

Interaksi Melatonin Ekstrak Biji Jagung (*Zea mays*) dengan *Quionone Reductase* dalam Menghambat Penyakit Kanker

Lailatul Rahmi¹, Okta Suryani²

¹²Program Studi Kimia, Universitas Negeri Padang
e-mail: ami1177art@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi interaksi antara melatonin yang diekstrak dari biji jagung (*Zea mays*) dengan *Quionone Reductase* sebagai upaya menghambat penyakit kanker. Metode yang digunakan mencakup simulasi molekuler dengan bantuan perangkat lunak PyMOL dan PyRx, serta analisis Lipinski's Rule of Five untuk mengevaluasi farmakokinetika melatonin. Hasil docking menunjukkan nilai binding affinity melatonin sebesar -7,8, -7,2, dan -7,1, yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap *Quionone Reductase*. Selain itu, nilai RMSD yang rendah, yaitu 1,743,;2,361; dan 2,386 menunjukkan bahwa interaksi antara melatonin dan *Quionone Reductase* stabil dan akurat dalam model molekuler ini. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa melatonin dari biji jagung berpotensi berinteraksi dengan *Quionone Reductase* dan dapat dikembangkan sebagai agen terapeutik untuk kanker.

Kata kunci: *Melatonin, Quionone Reductase, Kanker, Biji Jagung (Zea Mays)*

Abstract

This study aims to explore the potential interaction of melatonin extracted from corns (*Zea mays*) with Adenosine A1 receptor in an effort to inhibit cancer. In this study, molecular simulation methods were used with the help of PyMOL and PyRx software, as well as Lipinski's Rule of Five analysis to evaluate the pharmacokinetics of melatonin compounds. The docking results showed that melatonin had binding affinity values of -7,8, -7,2, dan -7,1, indicating good affinity to *Quionone Reductase*. In addition, the low RMSD values of 1,743,;2,361; dan 2,386 indicate that the interaction between melatonin and *Quionone Reductase* receptor is stable and appropriate in the context of the molecular model used. These findings support the hypothesis that melatonin in corns extract has the potential to interact with *Quionone Reductase* and may serve as a therapeutic agent in the management of cancer.

Keywords : *Melatonin, Quionone Reductase, Cancer, Corn (Zea Mays)*

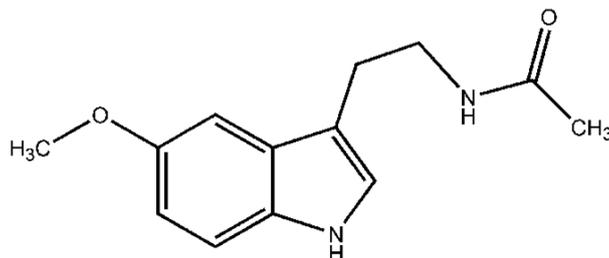
PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit kronis, dimana sel mengalami proliferasi yang tidak terkendali dan menghasilkan keganasan yang agresif yang menyebabkan jutaan kematian setiap tahun. Dalam kondisi normal, sebuah sel mendapat sinyal untuk mati dan menggantikan organisme dengan sel yang lebih muda dan lebih sehat. Sel-sel kanker tumbuh dengan menggunakan oksigen dan suplemen tubuh, membuat sel-sel lain ini dapat mengubah lingkungan mikro menjadi menguntungkan mereka, menipu sistem kekebalan tubuh, dan dapat mengeksploitasi fisiologi sel lain untuk memenuhi kebutuhan mereka. Beberapa orang memiliki resiko lebih tinggi untuk terjangkit penyakit kanker karena faktor keturunan. Mutasi gen tertentu yang diwariskan dapat meningkatkan kecenderungan seseorang untuk mengembangkan kanker. Gejala kanker sangat bervariasi tergantung pada jenis dan lokasi kanker, gejala umumnya seperti terjadinya penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, rasa sakit yang

tidak hilang, perubahan pada kulit, seperti benjolan atau luka yang tidak sembuh-sembuh (Utupal Anand, 2023).

Quinone Reductase (QR) adalah enzim yang berperan dalam reaksi oksidasi-reduksi. QR berperan penting dalam sintesis sebagai pembawa elektron. Sebagai vitamin. Enzim ini dapat mencegah dan mengobati aktivitas antioksidan. Enzim ini penting dalam melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh stres oksidatif dan zat beracun. QR berkerja dengan menggunakan NADH atau NADPH sebagai donor elektron untuk mengubah *quinone* menjadi bentuk yang lebih stabil dan kurang reaktif yaitu hidrokuinon. QR dapat ditemukan dalam berbagai jenis sel dan jaringan tubuh, seperti ginjal, paru-paru, hati, yang terlibat dalam detoksifikasi dan perlindungan dari stres oksidatif (keadaan dimana terdapat ketidak seimbangan antara radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh). Oleh karena itu QR memiliki peran penting dalam pencegahan dan pengelolaan kanker karena kemampuannya dalam mengurangi stres oksidatif dan membantu proses detoksifikasi senyawa berbahaya (Nahed El-Najjar, 2011).

