

AKAR KUNING (*Arcangelisia flava*) SEBAGAI INHIBITOR EGFR : KAJIAN *IN SILICO***AKAR KUNING (*Arcangelisia flava*) AS EGFR INHIBITOR : *IN SILICO* STUDY****Mohammad Rizki Fadhil Pratama**

Universitas Muhammadiyah Palangkaraya, Indonesia

Corresponding Author Email: m.rizkifadhil@umpalangkaraya.ac.id**ABSTRAK**

Akar kuning (*Arcangelisia flava*) diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antikanker. Beberapa metabolit sekunder akar kuning menunjukkan aktivitas antiproliferasi sel kanker. Overproliferasi pada sel kanker salah satunya disebabkan oleh kelainan pada EGFR, kelompok reseptor yang berperan pada saat inisiasi proliferasi sel. Inhibisi pada EGFR dapat menghambat proses proliferasi sel kanker. Penelitian ini bertujuan mengetahui metabolit sekunder dari akar kuning dengan potensi paling besar sebagai inhibitor berbagai EGFR. Metode yang digunakan adalah *molecular docking* beberapa metabolit sekunder akar kuning terhadap EGFR-1, EGFR-2, EGFR-3, dan EGFR-4. Hasil *docking* menunjukkan berberin memberikan energi bebas ikatan paling negatif dan konstanta inhibisi paling kecil pada seluruh EGFR, dengan afinitas paling tinggi ditunjukkan pada EGFR-2 dengan ΔG dan k_i secara berturut-turut sebesar -9,34 kcal/mol dan 141,81 nM. Over-ekspresi aktivitas dari EGFR-2 sendiri seringkali terjadi pada kanker payudara, terutama kanker payudara HER2-positif. Hasil tersebut memberikan prediksi bahwa berberin memiliki aktivitas sebagai inhibitor EGFR terutama EGFR-2 dan berpotensi untuk dikembangkan pada terapi kanker payudara HER2-positif.

Kata Kunci : Akar Kuning, EGFR, Antikanker, Docking**ABSTRACT**

*Akar kuning (*Arcangelisia flava*) was known for have several pharmacologic activities including as anticancer. Several secondary metabolites of akar kuning shown antiproliferative activity towards cancer cells. Cancer cells overproliferation was caused by abnormalities of EGFRs, a group of receptors that playing roles in the initiation of cell proliferation. EGFRs inhibition could inhibit cancer cells proliferation process. The present study aims to determine the most potent secondary metabolites of akar kuning as several EGFRs inhibitors. Molecular docking was performed on several secondary metabolites against EGFR-1, EGFR-2, EGFR-3, and EGFR-4. Docking results show that berberine provided most negative free energy of binding and lowest inhibition constant towards all EGFRs, with the highest affinity was shown toward EGFR-2 with ΔG and k_i -9.34 kcal/mol and 141.81 nM, respectively. Overexpression activity of EGFR-2 often occurs in breast cancer, especially HER2-positive breast cancer. This results predicted that berberine has activity as EGFR inhibitor especially EGFR-2 and should be potential to be developed as HER2-positive breast cancer therapy.*

Keywords : Akar Kuning, EGFR, Anticancer, Docking**PENDAHULUAN**

Akar kuning (*Arcangelisia flava*) atau yang dikenal juga sebagai kayu kuning telah lama digunakan oleh masyarakat suku Dayak Kalimantan untuk mengobati berbagai penyakit seperti hepatitis, demam, infeksi, gangguan

pencernaan, kecacingan, bahkan sariawan (Kaharap *et al.*, 2016; Maryani *et al.*, 2013; Larisu *et al.*, 2010). Bagian tumbuhan yang paling sering digunakan adalah batangnya meskipun bagian tumbuhan lainnya seperti akar dan buahnya juga sesekali digunakan (Kunii *et al.*, 1985; Subiandono & Heriyanto, 2009). Selain itu,

ekstrak dari berbagai bagian tumbuhan dari akar kuning juga menunjukkan beberapa aktivitas farmakologi yang telah diteliti, diantaranya sebagai antimalaria (Lovin *et al.*, 2012), antibakteri, antioksidan (Keawpradub *et al.*, 2005; Maryani *et al.*, 2013), antijamur (Setyowati *et al.*, 2014), antidiabetes (Wahyudi *et al.*, 2016), antidepresan (Tiara *et al.*, 2014), bahkan sebagai antikanker (Sun *et al.*, 2009).

Luasnya spektrum aktivitas dari akar kuning menimbulkan daya tarik mengenai jenis-jenis metabolit sekunder yang terdapat dalam akar kuning. Beberapa metabolit telah diidentifikasi dan menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Berberin, suatu alkaloid salah satu metabolit dari akar kuning yang juga terdapat pada beberapa jenis tumbuhan diketahui menunjukkan aktivitas antikanker yang cukup baik pada berbagai jenis sel kanker. Aktivitas antikanker berberin salah satunya ditunjukkan dengan efek antiproliferasi sel kanker (Sun *et al.*, 2009). Tidak hanya berberin, beberapa metabolit sekunder lain dari akar kuning seperti turunan fibraurin, fibleucin, dan hydroxyarcangelisin juga menunjukkan potensi.

