

---

## PENAMBATAN MOLEKUL SIANIDIN *Ipomoea batatas* L. SEBAGAI INHIBITOR HUMAN EPIDERMAL RECEPTOR 2 (HER-2) PADA KANKER PAYUDARA

Muhammad Reza Pahlevy Al Ayubbi, Rika Melati, Umul Karimah

Universitas Nahdlatul Ulama Kalimantan Timur

Jl. KH. Harun Nafsi Gg. Dharma, Kel. Rapak Dalam, Kec. Loa Janan Ilir Samarinda

[Rezapahlevy1908@gmail.com](mailto:Rezapahlevy1908@gmail.com)

### ABSTRACT

HER-2 (Human Epidermal Receptor 2) is a receptor on the cell surface that affects cell proliferation, this receptor support controls healthy cell growth, divide and repair cells when they are damaged. When HER-2 had overexpressed will not controlled cancer cell division. Overexpressed HER-2 could inhibited with cyanidine compound flavonoid derivatives from *Ipomoea batatas* L. (purple sweet potato). This study aim to measured potential of *Ipomoea batatas* L. cyanidin compounds in inhibited overexpressed HER-2 using computational chemistry methods specifically is molecular docking. Stages of molecular docking receptor HER-2 is ligand set up with drew structure cyanidine with Marvin Sketch then optimized by Autodock Tools and Discovery Studio, lapatinib as a comparison ligand downloaded on PubChem website. HER-2 (3PP0) prepared with downloaded on Protein Data Bank website then optimized by Autodock Tools. Molecular Docking validated with docked protein target with native ligand by PyMOL to secured RMSD (root mean square deviation). Protein Targeted HER-2 docked with test ligand cyanidine, lapatinib, and native ligand by Autodock VINA, analysed energy bond and amino acid residue interactions by LigPlot+. Cyanidine had potency inhibitor of receptor HER-2 overexpressed from docked is had bound energy -7.1 ccal/mol up to -8.6 ccal/mol wich is also had amino acid residue interactions Met 801 equal to native ligand

**Keywords:** Breast cancer, cyanidine, drug discovery, HER-2, Molecular docking, in silico

### ABSTRAK

HER-2 (Human Epidermal Receptor 2) adalah reseptor permukaan sel yang berpengaruh pada proliferasi sel, reseptor ini membantu dalam mengontrol pertumbuhan sel payudara yang sehat, membelah dan memperbaiki sel ketika terjadi kerusakan. Apabila HER-2 mengalami ekspresi yang berlebih akan menyebabkan pembelahan diri sel kanker payudara secara tidak terkontrol. Ekspresi berlebih HER-2 dapat diinhibisi dengan senyawa sianidin turunan dari flavonoid dari tanaman *Ipomoea batatas* L. (ubi jalar ungu). Penelitian ini bertujuan untuk mengukur potensi senyawa sianidin *Ipomoea batatas* L. dalam menghambat ekspresi berlebih HER-2 dengan menggunakan metode kimia komputasi yaitu penambatan molekul. Penambatan molekul terhadap reseptor HER-2 dilakukan dengan beberapa tahap seperti penyiapan ligan uji sianidin yang digambar dengan menggunakan Marvin Sketch lalu dioptimasi menggunakan Autodock Tools dan Discovery Studio, Lapatinib sebagai ligan pembanding diunduh pada website PubChem. Penyiapan protein target HER-2 (3PP0) yang diunduh pada website Protein Data Bank yang kemudian dioptimasi dengan Autodock Tools. Validasi penambatan molekul pada protein target dengan ligan natif menggunakan PyMOL untuk mendapatkan nilai RMSD (root mean square deviation). Penambatan protein target HER-2 dengan ligan uji sianidin, lapatinib, dan ligan natif menggunakan Autodock VINA, analisis hasil energi ikatan penambatan molekul dan interaksi residu asam amino menggunakan LigPlot+. Sianidin memiliki potensi sebagai inhibitor reseptor HER-2 yang kelebihan ekspresi dari hasil penambatan molekul sianidin terhadap protein target HER-2 sebesar -7.1 kkal/mol hingga -8.6 kkal/mol yang juga membentuk residu asam amino Met.801 sama seperti ligan natif.

