

# STUDI FARMAKOFOR DAN DOCKING MOLEKUL RESEPTOR $\sigma_2$ SEBAGAI TARGET PENGOBATAN KANKER PAYUDARA

Nursalam Hamzah, Haeria, Kamsia Dg Paewa

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

## ABSTRACT

The  $\sigma_2$  receptor is an important target for the development of molecules in oncology because of its density (density) is ten-fold in proliferating tumor cells compared with tumor cells silence/benign (quiescent tumor cells) and also because of the observation that the  $\sigma_2$  receptor agonists are able to kill tumor cells through the mechanism of apoptosis and non-apoptotic. The purpose of this study is the Find features farmakofor compounds responsible for the activity and selectivity of  $\sigma_2$  receptor agonist. The procedure begins with the determination of farmakofor using MOE, 2009 to obtain the interaction between ligand and amino acids. Then performed molecular docking. Molecular docking also use MOE 2009 using thousands of compounds in a database downloaded from zinc. Results indicate amino acids that are important in the interaction with the ligand in the protein code is Gln725 and Asn719 (polar amino acids), and Arg766 (basic amino acids). The query farmakofor that play a role in the interaction of ligand-receptor features a group of donor and proton acceptor (F1: Don & Acc), group proton acceptor (F2: Acc), group proton donor (F3: Don) and the aromatic group (F4: Aro). The compounds that have potential as  $\sigma_2$  agonist activity based on the results of the virtual screening contained 10 compounds with  $\Delta G = -19.6319$  kkal/mol,  $-20.9598$  kkal/mol,  $-19.2058$  kkal/mol,  $-17.4499$  kkal/mol,  $-22.4364$  kkal/mol,  $-18.0056$  kkal/mol,  $-5.5653$  kkal/mol,  $-9.5687$  kkal/mol, and  $-9.8045$  kkal/mol.

**Kata Kunci:** The  $\sigma_2$  Receptor, MOE, Query Farmakofor, Docking Molecular

## PENDAHULUAN

Kanker atau neoplasma merupakan suatu penyakit akibat adanya pertumbuhan yang abnormal dari sel-sel jaringan tubuh yang dapat mengakibatkan invasi ke jaringan-jaringan normal. Kanker dapat menyebar pada bagian tubuh tertentu seperti payudara (Anonim, 2011 : 1).

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering terjadi pada wanita dan menyerang sekitar satu dari sepuluh wanita di seluruh dunia. The US Centre for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan bahwa pada akhir 2004, sejumlah 215.990 wanita di Amerika Serikat didiagnosis sebagai kasus baru

kanker payudara, dan 40.580 wanita di Amerika meninggal karena penyakit ini pada akhir tahun. Di Amerika Serikat, pada tahun 2013, diperkirakan bahwa 39.620 wanita dan 410 laki-laki akan meninggal karena kanker payudara (Department of Defense Breast Cancer, 2013: 1).

Penatalaksanaan kanker payudara dilakukan dengan serangkaian pengobatan meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi hormon, terapi radiasi dan yang terbaru adalah terapi imunologi (antibodi) (Hipkins et al. 2004: 580)

Reseptor  $\sigma_2$  merupakan target penting bagi pengembangan molekul dalam onkologi karena kemampuannya yang sepuluh kali lipat dalam perkembangbiakan sel tumor yang dibandingkan dengan sel tumor jinak dan juga karena pengamatan bahwa agonis reseptor  $\sigma_2$  mampu membunuh sel-sel tumor melalui mekanisme apoptosis dan non-apoptosis (Robert et al. 2013: 7137). Adapun protein- protein untuk  $\sigma_2$  : 1A28, 1E3K, 1SQN, 1SR7, 2W8Y, 3D90, 3ZR7, 4APU, 1ZUC, 2OVH, 2OVM, 3ZRA, 3ZRB, dan 4A2J.

Salah satu metode pengembangan obat paling mutakhir berdasarkan pendekatan komputasi (in silico). Metode kimia komputasi telah dikembangkan dan banyak digunakan untuk pengembangan hipotesis farmakologi dan pengujian (Ekins et. al 2007: 21). Metode kimia

komputasi memberikan hasil pengujian yang jauh lebih memadai dari prediksi teoritis, mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman (Rode et al. 2007: 118).

Pada penelitian ini, dilakukan pencarian senyawa-senyawa yang berpotensi menjadi agonis reseptor  $\sigma_2$  menggunakan PLIF dan searching farmakofor. Fitur farmakofor yang diperoleh nantinya dapat digunakan untuk penapisan virtual (virtual screening).

