

Biokomputasi Aktivitas Senyawa D-alpha-Tocopherol dari Ekstrak Daun Zodia (*Evodia suaveolens*) sebagai Antikanker secara *In Silico*

Biocomputation of D-alpha-Tocopherol Activities from Zodia (Evodia suaveolens) Leaf Extract as an Anticancer In Silico

Elly Yana Mastura*, Mahanani Tri Asri, Erlix Rakhmad Purnama

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Negeri Surabaya

* e-mail: ellyyanamastura31@gmail.com

Abstrak. Kanker merupakan penyakit peringkat ke enam sebagai penyebab kematian terbesar di dunia pada tahun 2016. Prevalensi kanker di Indonesia dari tahun 2013 hingga 2018 meningkat sebanyak 0,6%. Metode pengobatan yang ada saat ini menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, sehingga banyak masyarakat kembali pada pengobatan herbal. Senyawa D-alpha-Tocopherol yang terkandung dalam tanaman zodia (*Evodia suaveolens*) yang merupakan tanaman endemik Papua memiliki sifat antioksidan yang baik untuk antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan bioaktivitas senyawa D-alpha-Tocopherol sebagai antikanker pada kanker paru-paru melalui protein EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) dan kanker kolorektal melalui protein ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) secara *in silico*. Metode penelitian yang digunakan yaitu biokomputasi secara *in silico*, meliputi koleksi protein dan senyawa, sterilisasi dan isolasi protein, minimasi senyawa, *docking*, dan visualisasi hasil *docking* antara protein dengan senyawa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa D-alpha-Tocopherol berikatan dengan protein EGFR dengan *binding affinity* -4,6 KJ/mol; RMSD 1,760 Å. Ikatan senyawa D-alpha-Tocopherol dan protein ALK dengan nilai *binding affinity* -7,6 KJ/mol; RMSD 2,167. Tingginya nilai *binding affinity* dan RMSD menunjukkan bahwa penggunaan senyawa D-alpha-Tocopherol sebagai obat antikanker kurang efektif. Sifat antioksidan D-alpha-Tocopherol memberikan keuntungan bagi sel kanker untuk tetap hidup.

Kata kunci: kanker; D-alpha-Tocopherol; Antioksidan; *In Silico*

Abstract. Cancer was the sixth ranked disease as the biggest cause of death in the world in 2016. Cancer prevalence in Indonesia increased by 0.6% since 2013 to 2018. Current treatment methods cause undesirable side effects, so many people return to herbal medicine. D-alpha-Tocopherol compounds contained in zodia (*Evodia suaveolens*), the endemic plants in Papua, have antioxidant properties that are good for anticancer. The aim of study was to determine the effectiveness and bioactivity of the D-alpha-Tocopherol compound as an anticancer in lung cancer through EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) and colorectal cancer through ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) protein. The research method was used biocomputation *in silico*, included collection of proteins and compounds, protein sterilization and isolation, compound minimization, *docking*, and visualization of *docking* results between proteins and compounds. The results showed that the compound D-alpha-Tocopherol binds to the EGFR protein with *binding affinity* of -4.6 KJ/mol; RMSD 1,760 Å. Bonding of D-alpha-Tocopherol compound and ALK protein with *binding affinity* of -7.6 KJ/mol; RMSD 2,167. The high value of *binding affinity* and RMSD showed that the use of the compound D-alpha-Tocopherol as an anticancer drug is less effective. The antioxidant properties of D-alpha-Tocopherol provide benefits for cancer cells to stay alive.

Key words: cancer; D-alpha-Tocopherol; Antioxidant; *In Silico*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel melebihi batas dan tidak terkontrol. Penyakit ini menempati peringkat ke enam sebagai penyebab kematian terbesar di dunia pada tahun 2016 (Anonim, 2018c). Prevalensi kanker di Indonesia dari tahun 2013 hingga 2018 meningkat sebanyak 0,6% (Anonim, 2018a), atau sebesar 775.120 dengan kasus baru mencapai 348.809 kasus (Anonim, 2018b). Kanker dengan persentase kematian terbesar di Indonesia pada tahun 2019 yaitu kanker paru-paru sebesar 12,6% dari 207.210 kasus. Salah satu penyebab terjadinya kanker

paru-paru terbesar yaitu adanya mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Kanker kolorektal di Indonesia menempati urutan ketiga sebagai penyakit terganas pada tahun 2012. Salah satu penyebab terjadinya kanker kolorektal ini adalah adanya mutasi pada gen *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) (Bavi *et al.*, 2013). Metode pengobatan yang diberikan tergantung pada tipe dan kondisi kanker. Pada beberapa kasus pemberian terapi kombinasi diperlukan, seperti pembedahan dan radioterapi yang cocok untuk kanker lokal dan belum mengalami metastasis (Anonim, 2015a, 2015b; Wijaya dan Muchtaridi, 2017). Pada kanker yang telah menyebar, pengobatan kuratif secara kemoterapi, imunoterapi, dan terapi hormon efektif diberikan (Anonim, 2015b, 2015a).