Aktivitas antiproliferasi dari metabolit sekunder akar kuning dapat diakibatkan oleh beberapa faktor. Salah satunya adalah terjadi inhibisi pada *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). EGFR adalah reseptor epidermal yang terdapat pada permukaan hampir seluruh sel tubuh dan berperan sebagai regulator keseimbangan jumlah sel dalam tubuh. Terdapat 4 jenis EGFR yang saat ini diketahui yaitu EGFR-1, EGFR-2, EGFR-3, dan EGFR-4, dimana masing-masing jenis berada dalam bentuk aktif saat membentuk dimer, baik sebagai homodimer maupun heterodimer (Jorissen *et al.*, 2003). Peran utama EGFR adalah menstimulasi *cascade signalling* proliferasi sel melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang dibutuhkan dalam proses regenerasi sel tubuh (Hanahan & Weinberg, 2011). Pada sel kanker, terjadi over-ekspresi baik dari sisi jumlah maupun aktivitas dari EGFR pada berbagai jaringan maupun organ tubuh yang memicu over-proliferasi sel (Ciardiello & Tortora, 2001).

Beberapa jenis kanker disebabkan akibat over-ekspresi dari EGFR jenis tertentu, seperti over-ekspresi EGFR-1 pada NSCLC (Rothschild, 2015) dan EGFR-2/HER2 pada kanker payudara HER2 positif (Incorvati *et al.*, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi secara *in silico* hubungan antara aktivitas antiproliferatif dari beberapa metabolit sekunder akar kuning dengan kelompok reseptor EGFR yang bertanggung jawab dalam meregulasi proses proliferasi sel. Hasil dari penelitian ini dapat menunjukkan afinitas dari masing-masing metabolit terhadap setiap jenis EGFR dan akan diketahui metabolit sekunder yang memberikan afinitas paling tinggi pada masing-masing jenis EGFR. Selain itu juga diperoleh prediksi jenis EGFR yang memiliki afinitas paling tinggi terhadap metabolit sekunder tersebut untuk dapat dikembangkan lebih lanjut terhadap jenis kanker yang lebih spesifik.

METODE PENELITIAN

Alat

Perangkat keras yang digunakan adalah Ultrabook ASUS seri A46CB dengan prosesor Intel core i5-3337U@1,8 GHz dan sistem operasi Windows 7 Ultimate 64-bit SP-1. Perangkat lunak yang digunakan adalah Software GaussView 3.08 dan Gaussian 03W dari Gaussian, Inc., Software OpenBabel 2.3.2 dari OpenBabel.org., serta software AutoDockTools 1.5.6.rc3 dan Autodock 4.2.3 dari The Scripps Research Institute, Inc.

Bahan

Struktur 3 dimensi kristal reseptor EGFR-1, EGFR-2, EGFR-3, dan EGFR-4 yang digunakan diperoleh dari website Protein Data Bank (PDB) www.rscb.org masing-masing dengan PDB ID 5HG7, 3PP0, 3LMG, dan 3BBT.

Metode

1. Rancangan Penelitian

Penelitian dilaksanakan secara *in silico* dengan metode *molecular docking*. Sebanyak 8 ligan metabolit sekunder dari akar kuning

yang terdiri dari 2-dehydroarcangelisinol, 6-hydroxyarcangelisin, 6-hydroxyfibleucin, 6-hydroxyfibrain, berberin, columbamin, fibleucin, dan fibrain dilakukan *molecular docking* terhadap 4 jenis reseptor EGFR dan ditentukan ligan yang memiliki afinitas paling tinggi terhadap masing-masing jenis EGFR.

2. Preparasi Ligan

Masing-masing ligan disketsa secara 3 dimensi menggunakan software GaussView 3.08 dan dioptimasi geometri dengan software Gaussian 03W dengan metode *ab initio* Hartree-Fock basis set 3-21G. optimasi geometri dilakukan untuk memperoleh konformasi paling ideal dari struktur senyawa yang disketsa dan mendekati bentuk alaminya. Pendekatan *ab initio* sendiri adalah salah satu pendekatan optimasi yang memiliki tingkat akurasi baik dengan menghitung setiap elektron yang terdapat dalam suatu senyawa (Cosconati *et al.*, 2010).

3. Konversi Ligan

Ligan hasil optimasi dikonversi dari format .log menjadi format .pdb dengan software OpenBabel 2.3.2 (O'Boyle *et al.*, 2011). Ligan kemudian diberi muatan dan diatur jumlah dan posisi torsi menggunakan software AutoDockTools 1.5.6.rc3. Hasilnya disimpan dalam format .pdbqt (Morris *et al.*, 2009).

4. Preparasi Reseptor

Reseptor yang akan digunakan diunduh dalam format .pdb kemudian dihilangkan bagian yang tidak digunakan, ditambahkan dengan hidrogen non-polar, diberi muatan, serta diatur posisi *grid box* menggunakan software AutoDockTools 1.5.6.rc3 (Morris *et al.*, 2009).

5. Validasi Reseptor

Reseptor divalidasi terlebih dahulu sebelum digunakan dengan metode *redocking*. Sebagai ligan uji digunakan ligan ko-kristal dari masing-masing reseptor, dengan koordinat dan ukuran *grid box* disesuaikan dengan posisi masing-masing ligan ko-kristal hasil kristalografi (Kontoyianni *et al.*, 2004). Parameter pengamatan yang digunakan adalah RMSD yang menggambarkan rata-

rata selisih posisi atom pada ligan hasil *redocking* dengan hasil kristalografi. Software *molecular docking* cenderung menunjukkan hasil yang sama dengan hasil kristalografi jika memberikan nilai RMSD kurang dari 2Å. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil *docking* semakin mendekati hasil kristalografi (Bissantz *et al.*, 2000).