**Kata kunci:** HER-2, Kanker payudara, Penambatan Molekul, Penemuan Obat, Sianidin, in silico

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker paling umum di Indonesia. WHO melaporkan angka kejadian kanker payudara di dunia pada tahun 2018 adalah 2.09 juta dengan angka kematian sebesar 627.000 (World Health Organization, 2018). Berdasarkan data dari Pathological Based Registration, kanker payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif 18,6%. Angka kejadian di Indonesia diperkirakan adalah 12 / 100.000 wanita, sedangkan di Amerika Serikat angka kematian sekitar 92 / 100.000 kasus yang sangat tinggi yaitu 27 / 100.000 kasus atau 18% dari kematian wanita. Penyakit ini juga menyerang pria dengan frekuensi sekitar 1% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Kasus kanker payudara 30% disebabkan karena Human Epidermal Receptor-2 (HER-2) yang diekspresikan secara berlebihan (Gibbs, 2000 dalam Laksmiani dkk, 2018). HER-2 merupakan protein yang diekspresikan pada permukaan sel dan memiliki peran penting dalam proliferasi sel (Aertgeerts dkk, 2011; Schroeder dkk, 2014). Kanker payudara disebabkan oleh ekspresi berlebih dari protein HER-2 yang mengakibatkan proliferasi sel yang tidak teratur yang dikenal sebagai kanker payudara HER-2 positif (Pinhel dkk, 2012). Pada pengobatan kanker payudara umumnya dilakukan dengan cara radioterapi dan kemoterapi (Savitri dkk, 2015), namun cara pengobatan ini menimbulkan efek samping yang merugikan (Wahyuni, 2002), sehingga mulai dilakukan pengembangan bahan alam untuk alternatif pengobatan kanker.

Antosianin merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid yang merupakan kelompok terbesar pewarna alami. Antosianin berkontribusi pada banyak warna pada buah, sayuran, yang kita makan sehari-hari (Wu dkk, 2006 dalam Tsuda, 2012). Ada enam jenis antosianin yang banyak ditemukan yaitu

sianidin, delphinidin, pelargonidin, malvinidin, peonidin, dan petunidin. Kandungan antosianin pada ubi jalar ungu dilaporkan memiliki aktivitas Anti-proliferasi (Vishnu dkk, 2019), anti-oksidan (Teow dkk, 2007 dalam Mohanraj dan Sivasankar, 2014), anti-diabetes (Oke dkk, 1999 dalam Mohanraj dan Sivasankar, 2014), dan anti-kanker (Hsu dkk, 2003 dalam Mohanraj dan Sivasankar, 2014).

Penelitian Wang (2016), sianidin meningkatkan mekanisme apoptosis sel kanker payudara dengan cara menstabilkan ekspresi reseptor estrogen dan Epidermal Growth Factor (EGFR), sehingga sianidin dapat menghambat pertumbuhan dari sel kanker payudara. Ubi jalar ungu mengandung antosianin dengan kadar 110-210 mg / 100 gram, komponen antosianin di dalamnya terdapat turunan mono atau diasetil 3-(2-glukosil) glukosil-5-glukosil yaitu peonidin dan sianidin (Winarno dalam El Husna dkk, 2013). Kandungan sianidin pada ubi jalar ungu yang digunakan pada penelitian ini menggunakan struktur yang sudah teridentifikasi oleh penelitian Montilla (2011). Pada penelitian ini akan berfokus pada sianidin dari *Ipomoea batatas* L. sebagai inhibitor dari protein HER-2 dalam penanganan kanker payudara, bila sianidin pada ubi jalar ungu terbukti dapat menginhibisi HER-2, maka penelitian mengenai antikanker khususnya kanker payudara bisa lebih terjangkau karena ketersediaan di alam melimpah.

*Molecular docking* (penambatan molekul) adalah metode pendekatan pada kondisi dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu. Terminologi *molecular docking in silico*, analog dengan *in vitro* dan *in vivo* merujuk pada pemanfaatan komputer dalam studi penemuan obat. Proses penemuan obat membutuhkan waktu yang sangat lama dan biaya yang mahal, oleh karena itu kecenderungan dalam penggunaan metode *in silico* pada kimia komputasi dalam

pemodelan molekul (desain obat) telah memperoleh momentum yang signifikan (Geldenhuis dkk, 2006 dalam Ismail dkk, 2018).

