

## STUDI DOCKING MOLEKULER SENYAWA [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] DAN [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] TERHADAP PROTEIN ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , DAN IKK SEBAGAI AGEN SITOTOKSIK

Fathan Taqwim Hindami, Muhammad Da'i, Ahmad Fauzi\*, Febri Wulandari

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. Achmad Yani, Tromol, Pabelan, Kartasura, Gatak, Pabelan, Sukoharjo, Jawa Tengah 57162, Indonesia

\*af585@ums.ac.id

### ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang tergolong penyakit tidak menular dan kasusnya terus bertambah. Kanker payudara sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia. 1'-Acetoxychavicol acetate (ACA) adalah fenilpropanoid dalam rimpang spesies jahe *Alpinia*. ACA menunjukkan aktivitas sitotoksik pada berbagai lini sel tumor, salah satunya MCF7 (sel kanker payudara) dengan nilai IC50 berkisar antara 5 - 50  $\mu$ M tanpa toksisitas terhadap sel normal. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah mengetahui senyawa turunan ACA memiliki aktivitas antikanker terhadap protein kanker payudara secara *in silico* dengan docking molekuler. Protein target yang digunakan adalah ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK. Senyawa uji yang digunakan adalah senyawa 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate], senyawa 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol], lalu terdapat tambahan doxorubisin (sebagai kontrol positif), dan metformin (sebagai kontrol negatif). Parameter docking berupa nilai afinitas, semakin kuat ikatan ligan terhadap reseptor, maka semakin baik prediksi docking molekuler dinyatakan dengan nilai afinitas ikatan yang semakin kecil. Parameter lain yaitu nilai Root Mean Square Deviation (RMSD). Pengujian dinyatakan valid ketika hasil RMSD  $\leq 2$  Å. Dilakukan visualisasi juga yang menghasilkan interaksi antara residu asam amino dengan ligan. Hasil nilai afinitas senyawa 1 dengan protein ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK berturut-turut -6.3 kkal/mol, -6.2 kkal/mol, dan -5.8 kkal/mol. Pada senyawa 2 berturut-turut -5.7 kkal/mol, -6.2 kkal/mol, dan -6.8 kkal/mol. Hasil RMSD senyawa 1 berturut-turut 0.587 Å, 1.15 Å, 1.047 Å dan senyawa 2 berturut-turut 0.177 Å, 1.146 Å, 1.295 Å. Hasil visualisasi pada senyawa 1 dan senyawa 2 menunjukkan kemiripan dengan doxorubisin (kontrol positif). Hasil tersebut menandakan senyawa 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] dan senyawa 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] berpotensi sebagai agen antikanker payudara.

Kata kunci: ACA; docking molekuler; ER- $\alpha$ ; ER- $\beta$ , IKK; kanker payudara

### MOLECULAR DOCKING STUDY OF THE COMPOUNDS [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] AND [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] ON PROTEIN ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , AND IKK AS CYTOTOXIC AGENTS

#### ABSTRACT

Cancer is one of the causes death which is classified as a non-communicable disease and cases continue to increase. Breast cancer is often found in women throughout the world. 1' Acetoxychavicol acetate (ACA) is a phenylpropanoid in the rhizome of the *Alpinia* ginger species. ACA shows cytotoxic activity on various tumor cell lines, one of which is MCF7 (breast cancer cells) with IC50 values ranging from 5 - 50  $\mu$ M without toxicity to normal cells (Pradubiyat, 2019). The aim of this research to determine whether ACA derivative compounds have anticancer activity against breast cancer proteins *in silico* using molecular docking. The target proteins used are ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , and IKK. Test compounds used were compound 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate], compound 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol], then additional doxorubicin (as a positive control), and metformin (as a negative control). Docking parameter is in the form of an affinity value, stronger ligand bond to receptor, the better molecular docking prediction expressed by smaller binding affinity value. Another parameter is the Root Mean Square Deviation (RMSD) value. The test is declared valid when the RMSD result is  $\leq 2$  Å. Visualization was also carried out to produce interactions between amino acid residues and ligands. The results of the affinity values for compound 1 with the ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , and IKK proteins respectively -6.3 kkal/mol, -6.2 kkal/mol, and -5.8 kkal/mol. In compound 2 respectively -5.7 kkal/mol, -6.2 kkal/mol, and -6.8 kkal/mol. The RMSD results for compound 1 are 0.587 Å, 1.15 Å, 1.047 Å and compound 2

respectively 0.177 Å, 1.146 Å, 1.295 Å. The visualization results for compound 1 and compound 2 show similarities to doxorubicin (positive control). These results indicate that compound 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] and compound 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] have potential as anti-breast cancer agents.