Namun, metode tersebut menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Radioterapi dapat menyebabkan xerostomia, hiposalivasi, dan *Radiation Induced Heart Disease* (RIHD) (Madan, *et al.* 2015; Surjadi dan Amtha, 2013). Kemoterapi dapat menimbulkan rasa kecemasan berlebihan dan insomnia (Savard, *et al.* 2015; Setiawan, 2015). Imunoterapi yang merupakan salah satu terapi biologis dengan meningkatkan sistem imun tubuh melawan sel kanker dapat menimbulkan kondisi perlawanan pada sel sehat (Anonim, 2019). Terapi hormon secara umum menyebabkan penuaan dini (Hanson and Hurley, 2011). Pada wanita terapi ini dapat menyebabkan perubahan siklus menstruasi (ketika belum menopause), perubahan suasana hati, serta kelelahan (Anonim, 2015b; Khambri, 2015). Sedangkan pada pria menyebabkan tulang lemah, payudara membesar dan lembut (Anonim, 2015b).

Tingginya efek samping yang dapat ditimbulkan dari pengobatan konvensional ini mendorong pasien untuk kembali memanfaatkan bahan-bahan alam sebagai obat komplementer alternatif. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya prevalensi penggunaan pengobatan tradisional, komplementer, dan alternatif sebesar 40% (Horneber *et al.*, 2012). Pasien lebih merasakan manfaat pengobatan herbal dari pada pengobatan medis, tidak membuat lemas, dan lebih kuat secara mental, hingga mampu menyembuhkan efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan konvensional (Radji, dkk. 2010; Yogyanto dan Sulistianingsih, 2017).

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan tahun 2007, Indonesia memiliki 30.000 spesies tanaman dimana 300 spesies telah digunakan sebagai bahan obat tradisional dari 9.600 spesies berkhasiat sebagai tanaman obat. Beberapa tanaman yang dimanfaatkan sebagai antikanker antara lain bawang putih (*Allium sativum*), kunyit (*Curcuma longa* L.), selada (*Lactuca sativa*), dan kulit buah anggur (*Vitis vinifera*) (Ghorbani, *et a.*, 2015; Smoliga, *et al.* 2011; Zafrial dan Amalia, 2018).

Papua memiliki tanaman endemik yaitu tanaman zodia (*Evodia suaveolens*) yang saat ini banyak dibudidayakan sebagai tanaman hias di Jawa dan dimanfaatkan sebagai pengusir nyamuk (Isrianto, 2016; Muhamat, Wahyuni, dkk. 2016; Simaremare, dkk. 2017). Zodia termasuk dalam kelas Magnoliopsida, ordo Sapindales, familia Rutaceae, genus *Evodia*, dan spesies *Evodia suaveolens* atau memiliki nama sinonim *Evodia hortensis* J.Rforst. & G.Forst (Reveal and Chase, 2009). Tanaman ini merupakan perdu memiliki tinggi 0,3 sampai 2 meter dengan daun berwarna hijau kekuningan berbentuk pipih memanjang berukuran 2 sampai 30 cm. Bunga zodia merupakan bunga majemuk berwarna putih kekuningan dan dapat tumbuh hingga 10 cm. Zodia memiliki batang berkayu dengan percabangan monopodial dan berwarna coklat, serta memiliki akar serabut (Isrianto, 2016).

Studi yang dilakukan Sanora dkk (2019) menyebutkan bahwa dalam ekstrak etanol daun zodia terdapat 22 senyawa aktif dan 17 diantaranya teridentifikasi senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai antikanker. Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antikanker adalah D-alpha-tocopherol yang memiliki komposisi sebanyak 7,79% dalam 100% ekstrak etanol daun zodia. Du *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa senyawa evodiamine yang terkandung dalam tanaman genus *Evodia* dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara secara *in vitro* dan menghambat metastasis sel kanker paru-paru secara *in vivo*.

D-alpha-Tocopherol atau dikenal sebagai vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Vitamin E memiliki 8 bentuk isomer, namun alfa-Tocopherol merupakan bentuk utama vitamin E alami dan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Aktivitas antioksidan yang dimiliki D-alpha-Tocopherol bekerja dengan cara kelompok hidroksil bebas pada cincin aromatik menyumbangkan hidrogen ke radikal bebas sehingga membentuk radikal bebas vitamin E yang bersifat lebih stabil (Engin, 2009). Penelitian Basiri *et al* (2014) menyebutkan bahwa alpha-Tocopherol menunjukkan aktivitas antimutagenik yang memperbaiki kerusakan DNA dan menurunkan panjang nukleus dalam sel epitel urin secara *in vivo*.

Pengujian senyawa berpotensi obat menjadi obat meliputi uji pra klinis dan uji klinis (Hairunnisa, 2019; Rahmatini, 2015). Pengujian ini membutuhkan waktu dan biaya yang banyak, sehingga diperlukan prediksi senyawa yang benar-benar memiliki aktivitas sebagai obat agar pengujian berjalan efektif. Salah satu uji yang dapat dilakukan yaitu uji *in silico*. Uji *in silico*

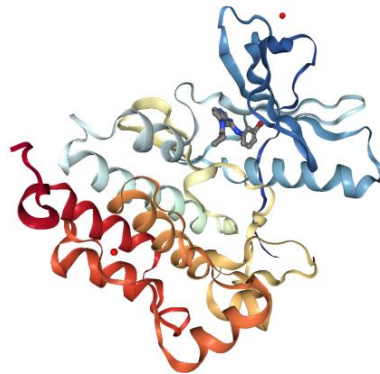
merupakan salah satu kajian yang dapat memprediksi aktivitas senyawa berpotensi obat serta mengeliminasi senyawa lain yang memiliki aktivitas rendah (Saifuddin, dkk., 2014). Melalui kajian ini dapat diketahui aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu, sehingga memangkas waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan (Suhud, 2015). Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas senyawa D-Alpha-Tocopherol sebagai antikanker paru-paru dan kolorektal secara *in silico*.