Penelitian ini, untuk mengetahui aktivitas sianidin sebagai inhibitor HER-2, maka dilakukan studi *in silico* dengan menggunakan metode komputasi kimia yang dilengkapi dengan program penambatan molekul yang terdapat dalam program AutoDock VINA dan struktur target yang didapat dari Protein Data Bank.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Seperangkat laptop dengan spesifikasi *Intel® Core i3, Random Access Memory (RAM)* sebesar 4 GB yang diproduksi oleh *Acer Inc.*

Perangkat lunak Marvin Sketch 6.3.0 dari *Chem Axon* (Amerika Serikat), *Discovery Studio 4.5.0* dari *U.S.A: Accelrys Software Inc.* (Amerika Serikat), *PyMOL 1.3.0* diproduksi dari *DeLano Scientific (Italia)*, *Autodock Tools 1.4.5* dan *Autodock VINA 1.1.2* dari *The Scripps Research Institute* (Amerika Serikat), *YASARA* diproduksi dari *Watching Nature @Work* (Austria), *Open Babel 3.1.1* dikembangkan oleh *Open Babel Development Team* (Irlandia), dan *LigPlot<sup>+</sup> 4.5.3* dikembangkan oleh *European Molecular Biology Laboratory*.

### Bahan

Struktur ligan uji sianidin yang digambar menggunakan Marvin Sketch, lapatinib diunduh pada website PubChem, dan struktur protein target HER-2 (3PP0) yang diunduh dari website PDB.

### Metode

#### Optimasi ligan uji sianidin

Struktur ligan uji sianidin yang sudah digambar kemudian dioptimasi menggunakan *Autodock Tools* dengan cara merubah format struktur ligan menjadi *.pdbqt*.

#### Optimasi lapatinib

Struktur lapatinib yang sudah diunduh pada website PubChem dengan format awal *.sdf*. dilakukan optimasi dengan program *Open Babel* dengan cara memasukkan struktur lalu pilih output sebagai *.pdbqt*.

#### Optimasi struktur protein target HER-2

Proses optimasi protein target dilakukan dengan cara menghilangkan molekul air dan ligan natif dengan program *Discovery Studio*, menentukan lokasi penambatan molekul dengan *Autodock Tools*, lalu simpan file dengan format *.pdbqt*.

#### Validasi Penambatan Molekul

Validasi dilakukan dengan cara menambatkan kembali ligan natif dengan protein target yang sudah dihilangkan ligan natifnya untuk mendapatkan nilai *Root mean square distance* (RMSD).

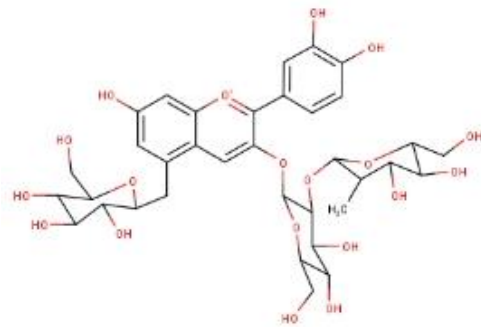
#### Penambatan Molekul

Ligan uji yang sudah dioptimasi selanjutnya dilakukan penambatan molekul pada protein target yang sudah dihilangkan ligan natifnya dengan program *Autodock VINA* untuk mendapatkan nilai energi ikatan dan interaksi residu asam amino.

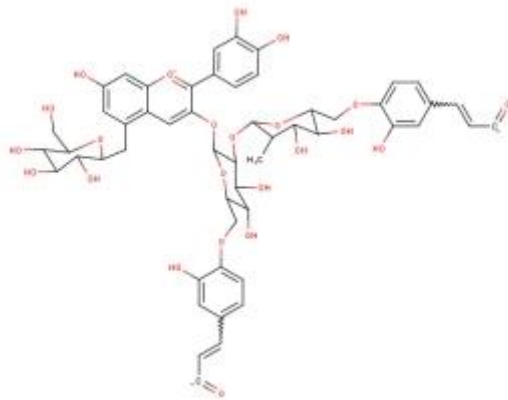
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penambatan molekul adalah energi ikatan dengan hasil paling rendah pada ligan uji dan pembanding, dan interaksi residu asam amino yang ditampilkan dengan program *LigPlot<sup>+</sup>* untuk melihat residu asam-asam amino yang terlibat dan ikatan yang terjadi antara senyawa yang diteliti dengan target protein.