6. Molecular Docking

Software *docking* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Autodock 4.2.3. Metode yang digunakan adalah *pose selection* dengan *docking* dilakukan pada bagian kantung aktif reseptor yang berikatan dengan ligan pada reseptor hasil kristalografi (Kontoyianni *et al.*, 2004).

Analisa Data

Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas ligan terhadap reseptor adalah energi bebas ikatan (ΔG), konstanta inhibisi prediksi (k_i), residu asam amino (RAA), serta ikatan hidrogen (IH). Afinitas ligan terhadap reseptor ditentukan oleh nilai ΔG dan k_i . Semakin negatif nilai ΔG dan semakin kecil nilai k_i menunjukkan afinitas ligan terhadap reseptor yang semakin tinggi (Kim & Skolnick, 2008). Ligan uji dengan residu asam amino dan jumlah ikatan hidrogen yang mendekati ligan alami menunjukkan kemiripan jenis interaksi, dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas (Cosconati *et al.*, 2010).

HASIL DAN PEMBAHASAN

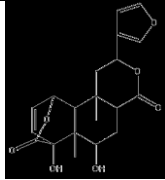
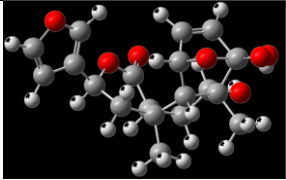
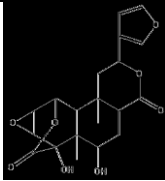
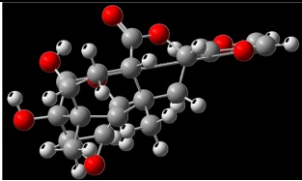
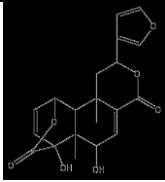
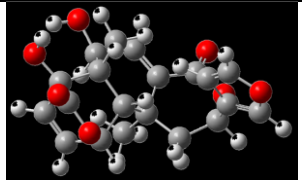
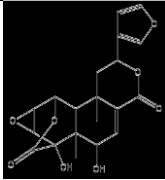
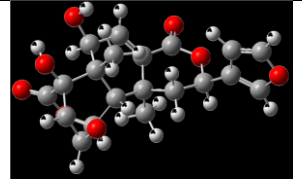
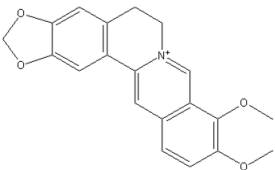
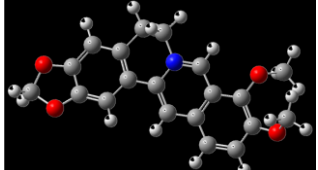
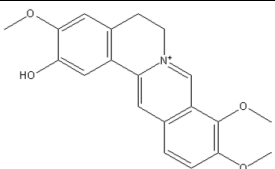
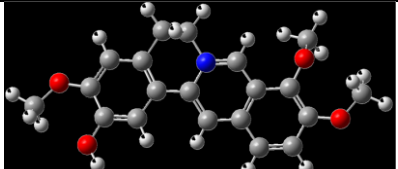
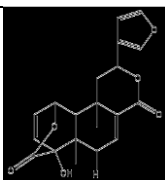
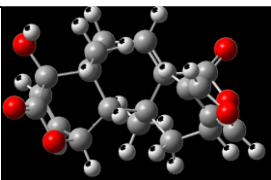
Seluruh ligan uji disketsa dan dioptimasi geometri menggunakan metode Hartree-Fock dengan basis set 3-21G. Metode tersebut merupakan pendekatan *ab initio* yang memiliki tingkat kepercayaan tinggi untuk pengerjaan *in silico*, meskipun waktu yang dibutuhkan relatif lebih lama (Cosconati *et al.*, 2010). Struktur 2 dimensi dan 3 dimensi dari seluruh ligan ditunjukkan pada **tabel 1**.

Seluruh reseptor memiliki nilai RMSD yang lebih kecil dari 2Å, yang menunjukkan posisi ligan hasil *redocking* tidak terlalu jauh dengan hasil kristalografi. Nilai RMSD yang kecil

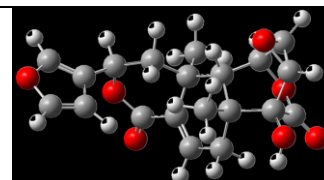
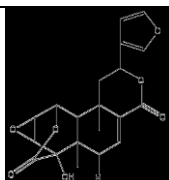
menunjukkan kemiripan antara posisi ligan hasil *docking* dengan posisi alaminya yang diperoleh dari hasil kristalografi (Bissantz *et al.*, 2000).

Selanjutnya dilakukan *docking* seluruh ligan uji terhadap masing-masing reseptor dengan koordinat dan ukuran *grid box* sesuai hasil validasi. Hasil *docking* ditunjukkan pada **tabel 2** sampai **tabel 5**.