BAHAN DAN METODE

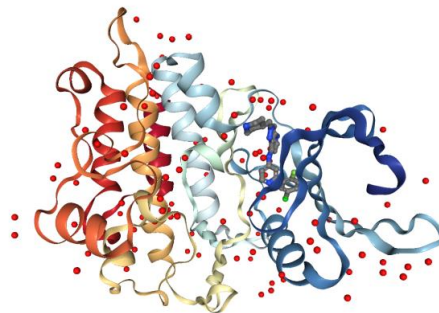
Penelitian ini merupakan penelitian observatif secara *in silico* yang dilakukan di Laboratorium Fisiologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya. Penelitian ini dilakukan pada Bulan Maret hingga Juli 2019.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *hardware* berupa *notebook* dengan spesifikasi minimal dual core processor, 2 GHz, RAM 2 GB, tipe Windows 8 Enterprise-64 bit operating system, software Autodoc, PyRx, Discovery Studio 2016 Client, database Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>), web server Swiss Target Prediction (www.swisstargetprediction.ch).

Bahan yang digunakan yaitu struktur 3 dimensi protein EGFR dengan kode pdb 4LRM dan protein ALK dengan kode pdb 5USQ, serta struktur 2 dimensi senyawa D-alpha-Tocopherol dan evodiamine.



Gambar 1. Struktur 3 dimensi protein EGFR



Gambar 2. Struktur 3 dimensi protein ALK

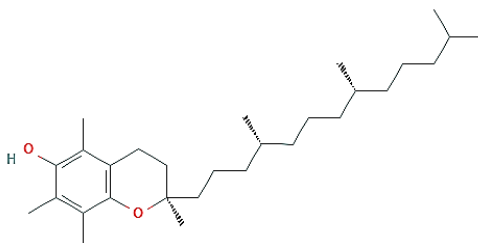
Persiapan protein EGFR dilakukan dengan mengunduh protein kode PDB 4LRM, serta protein ALK dengan kode PDB 5USQ melalui database Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) dan disimpan dalam format *.pdb. Data protein target ditampilkan pada software Autodoc untuk disterilisasi dengan menghilangkan molekul air, menambahkan molekul hidrogen, dan muatan parsial. Penghilangan molekul air dilakukan pada menu edit dan dipilih menu delete water. Penambahan molekul hidrogen dilakukan pada menu edit, hydrogens, dan dipilih menu add. Penambahan muatan parsial dilakukan pada menu edit, charges, dan dipilih menu compute gasteiger.

Protein yang telah melalui tahap sterilisasi dilanjutkan dengan isolasi protein dari ligan asli. Protein EGFR gugus B diisolasi dari 5 gugus yang ada dan ligan YUN B 1101 yang merupakan ligan asli dari protein EGFR gugus B, sedangkan protein ALK diisolasi dari ligan 8LY A 500. Isolasi protein EGFR gugus B dilakukan dengan menandai ligan YUN B 1101 dan gugus selain B untuk dihapus melalui menu edit, delete, dan dipilih menu delete selected atoms. Kemudian dilakukan grid agar protein target tetap pada tempatnya. Grid dilakukan melalui menu grid, macromolecule, choose, dan

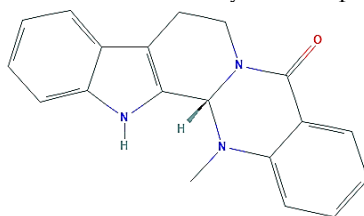
dipilih protein yang telah diinput. Isolasi protein ALK dilakukan dengan menandai ligan 8LY A 500 untuk dihapus dan grid. Hasil isolasi protein disimpan dalam format *.pdb dan .pdbqt.

Isolasi juga dilakukan pada ligan asli protein, yaitu ligan YUN B 1101 dan 8LY A 500. Isolasi dilakukan dengan cara menampilkan protein steril pada *software* Autodoc dan menandai gugus selain ligan YUN B 1101 pada protein EGFR dan menandai selain gugus 8LY A 500 pada protein ALK untuk dihapus melalui menu edit, delete, dan dipilih menu delete selected atoms. Pada isolasi ligan tidak dilakukan grid agar ligan dapat bergerak mencari posisi pengikatan yang tepat pada protein target. Hasil isolasi ligan disimpan dalam format *.pdb.