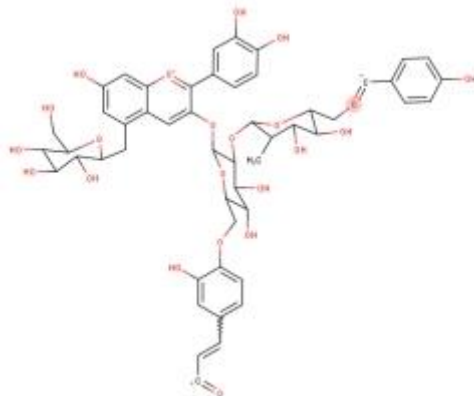
## Optimasi ligan uji sianidin



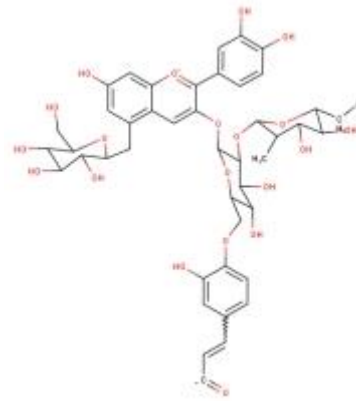
(a) Sianidin 1  
*Sianidin-3-sophorosid-5-glucosid*



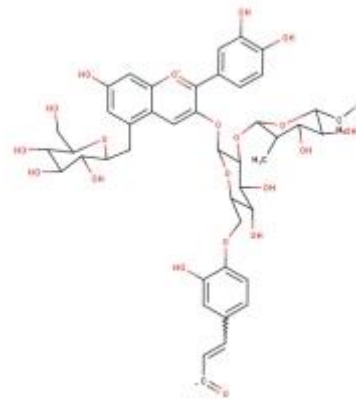
(b) Sianidin 2  
*Sianidin-3-(6'',-6''-dicaffeoylsophoroside)-5-glucosid*



(c) Sianidin 3  
*Sianidin-3-(6''-caffeoyl-6''-p-hydroxybenzoylsophorosid)-5-glucosid*



(d) Sianidin 4  
*Sianidin-3-(6''-caffeoylsophorosid)-5-glucosid*



(e) Sianidin 5  
*Sianidin-3-(6''-caffeoylsophorosid)-5-glucosid*

### Gambar 1. Struktur ligan uji sianidin

Struktur ligan uji digambar menggunakan program Marvin Sketch dengan format awal *.mol2*. kemudian dilakukan optimasi dengan program Autodock Tools dan disimpan dengan format *.pdbqt*.

### Optimasi struktur lapatinib

Struktur lapatinib diunduh pada website <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>. dalam bentuk 3D dengan format *.sdf*. Kemudian dilakukan optimasi dengan program Open Babel dan disimpan dengan format *.pdbqt*.

### Optimasi struktur protein target HER-2

Protein target HER-2 diunduh dari situs *Protein Data Bank* <http://www.rcsb.org/>. dengan ID 3PP0 format *.pdb*. Optimasi struktur dilakukan dengan cara menghapus molekul air dan

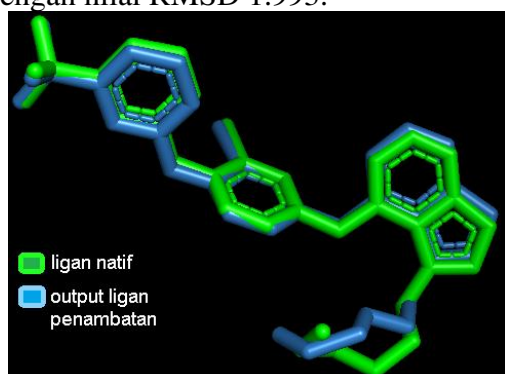
memisahkan ligan natif menggunakan program Discovery Studio. Menentukan lokasi penambatan molekul protein target dengan Grid Box yang berfungsi membuat peta tiga dimensi interaksi protein dengan setiap jenis atom yang terdapat pada ligan menggunakan program Autodock Tools kemudian simpan dengan format *.pdbqt*. (Yanuar, 2016).