Tabel 1. Struktur 2 dimensi dan 3 dimensi ligan

Ligan	Struktur 2 dimensi	Struktur 3 dimensi
2-dedhydroarcangelisinol (DAL)		
6-hydroxyarcangelisin (HAN)		
6-hydroxyfibleucin (HFL)		
6-hydroxyfibraurin (HFR)		
Berberin (BBR)		
Columbamin (CLB)		
Fibleucin (FBL)		

Fibraurin
(FBR)



Tabel 2. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning terhadap EGFR-1

Reseptor	DAL	HAN	HFL	HFR	BBR	CLB	FBL	FBR
ΔG (kcal/mol)	-7,84	-6,87	-7,38	-7,7	-8,13	-7,68	-7,94	-8,04
ki (μM)	1,79	9,2	3,89	2,27	1,09	2,35	1,52	1,28
Residu asam amino	718-Leu	718-Leu	718-Leu	718-Leu	718-Leu	718-Leu	718-Leu	718-Leu
	719-Gly	-	719-Gly	719-Gly	719-Gly	719-Gly	719-Gly	-
	-	720-Ser	-	-	720-Ser	-	720-Ser	-
	-	723-Phe	-	-	723-Phe	723-Phe	723-Phe	-
	726-Val	726-Val	726-Val	726-Val	726-Val	726-Val	726-Val	726-Val
	743-Ala	743-Ala	-	-	-	-	-	743-Ala
	-	-	-	-	-	-	745-Lys	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	790-Met	-	-	-	-	790-Met	-
	791-Gln	-	-	-	-	-	-	-
	792-Leu	-	792-Leu	-	792-Leu	792-Leu	-	-
	793-Met	-	793-Met	793-Met	793-Met	793-Met	-	793-Met
	-	-	-	-	-	795-Phe	-	-
	796-Gly	-	796-Gly	796-Gly	-	796-Gly	-	-
	797-Cys	797-Cys	797-Cys	797-Cys	-	-	797-Cys	797-Cys
-	841-Arg	841-Arg	841-Arg	-	-	-	841-Arg	
844-Leu	844-Leu	844-Leu	844-Leu	-	-	844-Leu	844-Leu	
-	854-Thr	-	-	-	-	854-Thr	-	
856-Phe	856-Phe	856-Phe	856-Phe	856-Phe	856-Phe	856-Phe	856-Phe	
Jumlah ikatan hidrogen	0	1	1	1	1	0	2	1

Tabel 3. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning terhadap EGFR-2

Reseptor	DAL	HAN	HFL	HFR	BBR	CLB	FBL	FBR
ΔG (kcal/mol)	-6,72	-5,94	-5,57	-6,33	-9,34	-9,03	-5,59	-6,93
ki (μM)	11,9	43,89	82,67	22,86	0,14181	0,24154	79,51	8,36
Residu asam amino	726-Leu	726-Leu	726-Leu	726-Leu	726-Leu	-	726-Leu	-
	727-Gly	727-Gly	727-Gly	-	-	-	727-Gly	-
	728-Ser	728-Ser	728-Ser	728-Ser	-	-	728-Ser	-
	-	729-Gly	729-Gly	-	-	-	729-Gly	-
	734-Val	734-Val	734-Val	734-Val	734-Val	734-Val	734-Val	734-Val
	751-Ala	751-Ala	-	751-Ala	751-Ala	751-Ala	751-Ala	751-Ala
	-	-	-	-	753-Lys	753-Lys	753-Lys	753-Lys
	-	-	-	-	-	767-Ile	-	-
	-	-	-	-	-	770-Glu	-	770-Glu
	-	-	-	-	-	771-Ala	-	771-Ala
	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	783-Ser	-	783-Ser
	-	-	-	-	-	-	-	784-Arg

-	-	-	-	785-Leu	785-Leu	-	785-Leu	
-	-	-	-	796-Leu	796-Leu	-	796-Leu	
798-Thr	-	-	798-Thr	798-Thr	798-Thr	-	798-Thr	
799-Gln	-	-	799-Gln	-	-	-	-	
-	800-Leu	-	-	-	-	-	-	
-	801-Met	-	801-Met	-	-	-	-	
804-Gly	804-Gly	804-Gly	-	-	-	-	-	
805-Cys	805-Cys	805-Cys	805-Cys	805-Cys	-	805-Cys	-	
849-Arg	849-Arg	849-Arg	849-Arg	849-Arg	-	849-Arg	-	
-	-	850-Asn	850-Asn	-	-	-	-	
852-Leu	852-Leu	852-Leu	852-Leu	-	852-Leu	852-Leu	-	
-	862-Thr	-	-	862-Thr	862-Thr	862-Thr	862-Thr	
-	-	-	-	863-Asp	863-Asp	863-Asp	863-Asp	
-	-	-	-	-	864-Phe	-	864-Phe	
Jumlah ikatan hidrogen	0	1	2	1	0	1	1	0

Tabel 4. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning terhadap EGFR-3