Persiapan senyawa ligan D-alpha-Tocopherol dan evodiamine dilakukan dengan mengunduh senyawa ligan dalam bentuk 2 dimensi melalui database pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan disimpan dalam format *.sdf. Data senyawa D-alpha-Tocopherol dan evodiamine masing-masing ditampilkan melalui *software* PyRx pada menu open babel. Ketika senyawa telah berhasil di-input kemudian ditekan klik kanan pada mouse dan dipilih menu *minimize all* untuk diminimasi. Data minimasi disimpan dalam format *.pdb.



Gambar 3. Struktur 2 dimensi senyawa D-alpha-Tocopherol



Gambar 4. Struktur 2 dimensi senyawa Evodiamine

Docking antara protein dengan ligan dan senyawa ligan dilakukan bersama-sama menggunakan *software* PyRx. *Docking* dilakukan dengan cara membuka *software* PyRx terlebih dahulu, kemudian dipilih menu start pada pojok kanan bawah untuk memasukkan data protein dan ligan yang akan didocking. Data ligan dimasukkan melalui menu ligands sedangkan data protein target dimasukkan melalui menu macromolecules. Ligan dan protein yang akan didocking dipilih dengan cara ditandai hingga muncul gambaran struktur ligan dan protein pada menu view. Kemudian dipilih menu forward yang ada pada tampilan pojok kanan bawah, untuk menentukan lokasi yang akan dijadikan sebagai pengikatan ligan dengan protein. Penentuan lokasi ini didasarkan pada posisi ligan asli pada protein yaitu posisi ligan YUN B 1101 dan 8LY A 500. Pada *docking* ini posisi ligan YUN B 1101 yaitu dimensi X: 8,8293 Å; Y: 10,2014 Å; Z: 8,6854 Å, sedangkan posisi ligan 8LY A 500 yaitu pada dimensi X: 15,3055 Å; Y: 9,1143 Å; Z: 7,8916 Å. *Docking* dimulai dengan dipilih menu run vina yang terletak pada bawah tampilan. Hasil *docking* disimpan dalam dua bentuk yaitu format *.csv untuk melihat nilai *binding affinity* dan RMSD serta format *.pdb untuk dapat melihat visualisasi *docking* antara protein dengan ligan, meliputi jenis ikatan yang terbentuk dan asam amino yang menjadi lokasi pengikatan.

Visualisasi dilakukan menggunakan *software* Discovery Studio 2016 Client dengan cara memasukkan data protein target dalam format *.pdb dan hasil *docking* dalam format *.pdb. Visualisasi akan menunjukkan jenis interaksi ikatan yang terbentuk dan asam amino yang menjadi lokasi pengikatan. Hasil visualisasi disimpan dalam format *.jpg.

Teknik pengumpulan data pada penelitian ini berupa uji *in silico* dengan *docking* dan visualisasinya antara senyawa dengan protein target untuk mengetahui nilai *binding affinity*, *Root Mean Square Deviation* (RMSD), jenis ikatan antara senyawa dengan reseptor pada protein, dan asam amino yang menjadi lokasi pengikatan senyawa.

Analisis hasil uji *in silico* dilakukan secara deskriptif kualitatif dengan membandingkan nilai *binding affinity*, *Root Mean Square Deviation* (RMSD), jenis ikatan antara senyawa dengan reseptor pada protein, dan asam amino yang menjadi lokasi pengikatan senyawa.