*Keywords:* ACA; breast cancer; ER- $\alpha$ ; ER- $\beta$ ; IKK; molecular docking

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang tergolong penyakit tidak menular dan kasusnya terus bertambah. Kanker payudara sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia (22% dari kasus kanker baru pada perempuan). Faktor risiko kanker payudara dapat berupa letak geografi, usia, riwayat keluarga, riwayat haid, dan penyakit payudara jinak. Faktor lain dapat berupa estrogen eksogen, kontrasepsi oral, obesitas, konsumsi alkohol, dan merokok (Hero, 2021). Umumnya penatalaksanaan kanker payudara adalah kemoterapi. Kemoterapi yaitu proses pengobatan untuk membunuh atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang masih tersisa didalam tubuh dan tidak bisa dijangkau oleh tindakan pembedahan. Efek samping kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel tubuh yang sehat (Wulan & Yuliana, 2024). Salah satu upaya pengembangan agen antikanker yaitu berbasis bahan alam.

Senyawa alami telah banyak digunakan sebagai obat. 1'-Acetoxychavicol acetate (ACA) adalah fenilpropanoid dalam rimpang spesies jahe *Alpinia*. ACA menunjukkan aktivitas sitotoksik pada berbagai lini sel tumor, yaitu MCF7 (sel kanker payudara), HEPG2 (sel kanker hati), dan karsinoma epidermoid serviks dengan nilai IC50 berkisar antara 5 - 50  $\mu$ M tanpa toksisitas terhadap sel normal (Pradubiyat, 2019). Penelitian (Jenie et al., 2021) menyatakan ekstrak *Alpinia galanga* menghambat pertumbuhan Triple Negative Breast Cancer (TNBC) dengan meningkatkan pengeluaran dan kadar oksidan intraseluler. Selain itu (Ali Abdalla et al., 2022) menyatakan dalam lini sel kanker payudara MCF7, senyawa ACA menunjukkan aktivitas signifikan melalui lisis sel dan antikanker juga menunjukkan efek sitotoksik.

Penelitian yang dilakukan oleh (Suhendi et al., 2017) memperoleh hasil IC50 pada lini sel kanker payudara MCF7 dan T47D masing-masing sebesar 15,80 dan 12,50  $\mu$ g/mL. Nilai tersebut menggambarkan bahwa potensi sitotoksiknya sangat besar karena semua lini sel kanker memiliki nilai IC50 kurang dari 50  $\mu$ g/mL. Hal serupa ditunjukkan penelitian yang dilakukan (Da'i et al., 2019), senyawa ACA mempunyai aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap sel kanker payudara T47D sebesar 3,14  $\mu$ g/mL. Sementara itu, penelitian terkait studi komputasi senyawa ACA menunjukkan hasil energi ikatan -6,4 kcal/mol (Manzano et al., 2022).

Protein target yang digunakan adalah ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK. Melalui reseptornya estrogen berperan penting dalam perkembangan berbagai jenis tumor. ER- $\alpha$  terlibat dalam perkembangan dan pertumbuhan tumor, potensi penyebaran sel kanker, dan resistensi terhadap pengobatan (Pagano et al., 2020). Studi pada kultur sel dan model hewan menunjukkan ER- $\beta$  berperan dalam jalur metabolisme seperti lipid dan glikolisis. Selain itu, ER- $\beta$  berfungsi sebagai penekan tumor dan memiliki aktivitas antiproliferatif, yaitu menghentikan proses pertumbuhan sel melalui berbagai mekanisme (Božović et al., 2021). Protein IKK menjadi target terapi kanker karena berperan sentral dalam jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. Peran IKK yaitu mengontrol perubahan sel, kelangsungan hidup, dan penyebaran sel kanker (Awasthee et al., 2020).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan secara *in silico* terhadap senyawa 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl)propanoate] dan senyawa 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol], lalu terdapat pembandingan kontrol positif obat kanker (doksorubisin) dan kontrol negatif obat non

kanker (metformin) terhadap protein target ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK. Hasil yang diharapkan untuk mendapatkan senyawa yang potensial dikembangkan sebagai antikanker dengan melihat binding affinity (nilai afinitas) dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebagai pendahuluan untuk pengujian aktivitas farmakologi lebih lanjut. Melihat latar belakang yang ada maka dalam penelitian ini bertujuan melakukan analisa studi docking molekuler senyawa [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl) propanoate] dan [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] terhadap protein ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan ikk sebagai agen sitotoksik.

## METODE

### Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan adalah seperangkat personal komputer dengan spesifikasi prosesor Intel core i3-1115G4 3,0 GHz, Intel (R) UHD Graphic, RAM 8 GB. Program yang digunakan antara lain LigPlus, gimp-2.10, Git-2.41.0-64-bit, jre-8u381-windows, mgtools\_win32, npp.8.4.8, OpenBabel-3.1.1, Pymol-edu-license, vina\_1.2.5, vina\_split\_1.2.5, Protein Data Bank, PubChem, PkCsm, Pyrx, dan Marvin.js.