Reseptor	DAL	HAN	HFL	HFR	BBR	CLB	FBL	FBR
ΔG (kcal/mol)	-7,08	-6,94	-7,5	-7,3	-8,25	-7,75	-7,75	-8,11
ki (μM)	6,41	8,2	3,16	4,49	0,89147	2,09	2,09	1,14
Residu asam amino	696-Leu	-	-	-	696-Leu	-	696-Leu	-
	697-Gly	697-Gly	-	697-Gly	-	-	-	-
	698-Ser	698-Ser	-	-	-	-	-	-
	699-Gly	699-Gly	-	-	-	-	-	-
	700-Val	700-Val	-	-	-	-	-	-
	701-Phe	701-Phe	-	-	-	-	-	-
	704-Val	704-Val	704-Val	704-Val	704-Val	704-Val	704-Val	704-Val
	-	-	721-Cys	721-Cys	721-Cys	721-Cys	-	721-Cys
	723-Lys	723-Lys	723-Lys	723-Lys	723-Lys	723-Lys	723-Lys	723-Lys
	-	-	753-Val	753-Val	753-Val	-	-	753-Val
	-	-	-	-	-	766-Leu	-	-
	-	-	-	768-Thr	768-Thr	768-Thr	-	768-Thr
	-	-	-	-	-	-	-	769-Gln
	-	-	-	-	770-Tyr	770-Tyr	770-Tyr	-
	-	-	771-Leu	-	771-Leu	771-Leu	771-Leu	771-Leu
	-	-	-	-	-	772-Pro	-	-
	-	-	-	-	-	774-Gly	-	-
	-	-	-	-	-	-	775-Ser	-
	815-Asp	-	-	-	-	-	-	-
	819-Arg	819-Arg	819-Arg	819-Arg	819-Arg	-	819-Arg	819-Arg
-	820-Asn	820-Asn	-	-	-	-	820-Asn	
-	-	822-Leu	822-Leu	822-Leu	822-Leu	822-Leu	822-Leu	
-	-	832-Ala	832-Ala	-	-	832-Ala	832-Ala	
833-Asp	833-Asp	833-Asp	833-Asp	833-Asp	833-Asp	833-Asp	833-Asp	
-	-	-	-	834-Phe	-	-	-	
Jumlah ikatan hidrogen	0	0	2	1	1	1	1	1

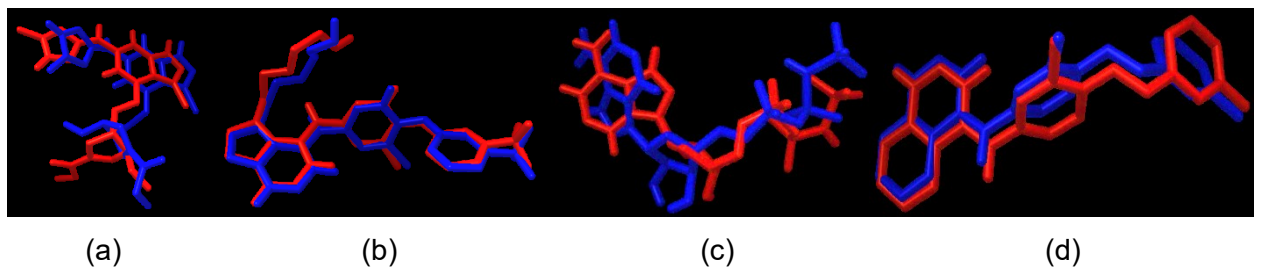
Tabel 5. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning terhadap EGFR-4

Reseptor	DAL	HAN	HFL	HFR	BBR	CLB	FBL	FBR
ΔG (kcal/mol)	-7,65	-7,27	-5,76	-6,71	-8,44	-7,92	-7,8	-7,13
ki (μM)	2,46	4,68	59,64	12,07	0,64839	1,57	1,92	5,94
Residu asam amino	699-Leu	-	-	699-Leu	699-Leu	-	-	-
	-	-	-	700-Gly	-	-	-	700-Gly
	707-Val	707-Val	707-Val	707-Val	707-Val	707-Val	-	707-Val
	724-Ala	-	724-Ala	724-Ala	724-Ala	724-Ala	-	724-Ala
	-	-	725-Ile	-	-	-	-	-
	726-Lys	726-Lys	726-Lys	726-Lys	726-Lys	726-Lys	726-Lys	726-Lys
	-	-	-	-	-	-	747-Met	-
	-	-	-	-	-	-	756-Val	-
	-	-	-	-	758-Leu	758-Leu	758-Leu	-
	-	-	-	-	769-Leu	769-Leu	769-Leu	-
	-	771-Thr	-	-	771-Thr	771-Thr	771-Thr	-
	773-Leu	-	-	773-Leu	773-Leu	-	-	-
	774-Met	-	-	774-Met	774-Met	-	-	-
	-	-	-	-	777-Gly	777-Gly	-	-
	778-Cys	778-Cys	-	778-Cys	-	778-Cys	-	778-Cys
	822-Arg	822-Arg	822-Arg	822-Arg	-	-	-	-
	823-Asn	823-Asn	823-Asn	-	-	-	-	-
	825-Leu	825-Leu	825-Leu	825-Leu	825-Leu	825-Leu	825-Leu	825-Leu
	835-Thr	835-Thr	835-Thr	-	835-Thr	835-Thr	835-Thr	835-Thr
836-Asp	836-Asp	836-Asp	-	836-Asp	836-Asp	836-Asp	-	
-	-	-	-	-	-	837-Phe	-	
-	-	-	-	839-Leu	-	839-Leu	-	
Jumlah ikatan hidrogen	0	1	1	1	0	0	0	1