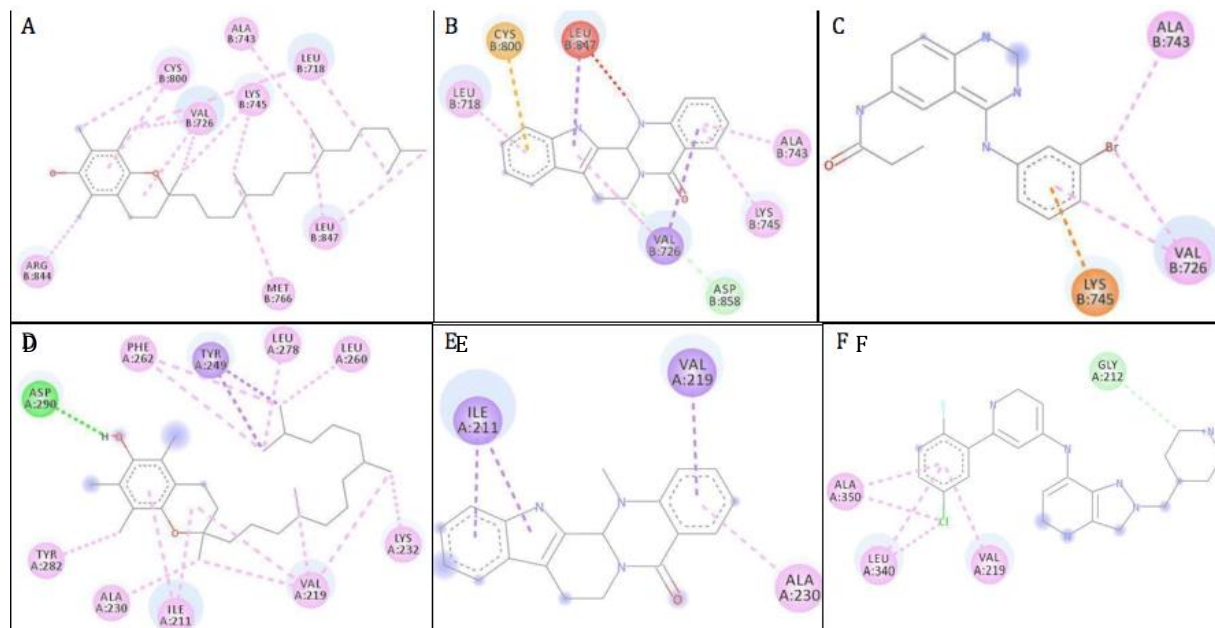
HASIL

Docking yang dilakukan antara senyawa D-alpha-Tocopherol, evodiamine, dan ligan YUN B 1101 dengan protein EGFR dan ALK, menunjukkan nilai *binding affinity* dan RMSD (Tabel 1). Visualisasi 2 dimensi hasil *docking* menunjukkan asam amino yang menjadi lokasi pengikatan (Gambar 1) serta jenis ikatannya (tabel 1) antara protein ALK dengan ligan dan senyawa ligan.

Tabel 1. Hasil *Docking* Protein EGFR dengan Ligan dan Senyawa Ligan

Protein	Ligan	<i>Binding Affinity</i> (KJ/mol)	RMSD (Å)	Jenis Ikatan	Asam Amino
EGFR	D-alpha-Tocopherol	-4,6	1,760	Hidrofobik	CysB:800, ValB:726, LysB:745, AlaB:763, LeuB:718, LeuB:847, MetB:766, Arg:B844
	Evodiamine	-7,0	1,426	Hidrogen	AspB:858
				Hidrofobik	LeuB:718, LeuB:847, AlaB:743, LysB:745, AspB:858
ALK	YUN B 1101	-7,3	2,707	Hidrofobik	AlaB:743, ValB:726, LysB:745
	D-alpha-Tocopherol	-7,6	2,176	Elektrostatik	LysB:745
				Hidrogen	AspA:290
ALK	Evodiamine	-6,5	2,494	Hidrofobik	PheA:262, TyrA:249, LeuA:278, LeuA:260, LysA:232, ValA:219, IleA:211, AlaA:230, TyrA:282
	8LY A 500	-9,6	2,935	Hidrogen	GlyA:L212
				Hidrofobik	ValA:219, LeuA:340, AlaA:350

Keterangan : EGFR = *Epidermal Growth Factor Receptor*; ALK = *Anaplastic Lymphoma Kinase*; RMSD = *Root Mean Square Deviation*



Gambar 5. Visualisasi Hasil *Docking* EGFR dengan D-alpha-Tocopherol (A), evodiamine (B), YUN B 1101 (C) dan ALK dengan D-alpha-Tocopherol (D), evodiamine (E), 8LY A 500 (F)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil *docking* dapat diketahui bahwa senyawa D-alpha-Tocopherol memiliki nilai *binding affinity* dan RMSD yang berbeda ketika berikatan dengan protein EGFR dan ALK. Ikatan senyawa ligan D-alpha-Tocopherol dengan protein EGFR menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -4,6 KJ/mol dan nilai RMSD sebesar 1,760 Å. Senyawa evodiamine berikatan dengan protein EGFR dengan nilai *binding affinity* sebesar -7,0 KJ/mol dan nilai RMSD sebesar 1,426 Å, sedangkan ligan YUN B 1101 memiliki nilai *binding affinity* sebesar -7,3 KJ/mol dan nilai RMSD sebesar 2,707 Å. *Binding affinity* merupakan nilai yang menyatakan kekuatan ikatan antara protein dengan ligan.

Ketika semakin negatif nilai binding affinity semakin stabil ikatan yang terbentuk (Purnomo, 2011). RMSD merupakan nilai yang menunjukkan kesesuaian lokasi ligan baru dengan ligan asli (Puspaningtyas, 2013). Nilai RMSD dikatakan valid jika $< 2,0 \text{ \AA}$ dan semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan baru semakin mendekati konformasi ligan asli (Suvannang, *et al.*, 2011).

Bioaktivitas senyawa ligan D-alpha-Tocopherol pada protein EGFR dilihat dari hasil visualisasi interaksi senyawa dengan asam amino dan jenis interaksi ikatannya. D-alpha-Tocopherol berinteraksi dengan protein EGFR berupa ikatan hidrofobik melalui asam amino sistein, valin, lisin, alanin, leusin, metionin, dan arginin. Hal ini berbeda dengan bioaktivitas senyawa ligan evodiamine yang berikatan melalui ikatan hidrogen dengan asam amino asp dan berikatan melalui ikatan hidrofobik dengan asam amino leusin, sistein, alanin, serta lisin. Sedangkan ligan YUN B 1101 memiliki bioaktivitas dengan asam amino alanin, valin, dan lisin melalui ikatan hidrofobik.