Melatonin adalah senyawa aktif turunan dari triptofan, asam amino yang juga menjadi presukor serotonin. Senyawa ini bersifat lipofilik dan hidrofilik sehingga dapat menembus membran sel dan penghalang darah ke otak. Fungsi utama melatonin dalam tubuh menyesuaikan diri dengan siklus tidur dan bangun. Ketika kadar melatonin tinggi pada malam hari, tubuh merasakan dorongan untuk tidur. Pada pagi hari, kadar melatonin menurun, yang membantu tubuh merasa lebih waspada. Melatonin dapat ditemukan dalam berbagai jenis tanaman, salah satunya biji jagung (*Zea mays*). Kehadiran melatonin dalam tanaman sering dikaitkan dengan perannya sebagai antioksidan alami yang membantu melindungi tanaman dari stres lingkungan seperti perubahan suhu, sinar UV, dan patogen. Melatonin pada biji jagung berperan dalam merangsang proses perkecambahan dan pertumbuhan awal. Ini termasuk peningkatan aktivitas enzim yang mendukung proses pemecahan cadangan nutrisi dalam biji, yang sangat penting selama perkecambahan (Ihsan Muhammad, 2024).



Gambar 1. Struktur senyawa melatonin

Penelitian ini menawarkan kontribusi baru dan signifikan dalam mengeksplorasi potensi senyawa melatonin sebagai antioksidan dalam pencegahan dan pengobatan kanker. Selain itu, penelitian ini bertujuan untuk mengungkap mekanisme molekuler di balik interaksi melatonin dengan *Quinone Reductase*, yang dapat memberikan wawasan baru tentang peran melatonin dalam mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan respons antioksidan tubuh. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada pemahaman lebih lanjut tentang kemungkinan penggunaan melatonin sebagai agen pendukung dalam terapi atau pencegahan kondisi yang terkait dengan stres oksidatif, seperti kanker dan penyakit degeneratif lainnya. (Russel J Reiter, 2017)

METODE

Dalam penelitian dilakukan pendekatan secara in-silico untuk mempelajari interaksi yang terjadi antara teofolin dengan *Quinone Reductase*. Senyawa melatonin berasal dari biji jagung (*zea mays*). Tahap pertama dilakukan analisis menggunakan

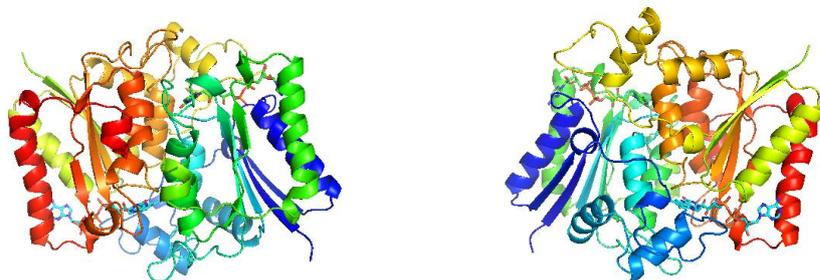
perangkat lunak Pymol (<https://pymol.org/2/>) dan Pyrex (<https://pyrx.sourceforge.io/>) Pymol digunakan untuk visualisasi struktur 3D molekul dan penyiapan data, sementara Pyrex digunakan untuk simulasi docking (Calvin Eddington Moyo, 2021)

Selanjutnya digunakan perangkat lunak Protein Plus (<https://proteins.plus/>) untuk mengetahui interaksi detail yang terjadi antara melatonin dengan protein *Quionone Reductase*. Perangkat lunak ini memungkinkan untuk mengevaluasi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara melatonin dan *Quionone Reductase*. Selain itu nilai binding affinity dan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dihitung untuk setiap interaksi yang ditemukan (Li Zhang, 2021) digunakan untuk memperkirakan stabilitas *Quionone Reductase*, dinamika struktural enzim ini, terutama dalam simulasi dinamika molekuler atau studi interaksi molekuler.