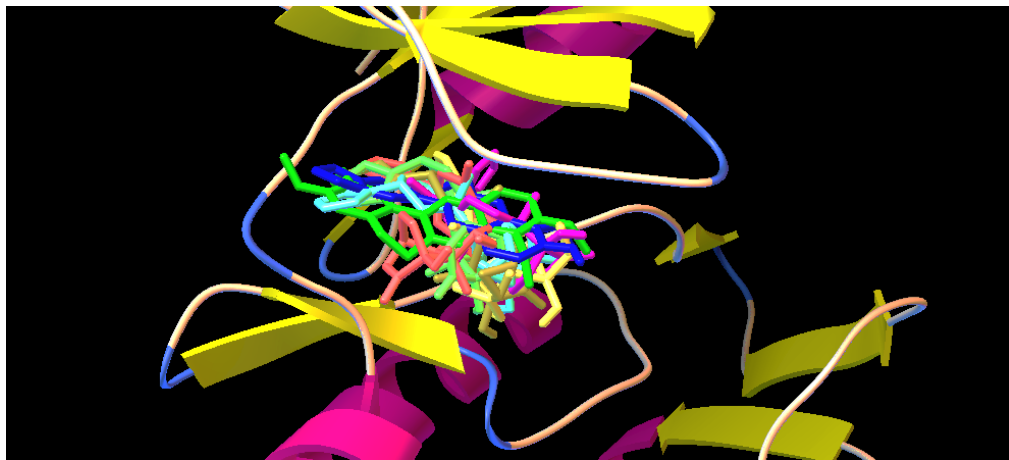
Tabel 2 sampai **tabel 5** menunjukkan setiap metabolit sekunder akar kuning memiliki afinitas yang relatif tidak jauh berbeda untuk masing-masing jenis EGFR. 2-dedhydroarcangelisinol, 6-hydroxyfibraurin, dan fibleucin menunjukkan afinitas tertinggi terhadap EGFR-1; berberin dan columbamin terhadap EGFR-2; 6-hydroxyfibleucin dan fibraurin terhadap EGFR-3; serta 6-hydroxyarcangelisin terhadap EGFR-4. Tingginya variasi afinitas metabolit sekunder akar kuning menunjukkan bahwa metabolit sekunder akar kuning dapat menghambat EGFR secara merata dan membuka peluang untuk dikembangkan sebagai inhibitor EGFR yang bersifat universal (Hanahan & Weinberg, 2011).

Nilai ΔG seluruh ligan pada setiap reseptor dari hasil *docking* memiliki nilai negatif, yang menunjukkan bahwa reaksi yang terjadi

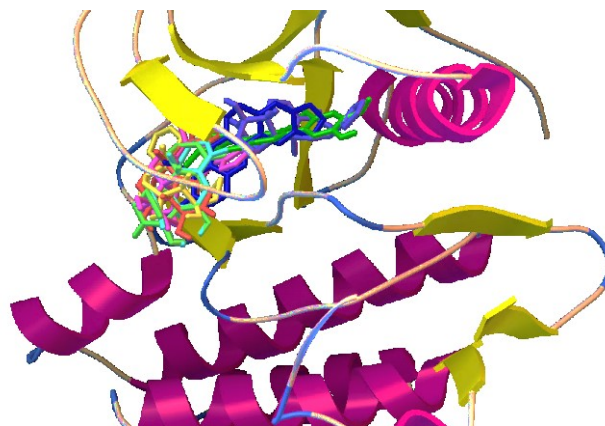
antara seluruh ligan dengan masing-masing reseptor akan terjadi secara spontan. Dengan kata lain, seluruh ligan memiliki afinitas terhadap kantung aktif dari masing-masing EGFR (Kontoyianni *et al.*, 2004). Hasil *docking* menunjukkan perbedaan yang tidak terlalu jauh antara beberapa ligan pada masing-masing reseptor. Meski demikian, berberin menunjukkan afinitas paling tinggi pada seluruh reseptor, dengan yang tertinggi ditunjukkan terhadap EGFR-2 atau HER-2. EGFR-2 merupakan jenis EGFR yang hingga saat ini belum diketahui ligan alaminya. Over-ekspresi jumlah dan aktivitas EGFR-2 terjadi pada 20% kanker payudara, yang juga dikenal sebagai kanker payudara HER2-positif (Incorvati *et al.*, 2013). Hal tersebut menyiratkan prediksi bahwa berberin memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai terapi kanker payudara HER2-positif.



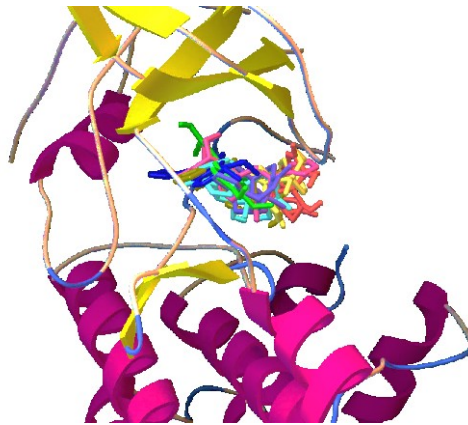
Gambar 1. Hasil *redocking* reseptor EGFR (a : EGFR-1; b : EGFR-2 c : EGFR-3; d : EGFR-4)
 Biru : hasil *redocking*; merah : hasil kristalografi