Hasil docking senyawa D-alpha-Tocopherol pada protein ALK menunjukkan nilai binding affinity sebesar $-7,6 \text{ KJ/mol}$ dan nilai RMSD sebesar $2,167 \text{ \AA}$. Senyawa evodiamine berikatan dengan protein ALK dengan nilai binding affinity sebesar $-6,5 \text{ KJ/mol}$ dan nilai RMSD sebesar $2,494 \text{ \AA}$, sedangkan ligan 8LY A 500 memiliki nilai binding affinity sebesar $-9,6 \text{ KJ/mol}$ dan nilai RMSD sebesar $2,935 \text{ \AA}$. Bioaktivitas senyawa ligan D-alpha-Tocopherol pada protein ALK dilihat dari hasil visualisasi interaksi senyawa dengan asam amino dan jenis interaksi ikatannya. D-alpha-Tocopherol berinteraksi dengan protein ALK berupa ikatan hidrogen melalui asam amino asp serta ikatan hidrofobik melalui asam amino fenilalanin, tirosin, leusin, lisin, valin, ile, dan alanin. Hal ini berbeda dengan bioaktivitas senyawa ligan evodiamine yang berikatan melalui ikatan hidrofobik dengan asam amino ile, valin, dan alanin. Sedangkan ligan 8LY A 500 memiliki bioaktivitas melalui ikatan hidrogen dengan asam amino glisin serta ikatan hidrofobik dengan asam amino valin, leusin, dan alanin.

Ditinjau dari nilai binding affinity dan RMSD yang terbentuk, D-alpha-Tocopherol berikatan dengan protein EGFR pada tempat yang tepat namun dengan kekuatan ikatan yang lebih lemah dari pada senyawa evodiamin dan ligan YUN B 1101. Hal tersebut juga terdapat pada ikatan antara senyawa D-alpha-Tocopherol dengan protein ALK yang berikatan dengan posisi yang lebih tepat daripada ligan 8LY A 500 namun kekuatannya lebih lemah. Nilai tersebut menunjukkan bahwa D-alpha-Tocopherol dapat menggantikan YUN B 1101 dan 8LY A 500 yang merupakan ligan asli dan memiliki potensi sebagai antikanker paru-paru dan kolorektal namun kurang efektif.

Kurangnya efektivitas senyawa D-alpha-Tocopherol dihubungkan dengan fungsinya sebagai antioksidan. D-alpha-Tocopherol merupakan salah satu bentuk utama tocopherol (vitamin E) yang (Held, 2015; Werdhasari, 2014). Namun, penggunaan antioksidan yang kuat ini justru memperparah kondisi kanker. Pada sel normal, mitokondria menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) sebagai produk samping dalam pembentukan energi melalui fosforilasi oksidatif (OXPHOS). ROS merupakan molekul radikal bebas yang reaktif, tidak stabil, dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul di sekitarnya untuk menstabilkan diri. Secara biologis, ROS dapat dinetralisir oleh tubuh dengan antioksidan endogen. Ketika terjadi peningkatan ROS sehingga terjadi stres oksidatif maka tubuh akan menetralkannya dengan memproduksi enzim katalase (CAT), glutathione peroksidase (GPx), dan superoksida dismutase (SOD) (Fauziyah dan Dwijananti, 2013; Werdhasari, 2014).

Pada sel kanker, metabolisme energi dan translasi protein bekerja menyimpang, sehingga kondisi lingkungan mikro menghasilkan tingkat ROS tinggi yang tinggi. Kondisi ini sangat merugikan sel kanker karena dapat memicu kematian sel (Liou and Storz, 2010). Sel kanker tidak memiliki DNA mitokondria yang berfungsi mensintesis ATP dan transpor elektron secara normal, sehingga sel kanker memperoleh ATP melalui glikolisis. Enzim superoksida dismutase (SOD) mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 diubah menjadi air oleh enzim katalase, glutathione peroksidase (GP), atau peroxiredoxin (PRX) (Barzilai *et al.*, 2002). Reaksi yang dikatalisis oleh PRX atau GP membutuhkan protein dithiol seluler lainnya seperti thioredoxin (TRX) atau reduksi glutathione (GSH) yang disimpan dalam bentuk tereduksi melalui reduksi NADPH. Sebagian besar NADPH atau NADP diproduksi melalui jalur pentosa fosfat (PPP), jalur metabolisme bercabang yang berasal dari jalur glikolitik. Akibatnya, enzim antioksidan berdampak baik pada proliferasi sel primer dan abadi karena mereka harus menangkal efek ROS (Barzilai *et al.*, 2002).

Studi pada sel fibroblas embrionik mencit tentang hubungan jalur glikolisis dengan penundaan penuaan sel dimodulasi oleh enzim glikolitik fosfogliserasis mutase (PGM) yang mengubah 3-phosphoglycerate menjadi 2-phosphoglycerate selama glikolisis. Enzim glikolitik lain, glukofosfat isomerase (GPI), juga berperan dalam penundaan penuaan sel. Ekspresi ektopik PGM dan GPI dapat