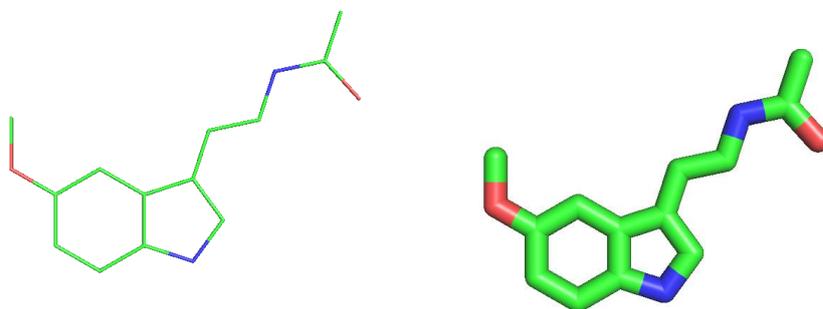
Tahap ketiga dilakukan analisis Lipinski Rule of Five (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) untuk mengevaluasi melatonin sebagai potensi obat baru. Perangkat lunak ini digunakan untuk melihat kelayakan fisikokimia melatonin sebagai obat, dengan parameter yang digunakan berupa massa molekul, jumlah donor dan acceptor ikatan hidrogen log P dan reaktivitas molar. (Horton, 2022)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Docking adalah teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi senyawa baru untuk tujuan pengobatan, yang memungkinkan prediksi interaksi antara ligan melatonin dan protein *Quionone Reductase*, serta menggambarkan hubungan antara struktur dan aktivitasnya (Boutin, 2015). Langkah pertama dalam proses ini adalah merancang dan memvisualisasikan protein *Quionone Reductase* menggunakan perangkat lunak Swiss-Model dengan data yang diambil dari NCBI. Gambar 2a dan 2b menampilkan visualisasi 3D dari protein *Quionone Reductase*.



Gambar 2. (a) 3D visualisasi protein *Quionone Reductase* dan (b) 3D visualisasi protein *Quionone Reductase*



Gambar 3. (a) 2D visualisasi ligan melatonin dan (b) 3D visualisasi melatonin

Hasil docking menunjukkan terdapat interaksi antara melatonin dengan protein *Quionone Reductase*. Nilai binding affinity yang diperoleh yaitu sebesar -7,8, -7,2 dan -7,1, hal ini menunjukkan melatonin memiliki afinitas yang cukup kuat dengan protein

Quionone Reductase. Selain itu diperoleh nilai RMSD yang rendah, yaitu sebesar 1,743; 2,361; dan 2,386 yang menunjukkan bahwa hasil doking melatonin dengan *Quionone Reductase* cukup stabil dan dapat diandalkan. Tabel 1. Menunjukkan hasil doking berupa binding affinity dan RMSD dari melatonin dengan *Quionone Reductase*.

Tabel 1. Binding Affinity Melatonin- Adenosine A1 Receptor

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 7,8	0,0	0,0
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 7,2	6,212	1,896
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 7,1	6,394	1,7
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 6,7	5,667	2,386
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 5,3	5,369	2,361
Quinone_Reductase_2-steril_melatonin-minimize	- 4,9	2,073	1,743

Selanjutnya dilakukan evaluasi melatonin dengan Lipinski *Rule of Five* untuk melihat potensinya sebagai obat. Pada Lipinski Rule of Five diperoleh massa molekul 218, satu ikatan hidrogen dan lima acceptor, log P sebesar 0,007 dan reaktivitas molar sebesar 57. Berdasarkan data yang diperoleh maka dapat dilihat bahwa melatonin telah memenuhi aturan Lipinski Rule of Five, dimana massa molekul haruslah dibawah 500 dalton, ikatan hidrogen dibawah 5 dan acceptor dibawah 10, serta aktivitas molar berkisar antara 40 – 130. Meskipun aktivitas molar tidak memenuhi aturan, namun melatonin telah memenuhi sebagian syarat dari aturan Lipinski Rule of Five dan memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat baru dalam strategi menghambat penyakit kanker. Pada tabel 2. Menunjukkan data analisis Lipinski *Rule of Five* (Natarajan et al., 2022).

Tabel 2 Data Lipinski

Mass	Hydrogen bond donor	Hydrogen bond acceptor	LOGP	Molar reactivity
218,000000	2	4	-0,007590	57,171402

Interpretasi awal dari hasil penelitian ini menunjukkan melatonin memiliki potensi dalam menghambat penyakit kanker, melalui interaksi antara melatonin dengan protein *Quionone Reductase*. Pada nilai binding affinity yang diperoleh menunjukkan interaksi kuat terjadi antar molekul. Selanjutnya, nilai RMSD yang rendah menunjukkan kestabilan dari hasil doking, dan menegaskan keandalan dalam interaksi yang ditemukan. Kestabilan ini penting dalam konteks pengembangan obat (Anna Tarocco, 2019).

Evaluasi menggunakan Lipinski's Rule of Five menunjukkan bahwa melatonin telah memenuhi sebagian besar kriteria sebagai kandidat obat yang potensial. Meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan efektivitas melatonin sebagai agen antiviral dalam sistem biologis, hasil ini menunjukkan melatonin sebagai calon yang menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut dalam strategi antiviral terhadap sel kanker. Penelitian ini akan memberikan kontribusi signifikan dalam literatur yang membahas potensi molekul alami dari biji jagung. Hasil penelitian ini mencakup penemuan interaksi potensial antara melatonin dan protein *Quionone Reductase* (A Slominski, 2005).