**Tabel 1.** Penentuan Grid Box

Grid Box						
Center			Size (Å)			
X	Y	Z	X	Y	Z	Spacing
16.387	17.394	26.218	29	39	19	0.385

### Validasi penambatan molekul

Validasi penambatan molekul dilakukan dengan cara menambatkan protein target dengan ligan natifnya sendiri untuk mendapatkan nilai RMSD berupa penilaian yang digunakan untuk menentukan apakah prediksi modus ikatan tersebut berhasil. Nilai RMSD dikatakan baik jika  $< 2 \text{ \AA}$ . Dengan penyimpangan yang semakin besar, semakin besar kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein (Bikker dkk, 2009). Berikut adalah tampilan validasi metode dengan menggunakan program PyMOL tampilan terbaik hasil penambatan ulang ligan alami dengan nilai RMSD 1.993.



**Gambar 2.** Validasi penambatan molekul dengan nilai RMSD 1.993

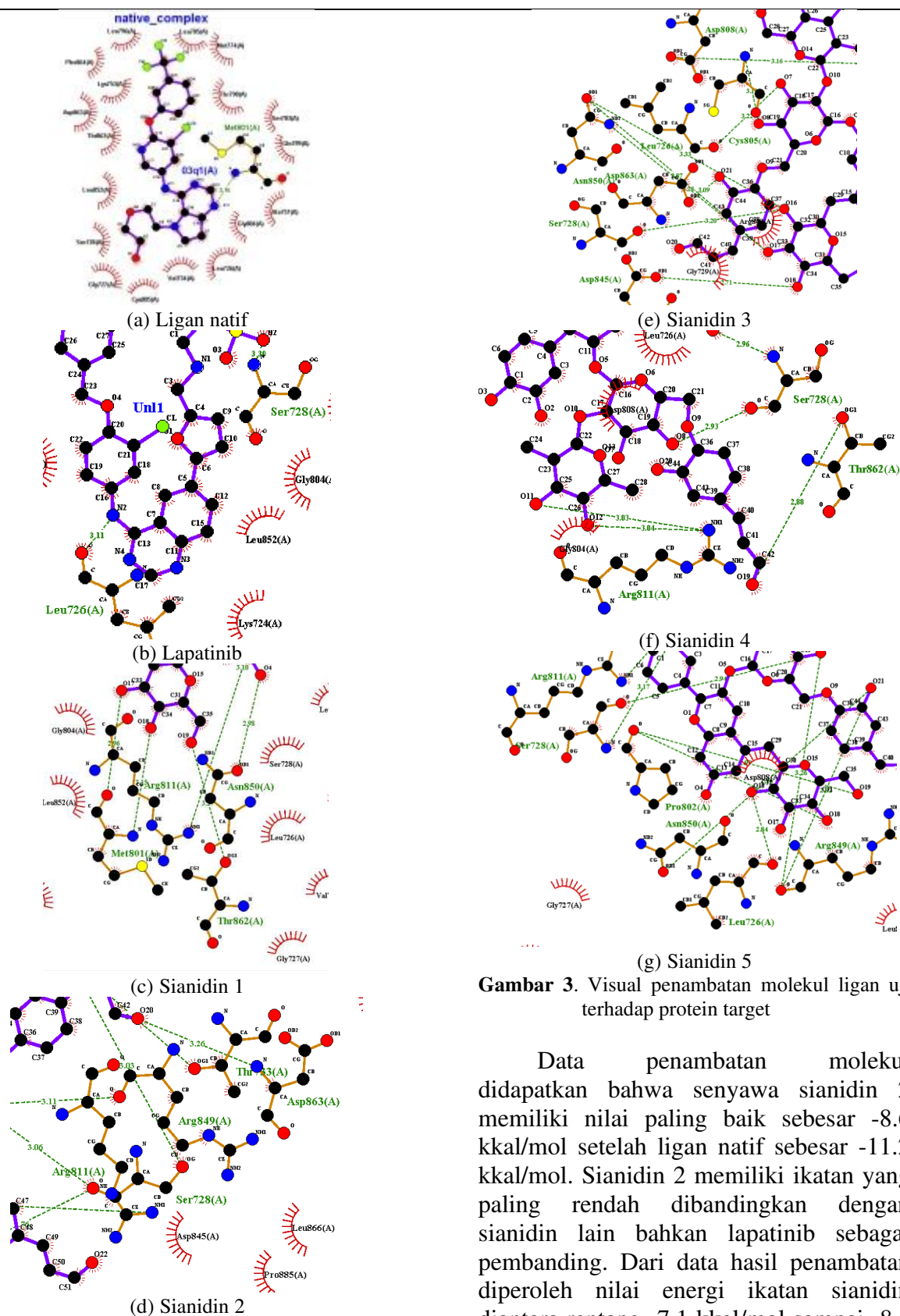
### Penambatan Molekul

Ligan uji sianidin yang sudah teroptimasi dilakukan penambatan molekul

pada protein target HER-2 tanpa ligan natif menggunakan program Autodock VINA sesuai dengan data Grid Box yang sudah dilakukan validasi penambatan molekul sebelumnya. Hasil dari penambatan molekul akan memberikan hingga 8 konformasi ikatan sianidin dan protein target HER-2 yang kemudian akan dipilih satu dengan nilai paling rendah sebagai ikatan yang paling stabil.

**Tabel 2.** Hasil penambatan molekul

Ligan	Energi ikatan (kcal/mol)	Ikatan Hidrogen
Ligan natif	-11.2	Met801
Labatinib	-7.0	Leu726 Ser728
Sianidin 1	-7.4	Arg811 Asn850 Thr862 Met801
Sianidin 2	-8.6	Thr733 Asp863 Arg849 Ser728 Arg811
Sianidin 3	-7.7	Asp808 Leu726 Cys805 Asp863 Ser728 Asn850 Asp845
Sianidin 4	-7.7	Ser728 Thr862 Arg811
Sianidin 5	-7.1	Arg811 Ser728 Asn850 Arg849 Pro802 Leu726