Bahan yang digunakan yaitu senyawa turunan ACA dapat digambar pada website Marvin.js. Untuk protein yang digunakan dalam bentuk 3D dan diunduh dari alamat situs <https://www.rcsb.org/> terdapat pada tabel 1.

Tabel 1.  
PDB ID dari protein target

Protein target	PDB ID
ER- $\alpha$	3ERT
ER- $\beta$	5TOA
IKK	4KIK

### Prosedur Penelitian

#### Preparasi Protein Target

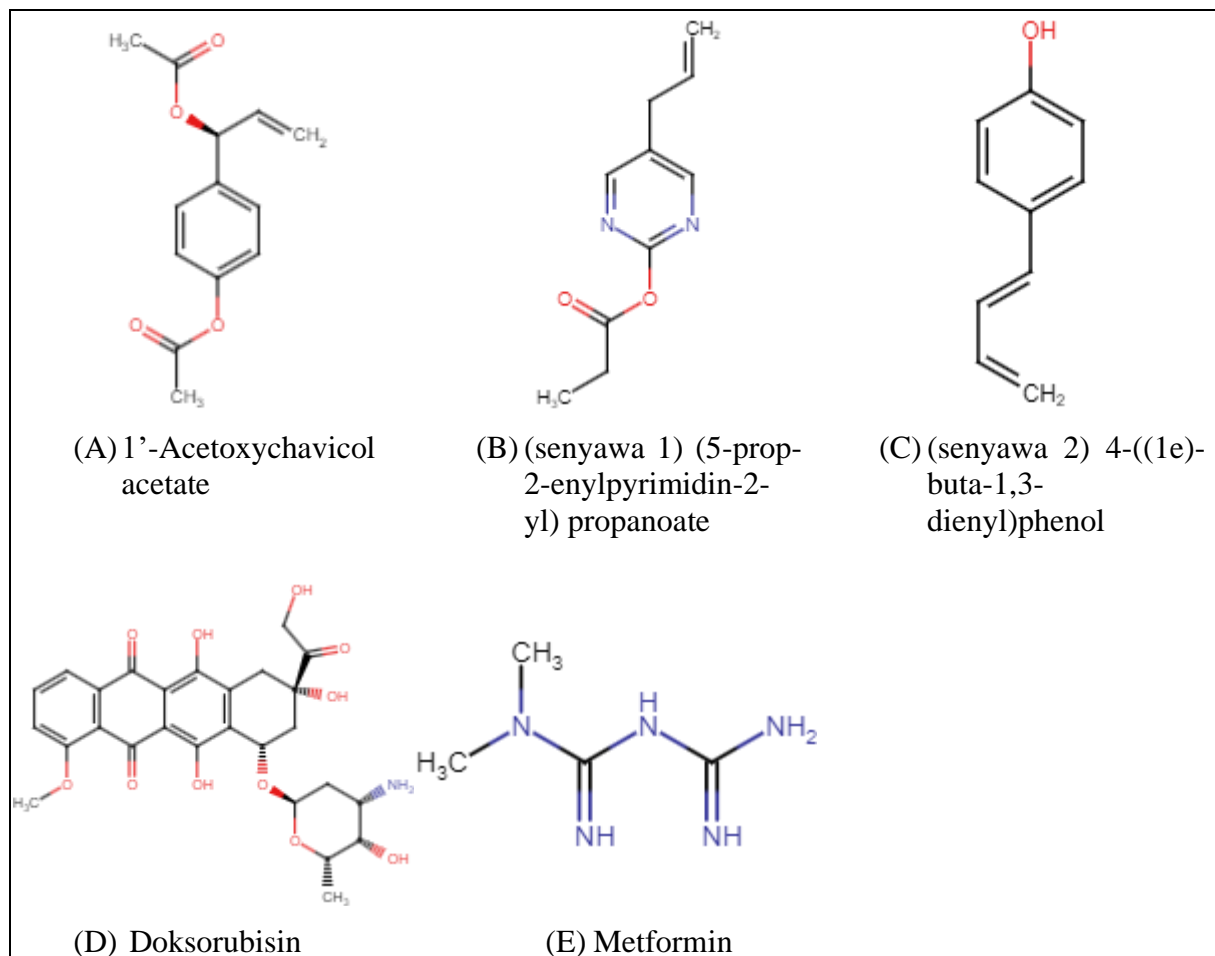
*Protein target yang digunakan untuk analisis docking molekuler yaitu yaitu ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK didapatkan dari alamat situs Protein Data Bank (PDB). Dipisahkan protein antara reseptor berupa makromolekul dan ligan dari molekul yang tidak digunakan seperti molekul air. Pemisahan dilakukan menggunakan pymol edu-license dengan cara klik menu file  $\rightarrow$  open  $\rightarrow$  pilih protein target  $\rightarrow$  remove water  $\rightarrow$  display  $\rightarrow$  sequence mode  $\rightarrow$  chain identifier  $\rightarrow$  remove atom  $\rightarrow$  export molecule.*