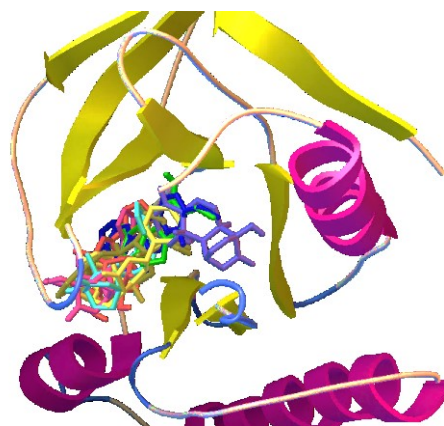
Gambar 2. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning pada reseptor EGFR-1 (berberin : Biru)



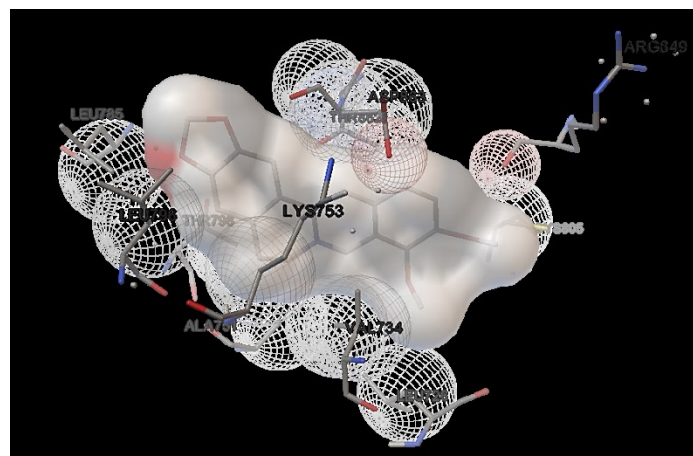
Gambar 3. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning pada reseptor EGFR-2 (berberin : Biru)



Gambar 4. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning pada reseptor EGFR-3 (berberin : Biru)



Gambar 5. Hasil *docking* metabolit sekunder akar kuning pada reseptor EGFR-4 (berberin : Biru)



Gambar 6. Residu asam amino hasil *docking* berberin terhadap EGFR-2

Analisa residu asam amino dan jumlah ikatan hidrogen dari masing-masing ligan tidak memberikan pola tertentu untuk setiap reseptor. Pada **gambar 2** sampai **gambar 5** terlihat bahwa posisi berberin tidak jauh berbeda dengan ligan-ligan lainnya. Perbedaan paling kentara terlihat pada hasil *docking* terhadap EGFR-2 seperti

ditunjukkan pada **gambar 3**. Pada **gambar 6** terlihat berberin berinteraksi dengan bagian kantung aktif yang berbeda dengan ligan lain. Sisi tersebut terbentuk dari celah antara struktur.

β -sheet5 dan β -sheet6, yang terdiri dari asam amino nomor 785, 796, 862, dan 863 yang bersifat hidrofobik. Hal tersebut yang

menyebabkan berberin tidak memberikan ikatan hidrogen pada EGFR-2. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa interaksi pada daerah asam amino tersebut cenderung menghasilkan aktivitas yang bersifat irreversibel (Pratama, 2015). Sehingga dapat diprediksi aktivitas inhibisi terhadap EGFR-2 yang dimiliki oleh berberin cenderung bersifat irreversible.

KESIMPULAN

Meskipun afinitas yang ditunjukkan oleh masing-masing metabolit sekunder relatif masih lebih rendah dibandingkan ligan ko-kristal, namun potensi yang ditunjukkan berberin sebagai inhibitor EGFR terutama EGFR-2 cukup besar dan tidak terlalu jauh dibandingkan inhibitor EGFR-2 yang telah diketahui. Modifikasi struktur dari berberin terutama penambahan gugus hidrofobik diprediksi dapat mempertinggi afinitas berberin terhadap kantung aktif EGFR-2, terutama pada rantai samping metoksi dari berberin. Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji pre-klinis baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dari metabolit sekunder akar kuning terhadap berbagai jenis sel kanker. Pengujian terutama dapat difokuskan pada aktivitas antiproliferatif dari berberin dan derivatnya terhadap sel kanker payudara HER2-positif.