Tujuan penelitian ini adalah Menemukan fitur-fitur farmakofor senyawa-senyawa agonis yang bertanggung jawab atas aktivitas dan selektivitas agonis reseptor  $\sigma_2$  dan Memperoleh kandidat senyawa agonis reseptor  $\sigma_2$  dengan cara docking molekul menggunakan ligan dari zinc database sebagai tahap awal dari rangkaian proses pencarian obat antikanker payudara

## **METODE PENELITIAN**

### **a. Penentuan Sidik Jari Interaksi Ligan Protein (Protein-Ligand Interaction Fingerprint/PLIF)**

Sidik jari interaksi ligan protein dibuat dengan menggunakan 14 struktur protein yang diunduh dari situs RSCB PDB (Protein Data Bank). Seluruh struktur dibuka pada jendela MOE, kemudian disimpan sebagai database. Dilakukan analisis PLIF dengan urutan perintah DBV | Compute | PLIF | Generate

## **b. Penentuan Fitur Farmakofor dan Virtual Skrining**

Buka semua kode protein pada jendela MOE, di superpose lalu di hide all kemudian show ligand. Selection receptor dan solvent, edit kemudian delete. Dipisahkan senyawa berdasarkan aktivitasnya. Kemudian senyawa di alignment dengan cara compute >> simulation >> flexible alignment. Dilakukan flexible alignment agar senyawa dapat tertumpuk lebih rapi. Lalu Pharmacophore query editor akan terlihat fitur-fitur senyawa. Dcocokkan fitur farmakofor pada senyawa tersebut dengan kode yang di download pada rcsb.

## **c. Docking Molekul**

### *Preparasi Ligan*

Ligan di download pada zinc database. Struktur kemudian disimpan dalam database \*.mdb. File dibuka pada Jendela MOE. Struktur diprotonisasi untuk menambahkan hidrogen dan muatan parsial, dengan Protonate 3D (urutan perintah MOE >> Compute >> Protonate 3D). File kemudian disimpan dalam database (\*.mdb).

### *Preparasi Protein*

Reseptor diunduh dari situs RSCB.PDB dengan kode 1A28 dalam format \*.pdb/ent. Kemudian molekul air dihapus dari struktur. Selanjutnya protein diprotonisasi dengan langkah yang sama pada preparasi ligan. Untuk memastikan telah dilakukan protonasi, dilakukan pengecekan hingga dipastikan tiap atom

pada molekul memiliki muatan yang sesuai.

### *Simulasi Docking*

Ligan dan reseptor yang telah diprotonisasi dibuka dalam Jendela MOE. Panel Simulasi docking dibuka dengan urutan perintah MOE >> Compute >> Simulations >> Dock. Receptor pada panel Dock diatur Receptor+Solvent, Site diatur Ligand Atoms. Ligand diatur MDB File (atau Selected Atoms jika Ligan terbuka pada Jendela MOE dan di-select).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **a. Penentuan Sidik Jari Interaksi Ligan Protein (Protein-Ligand Interaction Fingerprint/PLIF)**

Dengan menggunakan 14 struktur kompleks ligan-protein tersebut di atas, dapat dibuat sidik jari interaksi ligan-protein dengan membandingkan cara pengikatan masing-masing ligan terhadap residu asam amino di sisi pengikatan protein. Terlihat bahwa Asn719, Gln725, dan Arg766 dengan kode sidik jari (DAoO) penting dalam pengikatan dengan reseptor. Kode itu sendiri berarti :

D : donor ikatan hidrogen rantai samping protein

A : akseptor ikatan hidrogen rantai samping protein

d : donor ikatan hidrogen backbone protein

O : ikatan hidrogen pelarut

### **b. Penyusunan Query Farmakofor Ligan**

Asam amino yang penting dalam interaksi dengan ligan pada kode protein adalah Gln725 dan Asn719 (asam amino polar), Phe794 (asam amino non polar), Arg766 (asam amino basa), Glu723 (asam amino asam), dan Cys891 (asam amino polar). Ikatan hidrogen pada ligan berinteraksi dengan Gln725 dan Arg766. Jarak antara ikatan hidrogen (F2:Acc) dan inti siklik (F4:Aro) adalah 11,08 Å. Jarak antara ikatan hidrogen (F2:Acc) dan gugus proton (F3:Don) adalah 9,99 Å. Jarak antara ikatan hidrogen (F2:Acc) dan F1:Don&Acc adalah 10,36 Å. Gugus proton (F3:Don) dan F1:Don&Acc adalah 8,94 Å. Gugus polar berperan dalam menduduki sisi katalitik enzim sehingga menghalangi ATP untuk diubah menjadi ADP sehingga penerusan sinyal terhenti, sedangkan gugus aromatik (F4:Aro), gugus pendonor proton (F3:Don) dan gugus penarik proton (F2:Acc) akan menduduki sisi pengikatan adenosin..

### **c. Docking Molekul**

Metode yang digunakan dalam mempelajari interaksi tersebut yakni *molecular docking*. Docking merupakan suatu perlakuan dimana suatu senyawa lainnya dan pada saat yang bersamaan dilakukan perhitungan energi interaksi dari beberapa orientasi yang sama dari keduanya. Suatu prosedur docking digunakan sebagai acuan untuk menentukan orientasi yang baik dari senyawa terhadap senyawa lainnya yang bersifat relatif.