#### Validasi Metode Docking

*Pada metode ini, native ligan dilakukan proses redocking dari protein target menggunakan aplikasi Pyrx. Grid box dibuat untuk mendapatkan koordinat native ligan yang akan digunakan sebagai koordinat ligan uji. Pada penelitian ini, digunakan center grid box ER- $\alpha$  ( $x = 30.823$ ,  $y = -2.095$ ,  $z = 24.439$ ) dengan dimensi ( $x = 15.002$ ,  $y = 9.941$ ,  $z = 13.729$ ), center grid box ER- $\beta$  ( $x = 19.583$ ,  $y = 43.495$ ,  $z = 15.560$ ) dengan dimensi ( $x = 6.526$ ,  $y = 9.720$ ,  $z = 11.751$ ), dan center grid box IKK ( $x = 48.707$ ,  $y = 30.156$ ,  $z = -57.177$ ) dengan dimensi ( $x = 9.551$ ,  $y = 10.556$ ,  $z = 11.962$ ). Parameter hasil validasi yang dilihat yaitu nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Pengujian dinyatakan valid ketika hasil RMSD  $\leq 2 \text{ \AA}$  (Pitaloka et al., 2023).*

#### Preparasi Ligan Uji

*Senyawa yang dijadikan ligan uji adalah senyawa turunan ACA, obat pembanding kanker (doksorubisin), dan obat non kanker (metformin) yang disiapkan terlebih dahulu menggunakan website marvin.js. Struktur senyawa lalu diunduh dalam format MDL SDfile.*



Gambar 1. Struktur 2D senyawa uji

### **Docking Molekuler Ligan Uji terhadap Protein**

Koordinat X, Y, Z dalam grid ditentukan menggunakan koordinat native ligan dari file reseptor yang digunakan saat validasi. Pengaturan parameter untuk grid box dilakukan menggunakan Pyrx. Selanjutnya dilakukan proses docking antara ligan uji dengan reseptor target.

### **Analisis dan Visualisasi Hasil Docking Molekuler**

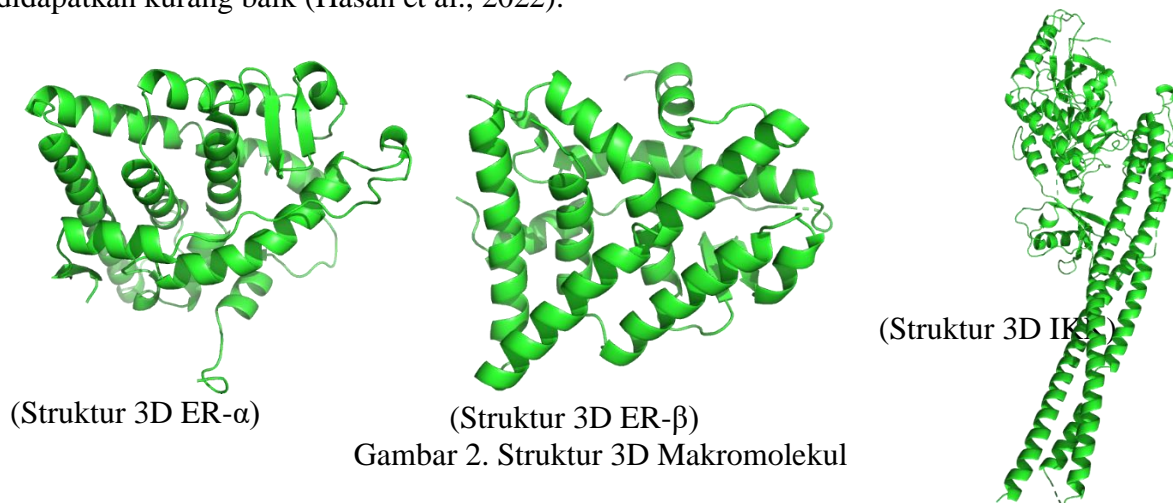
Analisis hasil docking molekuler dilihat dari nilai afinitasnya. Hal ini merupakan parameter penting untuk mengetahui ketepatan docking molekuler antara ligan dan reseptor. Nilai afinitas adalah nilai yang menggambarkan kemampuan suatu ligan untuk menempel pada reseptor (energi ikatan). Semakin kuat ikatan ligan terhadap reseptor, maka semakin baik prediksi docking molekuler dinyatakan dengan nilai afinitas ikatan yang semakin negatif. Selain itu, docking molekuler juga memberikan data pose ikatan dan Root Mean Square Deviation (RMSD). Hasil docking dengan pose terbaik kemudian dianalisis menggunakan LigPlot. (Fadlan et al., 2022).