**Gambar 3.** Visual penambatan molekul ligan uji terhadap protein target

Data penambatan molekul didapatkan bahwa senyawa sianidin 2 memiliki nilai paling baik sebesar -8.6 kkal/mol setelah ligan natif sebesar -11.2 kkal/mol. Sianidin 2 memiliki ikatan yang paling rendah dibandingkan dengan sianidin lain bahkan lapatinib sebagai pembanding. Dari data hasil penambatan diperoleh nilai energi ikatan sianidin diantara rentang -7.1 kkal/mol sampai -8.6 kkal/mol. Untuk mendapatkan energi ikatan dari sianidin 2 yang lebih baik dapat

dilakukan modifikasi struktur agar dapat bersaing dengan ligan natif.

## KESIMPULAN

Berdasarkan data penambatan ligan uji sianidin pada ubi jalar ungu menunjukkan nilai lebih baik dari pada struktur pembanding lapatinib yang berarti ligan uji memiliki potensi sebagai inhibitor HER-2.

Untuk mendapatkan hasil yang lebih baik lagi perlu adanya modifikasi lebih lanjut terhadap ligan uji sianidin dan menggunakan program perangkat lunak lebih modern.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada dosen-dosen yang ada di lingkungan Universitas Nahdlatul Ulama yang telah memberikan banyak masukan pada penelitian ini dan tidak lupa juga kepada untuk keluarga, teman, dan dan semua pihak yang sudah mendukung saya.

## DAFTAR PUSTAKA

Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B.-C., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., dan Hirokawa, A. (2011). Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), 18756–18765.

Bikker, J. A., Brooijmans, N., Wissner, A., dan Mansour, T. S. (2009). Kinase domain mutations in cancer: implications for small molecule drug design strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(6), 1493–1509.