Interaksi yang terjadi antara senyawa-senyawa antikanker dengan enzim  $\sigma 2$  ditandai dengan docking score dan interaksi pose ikatan. Dalam hal ini diambil parameter hasil pengikatan energi Gibbs ( $\Delta G$ ) sebagai acuan, dan docking score hanyalah digunakan sebagai parameter untuk menilai pose pada konformasi yang memiliki nilai energi Gibbs yang terbaik. Dalam hal ini diambil nilai terendah yaitu 10 senyawa dengan nilai energi gibs ( $\Delta G = -19.6319$  kkal/mo,  $-20.9598$  kkal/mol,  $-19.2058$  kkal/mol,  $-17.4499$  kkal/mol,  $-22.4364$  kkal/mol,  $-18.0056$  kkal/mol,  $-5.5653$  kkal/mol,  $-9.5687$  kkal/mol, dan  $-9.8045$  kkal/mol).

## **KESIMPULAN**

Asam amino yang penting dalam interaksi reseptor dengan beberapa senyawa antikanker payudara adalah Gln725 dan Asn719 (asam amino polar), dan Arg766 (asam amino basa). Adapun query farmakofor yang berperan dalam interaksi ligan-reseptor memiliki fitur gugus donor dan akseptor proton (F1:Don&Acc), gugus akseptor proton (F2:Acc), gugus donor proton (F3:Don) dan gugus aromatik (F4:Aro).

Senyawa-senyawa yang memiliki potensi sebagai aktivitas agonis  $\sigma 2$  berdasarkan hasil dari virtual screening terdapat 10 senyawa

## KEPUSTAKAAN

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2013.

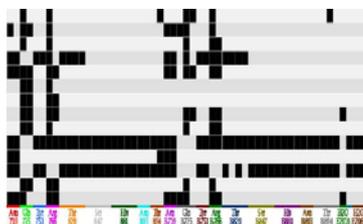
Ekins S; Mestres J; Testa B. "In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond". British Journal of Pharmacology 152, no. 1 (2007): h. 21–37

Hipkins, J.; Whitworth, M.; Tarrier N.; Jayson, G. "Social support, anxiety, and depression after chemotherapy for ovarian cancer". A prospective study. British Journal of Health Psychology 9, no. 4 (2004): h. 569-581

Mach, Robert H.; Zeng, Chenbo; Hawkins, William G. "The  $\sigma_2$  Receptor: A Novel Protein for the Imaging and Treatment of Cancer". Journal of Medicinal Chemistry 56, no. 16 (2013): h. 7137–7160.

Manly, C. J., Louise-May, S., and Hammer, J.D. "The Impact of Informatics and Computational Chemistry on Synthesis and Screening". Drug Discovery, no. 6(2001): h.1101-1110.

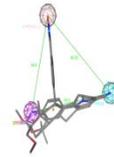
## LAMPIRAN



Gambar 1: Hasil PLIF



Gambar 2: Jarak Fitur Farmakofor Agonis

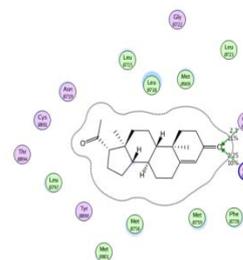


Gambar 3: Jarak Fitur Farmakofor Antagonis



rmsd: -25.7320  
S: 0.9032

Gambar 4: Posisi ligan asli protein 1A28



Gambar 5: Interaksi ligan asli dengan residu asam amino

Tabel II.2 Hasil docking senyawa taman obat dengan protein 1A28

Senyawa	Entry	Docking (kcal/mol)		Jumlah Ikatan	Jarak Ikatan (Å)	Residu Asam Amino yang Terkait	Gugus yang Berikatan
		Score (S)	rmsd_refine				
Ligan Asli		-25.7320	0.9032	Hidrogen	2	2.3 2.25 2.46	Gln B725 Arg B766 Asn B719
	2	-19.6319	1.5855	Hidrogen	2	3.36	Gln B725
	25	-20.9598	1.6077	Hidrogen	1	2.22	Gln B725
	43	-19.2058	1.8675	-	-	-	-
	85	-17.4499	1.1212	-	-	-	-

	139	-22.4364	1.8264	Hidrogen	3	2.09	Arg B766	O dari <del>serunya</del> 140 <sup>aa</sup>
						3.63	Gln B725	O dari <del>serunya</del> 140 <sup>aa</sup>
						1.98	Met B759	O dari <del>serunya</del> 140 <sup>aa</sup>
	165	-16.5839	1.7430	-	-	-	-	-
	189	-18.0056	1.8981	Hidrogen	-	-	-	-
	221	-5.5653	1.6068	Hidrogen	-	-	-	-
	243	-9.5687	1.8382	Hidrogen	3	2.24	Arg B766	O dari <del>serunya</del> 243 <sup>aa</sup>
						1.74	Gln B725	O dari <del>serunya</del> 243 <sup>aa</sup>
						2.65	Arg B766	O dari <del>serunya</del> 243 <sup>aa</sup>
	278	-9.8045	1.6581	Hidrogen	2	1.97	Gln B725	O dari <del>serunya</del> 278 <sup>aa</sup>
						2.08	Gln B725	O dari <del>serunya</del> 278 <sup>aa</sup>