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Preparasi Protein Target**

Tahap awal proses docking adalah menyiapkan protein target yang akan digunakan. Struktur protein diunduh dengan format PDB melalui website <https://www.rcsb.org/> memiliki kode 3ERT, 5TOA, dan 4KIK masing-masing resolusinya 1.90 Å, 2.50 Å, dan 2.83 Å. Hasil unduhan makromolekul masih terdapat kompleks ligan asli dan molekul air hasil pengkristalan. Ligan asli dan molekul air tersebut harus dihilangkan dari makromolekul agar tidak dapat

mengganggu proses docking molekuler. Ligan asli dihilangkan agar mendapatkan individu makromolekul yang akan dilakukan docking dengan ligan uji. Molekul air dihilangkan karena dapat memediasi interaksi antara ligan dengan reseptor dan hasil docking molekuler yang didapatkan kurang baik (Hasan et al., 2022).



**Validasi Metode Docking**

Validasi metode dilakukan dengan cara *redocking* (penambatan ulang) antara native ligan dengan reseptor. Parameter hasil validasi yang dilihat yaitu nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) dan dinyatakan valid ketika hasil  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$  (Pitaloka et al., 2023).

Penentuan pusat dari gridbox merupakan langkah awal dalam tahap validasi. Gridbox merupakan ruang bagi native ligan atau senyawa aktif membentuk konformasi ketika dilakukan docking dengan protein target. Penentuan gridbox bertujuan untuk mengetahui titik koordinat pada binding site atau sisi aktif dari suatu protein. Pengaturan gridbox yang dilakukan adalah koordinat grid center dan pengaturan grid size (Hasan et al., 2022).

Tabel 2.  
Validasi Hasil Docking

Gridbox Makromolekul	Center			Dimensi			RMSD (Å)
	x	y	z	x	y	z	
koordinat ER-α	30.823	-2.095	24.439	15.002	9.941	13.729	1.361
ER-β	19.583	43.495	15.560	6.526	9.720	11.751	1.145
IKK	48.707	30.156	-57.177	9.551	10.556	11.962	1.294

Validasi hasil docking pada tabel 2 menggunakan aplikasi Pyrx dan menghasilkan nilai RMSD pada reseptor ER-α, ER-β, dan IKK berturut-turut adalah 1.361 Å, 1.145 Å, dan 1.294 Å. Berdasarkan hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa validasi metode docking molekuler ini memenuhi syarat validasi dan dapat digunakan untuk tahapan pengujian in silico pada senyawa uji lainnya.

**Preparasi Ligan Uji**

Senyawa (ligan uji) yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa turunan ACA, yaitu senyawa 1 [(5-prop-2-enylpyrimidin-2-yl)propanoate], senyawa 2 [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol], lalu sebagai pembanding digunakan obat kanker (doksorubisin), dan obat pembanding non kanker (metformin). Senyawa yang digunakan diunduh pada web marvin.js dalam bentuk 3D kemudian disimpan dalam format SDF. Selanjutnya senyawa uji yang disiapkan otomatis di optimasi pada saat proses docking menggunakan aplikasi Pyrx. Preparasi senyawa uji dilakukan dengan tujuan mendapatkan senyawa berada dalam kondisi stabil yaitu saat senyawa memiliki energi terendah.

### Docking Molekuler Ligan Uji terhadap Protein Target

Docking senyawa ligan uji pada protein target dilakukan menggunakan aplikasi Pyrx agar mendapatkan data secara otomatis. Preparasi senyawa uji bertujuan untuk mendapatkan senyawa yang berada dalam kondisi stabil, yaitu pada senyawa dengan energi terendah (Jufri & Azra, 2023). Reseptor yang digunakan yaitu ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK. Hasil docking terdapat pada tabel 3 dan tabel 4 berikut:

Tabel 3.  
Binding affinity hasil docking

Protein target	Binding affinity (kkal/mol)				
	ACA	Senyawa 1	Senyawa 2	Doksorubisin	Metformin
ER- $\alpha$	-6.5	-6.3	-5.7	-5.7	-2.8
ER- $\beta$	-6.3	-6.2	-6.2	-6.5	-2.2
IKK	-6.5	-5.8	-6.8	-7.9	-3.5

Tabel 4.  
Nilai RMSD hasil docking

Protein target	RMSD (Å)				
	ACA	Senyawa 1	Senyawa 2	Doksorubisin	Metformin
ER- $\alpha$	1.056	0.647	1.49	0.729	13.249
ER- $\beta$	1.232	0.038	0.083	1.451	2.167
IKK	1.478	1.611	0.067	1.686	2.188

Analisis hasil docking molekuler pada penelitian ini adalah binding affinity atau afinitas ikatan dan nilai RMSD. Afinitas ikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Semakin kecil nilai afinitas ikatan maka ikatan antara reseptor dengan ligan semakin tinggi/kuat. Begitu pula sebaliknya, semakin besar nilai afinitas ikatan maka ikatan antara reseptor dengan ligan semakin rendah/lemah (Nuraini & Ruswanto, 2021).