Geldenhuis, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., dan Van der Schyf, C. J. (2006). Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 11(3–4), 127–132. Dalam Ismail, S., Uzairu, A., Sagagi, B., dan Suleiman, M. S. (2018): *Insilico Molecular Docking and Pharmacokinetic Studies of Selected Phytochemicals With Estrogen and Progesterone Receptors as Anticancer Agent for Breast Cancer.*

*Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 5(3), 1337–1350.

- Gibbs, J. B. (2000). Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science*, 287(5460), 1969–1973. Dalam Laksmiani, N. P. L., Widiastari, M. I., dan Reynaldi, K. R. (2018): The inhibitory activity of peonidin purple sweet potato in human epidermal receptor-2 receptor (her-2) expression by in silico study. *Journal of Physics: Conference Series*, 1040(1), 12010.
- Hsu, H., Rainov, N. G., Quinones, A., Eling, D. J., Sakamoto, K. M., dan Spear, M. A. (2003). Combined radiation and cytochrome CYP4B1/4-ipomeanol gene therapy using the EGR1 promoter. *Anticancer Research*, 23(3B), 2723–2728. Dalam Mohanraj, R., dan Sivasankar, S. (2014): Sweet Potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam)-A valuable medicinal food: A review. *Journal of Medicinal Food*, 17(7), 733–741.
- Montilla, E. C., Hillebrand, S., dan Winterhalter, P. (2011). Anthocyanins in purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) varieties. *Fruit, Vegetable and Cereal Science and Biotechnology*, 5(2), 19–23.
- Oke, J. M., Oladosu, B., dan Okunola, M. C. (1999). Sweet Potato (*Ipomoea batatas*) tuber-potential oral anti-diabetic agent. *African Journal of Biomedical Research*, 2(1), 13–17. Dalam Mohanraj, R., dan Sivasankar, S. (2014). Sweet Potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam)-A valuable medicinal food: A review. *Journal of Medicinal Food*, 17(7), 733–741.
- Pinhel, I., Hills, M., Drury, S., Salter, J., Sumo, G., A'Hern, R., Bliss, J. M., Sestak, I., Cuzick, J., dan Barrett-Lee, P. (2012). ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Research*, 14(2), 1–12.
- Savitri, A., Alina, L., dan Utami, E. D. R. (2015). *Kupas Tuntas Kanker Payudara, Leher Rahim dan Rahim*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Schroeder, R. L., Stevens, C. L., dan Sridhar, J. (2014). Small molecule tyrosine kinase inhibitors of ErbB2/HER2/Neu in the treatment of aggressive breast cancer. *Molecules*, 19(9), 15196–15212.

- 
- Teow, C. C., Truong, V.-D., McFeeters, R. F., Thompson, R. L., Pecota, K. V, dan Yencho, G. C. (2007). Antioxidant activities, phenolic and  $\beta$ -carotene contents of sweet potato genotypes with varying flesh colours. *Food Chemistry*, 103(3), 829–838. Dalam Mohanraj, R., dan Sivasankar, S. (2014): Sweet Potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam)-A valuable medicinal food: A review. *Journal of Medicinal Food*, 17(7), 733–741.
- Vishnu, V. R., Renjith, R. S., Mukherjee, A., Anil, S. R., Sreekumar, J., dan Jyothi, A. N. (2019). Comparative study on the chemical structure and in vitro antiproliferative activity of anthocyanins in purple root tubers and leaves of sweet potato (*Ipomoea batatas*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(9), 2467–2475.
- Wahyuni, A. (2002). Efek Samping Kemoterapi dan Radioterapi pada Sel-sel Spermatogenik dan Spermatozoa. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 2(2), 70–77.
- Winarno, F. G. (1997). *Kimia pangan dan gizi*, Gramedia, Jakarta. Dalam El Husna, N., Novita, M., dan Rohaya, S. (2013): Kandungan antosianin dan aktivitas antioksidan ubi jalar ungu segar dan produk olahannya. *Agritech*, 33(3), 296–302.
- World Health Organization. (2018). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Diakses pada 10 Agustus 2020.
- Wu, X., Beecher, G. R., Holden, J. M., Haytowitz, D. B., Gebhardt, S. E., dan Prior, R. L. (2006). Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(11), 4069–4075. Dalam Tsuda, T. (2012): Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56(1), 159–170.