meningkatkan aktivitas glikolisis, mengurangi kerusakan oksidatif, dan memperpanjang usia MEF primer (Kondoh *et al.*, 2007). Penggunaan jalur glikolisis juga bertujuan untuk mengurangi stres oksidatif, dengan cara memanfaatkan antioksidan melalui glutathion dan piruvat yang dapat dikarboksilatkan secara non enzim dengan pengurangan hidrogen peroksida (Kondoh *et al.*, 2007; Sattler and Mueller-Klieser, 2009). Sel yang mengalami gangguan dalam produksi ATP ini menunjukkan ketergantungan pada glikolisis, peningkatan NADH, dan pengaktifan Akt yang menyebabkan sel menjadi resisten terhadap obat-obatan (Pelicano *et al.*, 2004).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa D-alpha-Tocopherol tidak efektif digunakan sebagai calon obat antikanker paru-paru dan kolorektal. Nilai *binding affinity* dan RMSD yang kecil menunjukkan tidak efektifnya senyawa sebagai calon obat kanker. Bioaktivitas yang terbentuk antara senyawa dengan protein menunjukkan bahwa D-alpha-Tocopherol yang memiliki aktivitas antioksidan memberikan lingkungan yang mendukung untuk kehidupan sel kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2015a. Chemotherapy To Treat Cancer. Retrieved November 30, 2019, from National Institute of Health website: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
- Anonim, 2015b. Hormone Therapy to Treat Cancer. Retrieved November 30, 2019, from National Institute of Health website: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>
- Anonim, 2015c. Surgery To Treat Cancer. Retrieved November 30, 2019, from National Institute of Health website: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
- Anonim, 2015d. Types of Cancer Treatment. Retrieved November 27, 2019, from National Institute of Health website: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
- Anonim, 2018a. Hasil Utama Riskesdas 2018. In *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. <https://doi.org/10.1007/978-979-61-0000-0-1> Desember 2013
- Anonim, 2018b. *Latest global cancer data : Cancer*.
- Anonim, 2018c. The Top 10 Causes of Death. Retrieved June 14, 2019, from World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Anonim, 2019. Immunotherapy To Treat Cancer. Retrieved November 30, 2019, from National Institute of Health website: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- Basiri MR., Rezazadeh H, Asvadi-Kermani I, Davoodi A, Eghbal MA, Golchin M. and Sarmad M, 2014. Antimutagenic effects of vitamin e on oncology and non oncology hospital nurses by comet assay. *Drug Research Vol. 64 (7): 337-342*. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361163>.
- Bavi P, Jehan Z, Bu R, Prabhakaran S, Al-Sanea N, Al-Dayel F, Al-Kuraya KS, 2013. ALK Gene Amplification is Associated with Poor Prognosis in Colorectal Carcinoma. *British Journal of Cancer Vol. 109 (10): 2735-2743*. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.641>.
- Du J, Wang XF, Zhou QM, Zhang TL, Lu Y., Zhang H. and Su SB, 2013. Evodiamine induces apoptosis and inhibits metastasis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Oncology Reports Vol. 30 (2): 685-694*. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2498>.
- Engin KN, 2009. Alpha-Tocopherol: Looking Beyond an Antioxidant. *Molecular Vision Vol. 15(April), 855-860*.
- Fauziyah A and Dwijananti P, 2013. Pengaruh Radiasi Sinar X Terhadap Motilitas Sperma Pada Tikus Mencit (Mus mucus). *Jurnal Pendidikan Fisika Indonesia Vol. 9 (2): 93-98*.
- Ghorbani A, Sadeghnia HR. and Asadpour E, 2015. Mechanism of Protective Effect of Lettuce Against Glucose/Serum Deprivation-Induced Neurotoxicity. *Nutritional Neuroscience Vol. 18 (3): 103-109*. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000107>.
- Hairunnisa H, 2019. Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Majalah Farmasetika Vol. 4 (1): 16*. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i1.22517>.
- Hanson ED and Hurley BF, 2011. Intervening on The Side Effects of Hormone-Dependent Cancer Treatment: The Role of Strength Training. *Journal of Aging Research, 2011, 1-8*. <https://doi.org/10.4061/2011/903291>.
- Held P, 2015. An Introduction to Reactive Oxygen Species Measurement of ROS in Yeast Cells. *BioTek Instruments 1-21*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E and Zwahlen M, 2012. How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis. *Integrative Cancer Therapies Vol. 11 (3): 187-203*. <https://doi.org/10.1177/1534735411423920>.
- Isrianto PL, 2016. Bisnis Usaha Perbanyak Tanaman Zodia (Evodia suaveolens) Sebagai Tanaman Pengusir Nyamuk di Kota Surabaya. *Inovasi Vol. XVIII (2), 102-109*.
- Khambri D, 2015. Peran terapi hormonal pada kanker payudara. *Majalah Kedokteran Andalas Vol. 38: 64-73*.
- Kondoh H, Lleonart ME, Bernard D and Gil J, 2007. Protection from Oxidative Stress by Enhanced Glycolysis; a Possible Mechanism of Cellular Immortalization. *Histology and Histopathology Vol. 22(1-3): 85-90*. <https://doi.org/10.14670/HH-22.85>