Penelitian ini menerapkan metode komputasi, sebuah pendekatan berbasis simulasi komputer yang sudah luas digunakan dalam penelitian di bidang farmasi dan biologi. Metode ini memungkinkan analisis yang lebih mendalam mengenai potensi interaksi antara melatonin dan *Quinone Reductase*. Dengan menggabungkan metode inovatif dalam penelitian antiviral, studi ini memperkaya literatur serta memberikan kontribusi berarti dalam pemahaman tentang potensi molekul alami untuk pengembangan terapi kanker. Temuan penelitian ini juga dapat menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya yang menggunakan pendekatan komputasi. (Tamer et al., 2023).

Pada evaluasi aturan Lipinski Rule of Five, penelitian ini sesuai dengan laboran penelitian obat lainnya. Aturan Lipinski biasanya digunakan dalam penelitian obat untuk mengevaluasi kelayakan fisikokimia suatu molekul sebagai obat. Meski demikian, penelitian ini berbeda karena fokus pada melatonin. Penggunaan Lipinski Rule of Five dalam konteks ini memberikan pedoman yang digunakan dalam kimia farmasi untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan sifat fisikokimia yang mempengaruhi bioavailabilitas oral. (Rebecca B Costello, 2014).

Penelitian ini secara keseluruhan memberikan wawasan baru yang penting dalam bidang penghambatan kanker menggunakan molekul alami. Meskipun terdapat beberapa kesamaan dengan studi sebelumnya, pendekatan dan temuan dari penelitian ini menawarkan kontribusi yang unik dalam bidang ini. Selain itu, penelitian ini menunjukkan potensi besar tanaman jagung sebagai bahan untuk pengembangan obat antiviral. Dengan memanfaatkan metode in-silico dan aturan Lipinski, penelitian ini berhasil mengeksplorasi lebih dalam potensi molekul alami sebagai penghambat kanker. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuka arah baru dalam penelitian dan pengembangan obat anti-kanker.

SIMPULAN

penelitian ini menunjukkan bahwa melatonin yang diekstrak dari biji jagung memiliki potensi sebagai agen penghambat sel kanker melalui interaksinya dengan protein *Quinone Reductase*. Hasil analisis in-silico menggunakan PyMOL, PyRx, dan Lipinski's Rule of Five mengungkapkan adanya interaksi signifikan dengan nilai binding affinity yang baik serta RMSD rendah, yang menunjukkan kestabilan interaksi antara melatonin dan *Quinone Reductase*. Berdasarkan Lipinski's Rule of Five, masilinic acid juga memenuhi sebagian besar kriteria sebagai kandidat obat yang potensial. Meskipun penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan efektivitas melatonin sebagai agen antiviral dalam sistem biologis, hasil ini memberikan fondasi yang kuat bagi eksplorasi lebih lanjut di bidang ini.

DAFTAR PUSTAKA

- A Slominski, T. W. (2005). On the Role of Melatonin in Skin Physiology and Pathology. *PubMed Central* , 137-148. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:137>
- Anna Tarocco, n. C. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Springer Nature* , 317.
- Boutin, J. A. (2015). Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions. *PubMed* , 303. <https://doi.10.1517/14728222.2016.1091882>
- Calvin Eddington Moyo, F. M. (2021). Role of quinone reductases in extracellular redox cycling in lichenized ascomycetes. *SciencDirect* , 879-885. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2021.06.001>.
- Horton, C. H. (2022). Melatonin for the Treatment of Insomnia: A. *National Library of Medicine* .
- Ihsan Muhammad, S. A. (2024). Melatonin-Mediated Molecular Responses in Plants: Enhancing Stress Tolerance and Mitigating Environmental Challenges in Cereal Crop Production. *MDPI* , 4551. <https://doi.org/10.3390/ijms25084551>

- Li Zhang, G. Z. (2021). Recent advances of quinones as a privileged structure in drug discovery. *ScienceDirect* , 223. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113632>
- Natarajan, P. M., Umapathy, V. R., Murali, A., & Swamikannu, B. (2022). Computational simulations of identified marine-derived natural bioactive compounds as potential inhibitors of oral cancer. *Future Science OA*, 8(3). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2021-0148>
- Nahed El-Najjar, H. G.-M. (2011). The Chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. *Springer Nature Link* , 353-370. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
- Rebecca B Costello, C. V. (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *BMC part of Springer Nature* , 106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>
- Russel J Reiter, S. A.-C.-X.-C.-F. (2017). Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *MDPI* , 843. <https://doi:10.3390/ijms18040843>
- Uttpal Anand, A. D. (2023). Cancer Chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *SciendDirect* , 1367-1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>.