Berdasarkan **tabel 3**, dapat diketahui nilai afinitas ikatan antara senyawa uji (ligan) dengan reseptornya. Hasil tersebut menunjukkan nilai afinitas ikatan pada metformin menjadi yang paling besar (paling lemah) pada protein target ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan IKK. Ini menandakan protein target tidak dapat mengikat ligan dengan baik pada metformin sebagai kontrol negatif. Sementara itu pada senyawa ACA, senyawa 1, senyawa 2, dan doksorubisin menunjukkan hasil yang cukup baik, dengan hasil yang paling kuat pada protein IKK berikatan dengan senyawa doksorubisin berkekuatan -7.9 kkal/mol.

Selanjutnya, berdasarkan tabel 4 diperoleh nilai RMSD hasil docking. Dari hasil tersebut dapat diketahui metformin sebagai kontrol negatif tidak memenuhi syarat RMSD yaitu  $\leq 2$  Å karena semua hasilnya diatas 2 Å. Selain itu, semua nilai RMSD pada senyawa ACA, senyawa 1, senyawa 2, dan doksorubisin sudah memenuhi syarat yaitu  $\leq 2$  Å. Hasil paling baik terdapat pada ikatan protein ER- $\beta$  dan IKK yaitu 0.038 Å.


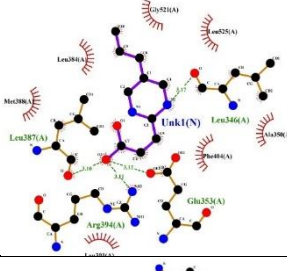
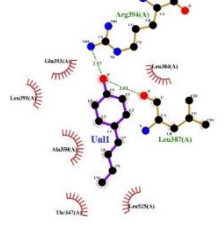
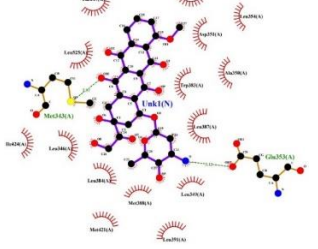
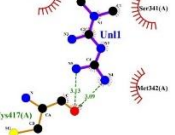
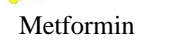
### Analisis dan Visualisasi Hasil Docking Molekuler

Analisis dan visualisasi docking molekuler dilakukan menggunakan software LigPlot. LigPlot merupakan program komputer yang menghasilkan representasi skema 2D kompleks protein-ligan dari input file Protein Data Bank (PDB) berupa ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik (Souza et al., 2020). Hasil dari visualisasi antara ligan dan reseptor juga dapat mengetahui jumlah ikatan, jarak ikatan, asam amino yang berikatan dengan ligan, dan gugus senyawa yang berikatan antara ligan dan reseptor, sehingga dapat mengetahui lebih jauh tentang analisis dari docking molekuler (Kai et al., 2021).

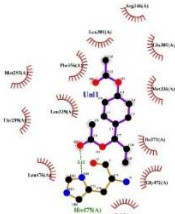
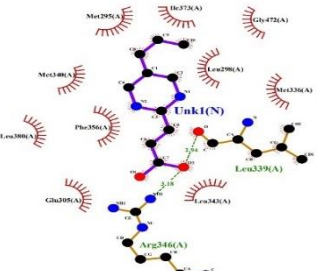
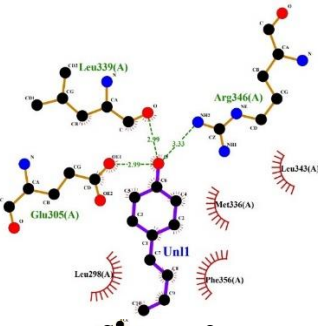
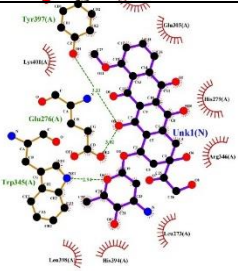
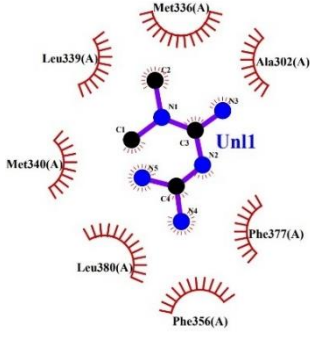
Visualisasi diterima dari asam amino yang berperan membuat kontak antara ligan dan reseptor. Ikatan hidrogen adalah interaksi spesifik yang paling penting dalam proses interaksi ligan - reseptor. Oleh sebab itu, ikatan hidrogen berkontribusi terhadap afinitas suatu molekul terhadap protein target yang membentuk interaksi elektrostatik (donor dan akseptor hidrogen) (Muttaqin, 2019). Selain itu terdapat ikatan hidrofobik pada hasil visualisasi. Ikatan hidrofobik merupakan ikatan yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein. Dengan hasil bahwa ikatan hidrofobik yang baik dapat meningkatkan afinitas obat dan meningkatkan efek dari obat (Naufa et al., 2022; Pratama et al., 2022). Hasil visualisasi terdapat pada tabel dibawah ini.