DAFTAR PUSTAKA

- Bissantz, C., Folkers, G., Rognan, D. 2000. Protein-base Virtual Screening of Chemical Databases : Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations. *J. Med. Chem.* 43, 4759-4767.
- Ciardiello, F., Tortora, G. 2001. Review : A Novel Approach in The Treatment of Cancer : Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *Clin. Cancer Res.* 7, 2958-2970.
- Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A.L., Harris, R., Goodsell, D.S., Olson, A.J. 2010. Virtual Screening with AutoDock : Theory and Practice. *Exp. Op. Drug. Disc.* 5(6). 597-607.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. 2011. Review : The Hallmark of Cancer : The Next Generation. *Cell.* 144, 646-674.
- Incorvati, J.A., Shah, S., Mu, Y., Lu, J. 2013. Targeted Therapy for HER2 Positive Breast Cancer. *J. Hematol. Oncol.* 6(38), 1-9.
- Jorissen, R.N., Walker, F., Pouliot, N., Garrett, T.P.J., Ward, C.W., Burgess, A.W. 2003. Epidermal Growth Factor Receptor : Mechanisms of Activation and Signalling. *Exp. Cell. Res.* 284, 31-53.
- Kaharap, A.D., Mambo, C., Nangoy, E. 2016. Uji Efek Antibakteri Ekstrak Batang Akar Kuning (*Arcangelisia flava* Merr) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal e-Biomedik.* 4(1).
- Keawpradub, N., Dej-adisai, S., Yuenyongsawad, S. 2005. Antioxidant and cytotoxic activities of Thai medicinal plants named *Khaminkhruea* : *Arcangelisia flava*, *Coscinium blumeinum* and *Fibraurea tinctoria*. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 27, 455-467.
- Kim, R., Skolnick, J. 2008. Assesment of Programs for Ligand Binding Affinity Prediction. *J. Comput. Chem.* 29(8), 1316-1331.
- Kontoyianni, M., McClellan, L.M., Sokol, G.S. 2004. Evaluation of Docking Performance : Comparative Data on Docking Algorithms. *J. Med. Chem.* 47(3), 558-565.
- Kunii, T., Kagei, K., Kawakami, Y., Nagai, Y., Nezu, Y., Sato, T. 1985. Indonesian Medicinal Plants. I. New Furanoditerpenes from *Arcangelisia flava* MERR. (1). *Chem. Pharm. Bull.* 33(2), 479-487.
- Larisu, M.A., Sudarsono, Iravati, S., Nurrochmad, A. 2010. Kajian Ilmiah Air Rebusan Katola (*Arcangelisia flava* L Merr) Obat Diare Berdarah Masyarakat Kabupaten Muna Sulawesi Tenggara. *Indonesian J. Pharm.* 21(4), 283-289.
- Lovin, E.R., Arwati, H., Ramadhani, R.B. 2012. In Vitro Intraerythrocytic Antimalarial Activity of Akar Kuning (*Arcangelisia flava* (L) Merr) Stem Aqueous Extract in *Plasmodium falciparum*. *Folia Medica Indonesiana.* 48(3), 90-95.
- Maryani, Marsoedi, Nursyam, H., Maftuch. 2013. The Phytochemistry and The Anti-bacterial Activity of Yellow Root (*Arcangelisia flava* Merr) against *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Biology and Life Science.* 4(2), 180-190.

- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J. 2009. Autodock 4 and AutoDockTools 4 : Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.* 30(16), 2785-2791.
- O'Boyle, N., Banck, M., James, C.A., Morley, C., Vandermeersch, T., Hutchison, G.R. 2011. Open Babel : An Open Chemical Toolbox. *J. Cheminform.* 3(33).
- Pratama, M.R.F. 2015. *Molecular Docking of Anticancer Agents : Artemisinin and Derivatives as HER2 inhibitor*. In Prociding 1st Sari Mulia International Conference on Health and Science 2015. SMICHS 2015. Stikes Sari Mulia. Banjarmasin. 155-168.
- Puspitasari, E., Pangaribowo, D.A., Isparnaning, I.Y., Utami, Y. 2015. *Ethanollic Extract of Arcangelisia flava Leaves is and Selective against Breast and Colon Cancer Cell Lines*. In Prociding The 1st University of Muhammadiyah Purwokerto – Pharmacy International Conference 2015. University of Muhammadiyah Purwokerto. Purwokerto. 82-86.
- Rothschild, S.I. 2015. Review : Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer – Beyond EGFR and ALK. *Cancer.* 7(2), 930-949.
- Tiara, A., Arief, R.H., Sudarsono. 2014. The Antidepressant Effects of (Arcangelisia flava Merr) Water-Soluble Extract in Balb-C Mice Reviewed from Immobility Time by Forced. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry.* 3(2), 65-57.
- Setyowati, R., Sudarsono, Setyowati, E.P. 2014. The Effect of Water-soluble Stem Extract “Kayu Kuning” (Arcangelisia flava L Merr) on The Growth Inhibition of Candida albicans ATCC 10231 and Trichophyton mentagrophytes In Vitro. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry.* 3(1), 17-22.
- Subiandono, E., Heriyanto, N.M. 2009. Kajian Tumbuhan Obat Akar Kuning (Arcangelisia flava Merr) di Kelompok Hutan Gelawan, Kabupaten Kampar, Riau. *Buletin Plasma Nutfah.* 15, 43-44.
- Sun, Y., Xun, K., Wang, Y., Chen, X. 2009. A Systematic Review of The Anticancer Properties of Berberine, a Natural Product from Chinese Herbs. *Anticancer Drugs.* 20, 757-769.
- Wahyudi, L.D., Ratnadewi, A.A.I., Siswoyo, T.A., 2016. *Potential Antioxidant and Antidiabetic Activities of Kayu Kuning (Arcangelisia flava)*. In Prociding International Conference on Food, Agriculture and Natural Resources, IC-FANRes 2015. Universitas Jember. Jember. 396-402.
- Widi, R., Indriati, T. 2007. Penjaringan dan Identifikasi Senyawa Alkaloid dalam Batang Kayu Kuning (Arcangelisia flava Merr). *Jurnal Ilmu Dasar.* 8(1), 24-29.
- Wongbutdee, J. 2009. Review Article : Physiological Effects of Berberine. *The Pharmaceutical and Health Science Journal.* 4(1). 78-83.