- Liou GY and Storz P, 2010. Reactive Oxygen Species in Cancer. *Free Radical Research Vol. 44 (5): 479-496.* <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>.
- Madan R, Benson R, Sharma DN, Julka PK and Rath GK, 2015. Radiation Induced Heart Disease: Pathogenesis, Management and Review Literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute Vol. 27 (4): 187-193.* <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.07.005>.
- Muhamat, Wahyuni, T., Rusmiati and Jumar, 2016. Daya Proteksi Minyak Atsiri Zodia (*Euvodia suaveolens*) dalam Bentuk Spray terhadap Tempat Hinggap Nyamuk *Aedes aegypti* L. dan *Culex quinquefasciatus*. *Prosiding Seminar Nasional Lahan Basah (1): 278-282.* Banjarbaru.
- Pelicano H, Carney D and Huang P, 2004. ROS Stress in Cancer Cells and Therapeutic Implications. *Drug Resistance Updates Vol. 7 (2): 97-110.* <https://doi.org/10.1016/j.drug.2004.01.004>.
- Purnomo H, 2011. *Kimia Komputasi : Molecular Docking Plants Penambatan Molekul Plants [Protein-Ligand-Ant-System] ("Ilmu Semut")* (I; Dimaswids, Ed.). Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Radji M, Aldrat, H. Harahap Y and Irawan C, 2010. Pengobatan Obat Herbal Pada Pasien Kanker Serviks. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 8 (1): 33-39.*
- Rahmatini R, 2015. Evaluasi Khasiat Dan Keamanan Obat (Uji Klinik). *Majalah Kedokteran Andalas Vol. 34 (1), 31.* <https://doi.org/10.22338/mka.v34.i1.p31-38.2010>.
- Reveal JL and Chase MW, 2009. An Update of the Angiosperm Phylogeny Group Classification for the Orders and Families of Flowering Plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society 161: 105-121.* <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.19.1.4>
- Saifuddin A, Siswando and Prajogo EWB, 2014. Studi In Silico Gendarusin A, B, C, D, dan E untuk Prediksi Absorpsi dan Aktivitas terhadap Hialuronidase (*Ec 3.2.1.35*). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 2 (1): 42-47.*
- Sanora GD, Mastura EY, Handoyo MOM and Purnama ER, 2019. Identification of Anticancer Active Compound from GC-MS Test Results of Zodia Leaves (*Evodia suaveolens*) Ethanol Extract. *Jurnal Biota. 5 (2): 89-95.*
- Sattler UGA and Mueller-Klieser W, 2009. The anti-oxidant capacity of tumour glycolysis. *International Journal of Radiation Biology Vol. 85 (11): 963-971.* <https://doi.org/10.3109/09553000903258889>.
- Savard J, Ivers H., Savard MH and Morin CM, 2015. Cancer Treatments and Their Side Effects are Associated with Aggravation of Insomnia: Results of a Longitudinal Study. *Cancer Vol. 121 (10): 1703-1711.* <https://doi.org/10.1002/cncr.29244>
- Setiawan SD, 2015. The Effect of Chemotherapy in Cancer Patient to Anxiety. *Jurnal Majority 4 (4): 94-99.*
- Simaremare ES, Sinaga DI and Agustini V, 2017. Sabun Zodia Sebagai Repellent Terhadap Nyamuk *Aedes aegypti*. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia Vol. 3 (1): 11-16.*
- Smoliga JM., Baur JA and Hausenblas HA, 2011. Resveratrol and Health - A Comprehensive Review of Human Clinical Trials. *Molecular Nutrition and Food Research Vol. 55 (8), 1129-1141.* <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100143>.
- Suhud F, 2015. Uji Aktivitas In-silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferasi. *Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 7 (4): 242-251.*
- Surjadi N and Amtha R, 2013. Radiotherapy Reduced Salivary Flow Rate and Might Induced *C. albicans* Infection. *Journal of Dentistry Indonesia Vol. 19 (1): 1-6.* <https://doi.org/10.14693/jdi.v19i1.124>.
- Suvannang N, Nantasenamat C, Isarankura-Na-Ayudhya C and Prachayasittikul V, 2011. Molecular docking of aromatase inhibitors. *Molecules Vol. 16 (5), 3597-3617.* <https://doi.org/10.3390/molecules16053597>.
- Werdhasari A, 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Indonesian Journal of Biotechnology Medicine Vol. 3(2): 59-68.* <https://doi.org/10.22435/jbmi.v3i2.4203.59-68>.
- Wijaya CA dan Muchtaridi M, 2017. Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi. *Farmaka Vol 15: 53-68.* <https://doi.org/https://doi.org/10.24198/jf.v15i1.12285.g5670>.
- Yogiyanto dan Sulistianingsih, 2017. Obat Herbal Untuk Penanganan Kemoterapi Dan Efek Samping. *Farmaka Vol. 15 (4): 41-48.*
- Zafrial RM dan Amalia R, 2018. Artikel Tinjauan: Anti Kanker dari Tanaman Herbal. *Jurnal Ilmiah Farmasi Indonesia Vol. 16 (1): 15-23.*

Published: 31 Mei 2020

Authors:

Elly Yana Mastura, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt. 2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: ellyanamastura31@gmail.com
 Mahanani Tri Asri, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt. 2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: mahananiasri@unesa.ac.id
 Erlis Rakhmad Purnama, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt. 2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: erlixpurnama@unesa.ac.id

How to cite this article:

Mastura EY, Asri MT, Purnama ER, 2020. Biokomputasi Aktivitas Senyawa D-alpha-Tocopherol dari Ekstrak Daun Zodia (*Evodia suaveolens*) sebagai Antikanker secara In Silico. *LenteraBio; 9(2): 129-136*