Tabel 5.

Hasil visualisasi protein target ER- $\alpha$

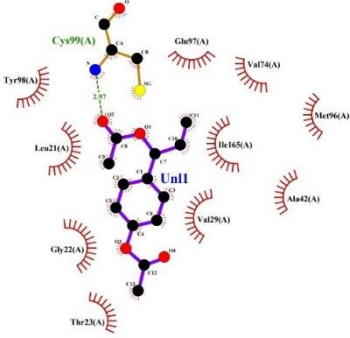

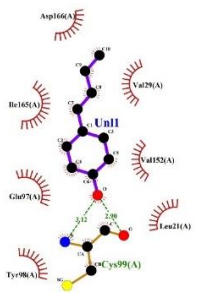
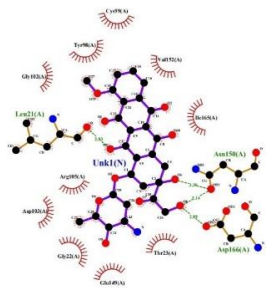
Hasil visualisasi (pada ER- $\alpha$ )	Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
<p>Senyawa ACA</p> 	-	-	-	-	13
<p>Senyawa 1</p> 	4	3.10	Leu387	O – O	7
		3.11	Arg394	O – N	
		3.12	Glu353	O – O	
		3.17	Leu346	N – O	
	2	2.97	Arg394	O – N	6
		3.01	Leu387	O – O	
<p>Senyawa 2</p> 	2	2.97	Met343	O – C	15
		3.13	Glu353	N – O	
<p>Doksorubisin</p> 	2	3.09	Cys417	N – O	3
<p>Metformin</p> 		3.13	Cys417	N – O	

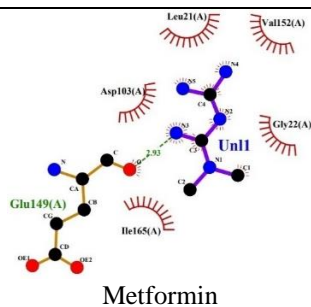
Tabel 6.  
Hasil visualisasi protein target ER-β

Hasil visualisasi (pada ER-β)	Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
 <p>Senyawa ACA</p>	1	3.12	His475	O – N	12
 <p>Senyawa 1</p>	2	2.94	Leu339	O – O	11
		3.18	Arg346	O – N	
 <p>Senyawa 2</p>	3	2.99	Leu339	O – O	4
		2.99	Glu305	O – O	
		3.33	Arg346	O – N	
 <p>Doksoresubisin</p>	3	2.94	Trp345	O – N	8
		3.02	Glu276	O – O	
		3.33	Tyr397	O – O	
 <p>Metformin</p>	-	-	-	-	7



Tabel 7.  
Hasil visualisasi protein target IKK

Hasil visualisasi (pada IKK)	Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
 <p>Senyawa ACA</p>	1	2.97	Cys99	O – N	10
 <p>Senyawa 1</p>	1	3.08	Cys99	O – O	11
 <p>Senyawa 2</p>	2	2.90 3.12	Cys99 Cys99	O – O O – N	7
 <p>Doksorubisin</p>	4	2.83 2.89 3.14 3.30	Leu21 Asp166 Asn150 Asn150	O – O O – O O – O O – O	10



1	2.93	Glu149	N – O	5
---	------	--------	-------	---

Metformin

Jarak ikatan antar ligan dan molekul memiliki peran yang penting dalam menentukan ikatan tersebut, semakin pendek ikatan tersebut maka ikatannya menjadi semakin kuat. Hal tersebut juga berlaku pada ikatan hidrogen, semakin banyak ikatan hidrogen pada molekul maka semakin stabil juga ikatan tersebut (Kai et al., 2021). Sementara itu, ikatan hidrofobik adalah ikatan yang terbentuk antara gugus hidrofobik reseptor dan ligan. Ikatan hidrofobik menunjang kestabilan kompleks yang terbentuk antara reseptor dan ligan. Semakin banyak ikatan yang terbentuk maka kompleks akan semakin stabil dan aktivitas inhibisinya juga akan semakin meningkat (Sururi et al., 2023).

