabel 2. menunjukkan bahwa senyawa mangiferin berinteraksi dengan protein HER-2 dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -8,69 kkal/mol. Sementara itu, native ligand 03Q berinteraksi dengan protein HER-2 nilai energi bebas Gibbs (ΔG) -10,76 kkal/mol. Nilai ΔG senyawa mangiferin lebih besar dibandingkan dengan native ligand. Semakin rendah nilai ΔG, maka semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor. Sehingga dapat dikatakan bahwa native ligan 03Q lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa mangiferin. Meskipun demikian, nilai ΔG lebih kecil dari -8.00 kkal/mol, cukup dikatakan bahwa interaksi ligan dan protein HER-2 cukup stabil. Hal ini dapat dikatakan bahwa peran mangiferin sebagai inhibitor cukup kuat lebih kuat pada protein HER-2.

Interaksi mangiferin dengan protein HER-2 memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan native ligand 03Q, yaitu ASP808 yang berikatan dengan sisi aktif reseptor dengan jenis ikatan hidogen pada gugus OH, LEU726 pada interaksi C-H, VAL734 pada interaksi pi-sigma, LEU852, LYS753 pada interaksi pi-alkil dan memiliki 2 ikatan hidrogen yaitu CYS805 dan ASP808 yang dapat dilihat pada Gambar 3. Hasil ini juga didukung dengan penelitian in silico oleh Yang et al (2011) dimana protein HER-2 memiliki situs aktif yang terdiri dari LYS724; LYS736; THR798; CYS805 dan ASP808. Residu CYS805 dan ASP808 penting untuk meningkatkan stabilitas interaksi antara reseptor dengan ligan karena membentuk struktur heliks selama docking. Berdasarkan hasil literatur tersebut terdapat kemiripan interaksi residu CYS805 dan ASP808 pada ikatan higrogen dengan hasil penambatan molekul. Protein HER-2 dapat menjadi target pengobatan kanker payudara dan sebagai prediktor respon kemoterapi (Widjaja, 2011). Sehingga dapat dikatakan senyawa Mangiferin dengan penambatan protein HER-2 memiliki potensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara.



a



b

Gambar 3. Interaksi ligan pada HER-2: a. Magiferin, b. 03Q

4. SIMPULAN

Mangiferin dari tumbuhan *Mangifera casturi* berpotensi sebagai inhibitor protein HER-2 dalam aktivitas antikanker payudara berdasarkan nilai ΔG dan interaksi residu asam amino. Protein HER-2 berinteraksi cukup stabil dengan mangiferin. HER-2 dapat digunakan sebagai target inhibitor antikanker dalam pengobatan kanker payudara.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Bapak Sunardi yang telah mengijinkan pemanfatan laboratorium bioinformatika untuk penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

Andrade, R. J., Robles, M., Fernández-Castañer, A., López-Ortega, S., López-Vega, M. C., & Lucena, M. I. 2007. Assessment of Drug-induced Hepatotoxicity in Clinical Practice: A Challenge for Gastroenterologists. World Journal of Gastroenterology. 13(3): 329–340.

Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. Current Biochemistry. 1(1): 11–19.

Carter, P., Presta, L., Gorman, C. M., Ridgway, J. B. B., Henner, D., Wong, W. L. T., Rowland, A. M., Kotts, C., Carver, M. E., & Shepard, H. M. 1992. Humanization of an Anti-p185 HER2 Antibody for Human Cancer Therapy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 89(10): 4285–4289.

Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. 2019. Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 6(2): 65-76.

Edriss, E., Ali, E., & Feng, W. Z. 2016. Breast Cancer Classification using Support Vector Machine and Neural Network. International Journal of Science and Research (IJSR). 5(3): 1–6.

Ferreira, G. B & W. F. D. A. Jr. 2019. Docking With Swissdock. Methods In Molecular Biology. 2053(1): 189-202.

Goebel, C., Diepgen, T. L., Krasteva, M., Schlatter, H., Nicolas, J. F., Blömeke, B., Coenraads, P. J., Schnuch, A., Taylor, J. S., Pungier, J., Fautz, R., Fuchs, A., Schuh, W., Gerberick, G. F., Kimber, I. 1970. Quantitative Risk Assessment for Skin Sensitisation: Consideration of A Simplified Approach for Hair Dye Ingredients. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 64(3): 459–465.

Hasanah, N., Keperawatan, P. S., Kesehatan, F. I., & Pekalongan, U. 2015. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Salam. Jurnal Pena Medika. 5(1): 55–59.

Imran, M., Arshad, M. S., Butt, M. S., Kwon, J. H., Arshad, M. U., & Sultan, M. T. 2017. Mangiferin: A Natural Miracle Bioactive Compound Against Lifestyle Related Disorders. Lipids in Health and Disease. 16(1): 1–17.

Le, J. 1989. Drug Bioavailability, MSD manual, Professional version. Available from:https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability

Liao, N. 2016. HER2-Positive Breast Cancer, How Far Away From the Cure?-on the Current Situation of Anti-HER2 Therapy in Breast Cancer Treatment and Survival of Patients. Chinese Clinical Oncology. 5(3): 1–7.

Komari, N. & E. Suhartono. 2020. Cadmium binding to antioxidant enzymes: in silico study. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 980. 1. 12038.

Rahma, A., & Berawi, K. N. 2018. Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada Kanker Payudara. Jurnal Agromedicine Unila, 5(2): 644–647.

Ramírez, N. M., Farias, L. M., Santana, F. A., Leite, J. P. V., Dantas, M. I. D. S., Toledo, R. C. L., Queiroz, J. H. D., Martino, H. S. D., & Ribeiro, S. M. R. 2016. Extraction of Mangiferin and Chemical Characterization and Sensorial Analysis of Teas from Mangifera indica L. Leaves of the Ubá Variety. Beverages. 2(4): 1-13.

Suherlan, S., Rohayah, R., & Fakih, T. M. 2021. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida dari Tumbuhan Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm F) Ness.) terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) secara In Silico. Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa, 4(2): 39–50.

Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. 2017. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. International Journal of Biological Sciences. 13(11): 1387–1397.

Sutomo, Wahyuono, S., Rianto, S., & Setyowati, E. P. 2013. Isolation and Identification of Active Compound of n-hexane Fraction from Kasturi (Mangifera casturi Konsterm.) Against Antioxidant and Immunomodulatory Activity. Journal of Biological Sciences. 13(7): 596–604.

Tang, S. Y., Whiteman, M., Peng, Z. F., Jenner, A., Yong, E. L., Halliwell, B. 2004. Characterization of Antioxidant and Antiglycation Properties and Isolation of Active Ingredienst from Traditional Chinese Medicines. Free Radical Biology & Medicine. 36(12): 1575–1587.

Widjaja, J. H. 2011. Peranan status hormonal ER, PR, HER-2/neu dengan terapi kanker payudara. Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya.

Yang, S. C., Chang, S. Sen, & Chen, C. Y. C. 2011. Identifying HER2 Inhibitors from Natural Products Database. Plos One. 6(12): 1-9.