Dari hasil visualisasi pada protein target ER- $\alpha$  senyawa 1 memiliki ikatan hidrogen terbanyak yaitu sejumlah 4, dan senyawa 2 memiliki ikatan hidrogen sejumlah 2. Sebagai kontrol positif doksorubisin memiliki ikatan hidrogen sejumlah 2. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek pada senyawa 1 adalah 3.10 Å, senyawa 2 adalah 2.97 Å, dan doksorubisin 2.97 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa 1 sejumlah 6, senyawa 2 sejumlah 7, dan doksorubisin terbanyak sejumlah 15 ikatan hidrofobik. Hasil visualisasi protein target ER- $\beta$  senyawa 1 memiliki ikatan hidrogen sejumlah 2, dan senyawa 2 memiliki ikatan hidrogen sejumlah 3. Sebagai kontrol positif doksorubisin memiliki ikatan hidrogen yang sama dengan senyawa 2 yaitu sejumlah 3. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek senyawa 1 adalah 2.94 Å, senyawa 2 adalah 2.99 Å, dan doksorubisin 2.94 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa 1 terbanyak sejumlah 11, senyawa 2 sejumlah 4, dan doksorubisin sejumlah 8 ikatan hidrofobik.

Hasil visualisasi protein target IKK senyawa 1 memiliki ikatan hidrogen sejumlah 1, dan senyawa 2 memiliki ikatan hidrogen sejumlah 2. Sebagai kontrol positif doksorubisin memiliki ikatan hidrogen sejumlah 4. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek senyawa 1 adalah 3.08 Å, senyawa 2 adalah 2.90 Å, dan doksorubisin 2.83 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa 1 terbanyak sejumlah 11, senyawa 2 sejumlah 7, dan doksorubisin sejumlah 10 ikatan hidrofobik. Selanjutnya hasil pada kontrol negatif metformin menunjukkan hasil yang kurang baik terutama pada protein target ER- $\beta$  yang tidak terdapat ikatan hidrogen, lalu pada protein target ER- $\alpha$  dan IKK diperoleh hasil yang kurang baik berupa sedikit ikatan hidrofobik yang terbentuk.

## SIMPULAN

Senyawa 1 dan senyawa 2 teruji mampu memiliki afinitas sebagai agen terapi pengobatan kanker payudara secara *in silico*. Ditandai dengan nilai afinitas yang kecil, hal ini menunjukkan bahwa ikatan dan reaksi yang terjadi sama-sama kuat dan efisien antara ligan dengan reseptornya. Senyawa 1 dan senyawa 2 mampu memiliki nilai RMSD  $\leq 2$  Å, sehingga pengujian dikatakan valid karena memenuhi syarat. Terakhir senyawa 1 dan senyawa 2 teruji mampu memiliki ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik yang mirip seperti obat kanker doksorubisin (kontrol positif). Bahkan ikatan hidrogen pada senyawa 1 protein target ER- $\alpha$  lebih baik dari ikatan hidrogen pada kontrol positif doksorubisin. Sehingga senyawa 1 dan senyawa 2 ini berpotensi sebagai pengembangan pengobatan antikanker.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ali Abdalla, Y. O., Subramaniam, B., Nyamathulla, S., Shamsuddin, N., Arshad, N. M., Mun, K. S., Awang, K., & Nagoor, N. H. (2022). Natural Products for Cancer Therapy: A Review of Their Mechanism of Actions and Toxicity in the Past Decade. *Journal of Tropical Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5794350>
- Awasthee, N., Rai, V., Chava, S., Nallasamy, P., Ajaikumar, B., Bishayee, A., Chauhan, S. C., Challagundla, K. B., Gupta, S. C., Pradesh, U., & Buffett, P. (2020). Targeting IkappaB Kinases for Cancer Therapy. *Semin Cancer Biol*, 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.02.007>. Targeting
- Božović, A., Mandušić, V., Todorović, L., & Krajnović, M. (2021). Estrogen receptor beta: The promising biomarker and potential target in metastases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms22041656>
- Da'i, M., Meilinasary, K. A., Suhendi, A., & Haryanti, S. (2019). Selectivity Index of *Alpinia galanga* Extract and 1'-Acetoxychavicol Acetate on Cancer Cell Lines. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 10(2), 95. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev10iss2pp95-100>
- Fadlan, A., Warsito, T., & Sarmoko, S. (2022). Mengungkap Aktivitas Antikanker Senyawa Dihidrokaempferida secara In Silico. *Jambura Journal of Chemistry*, 4(1), 39–48. <https://doi.org/10.34312/jambchem.v4i1.11512>
- Hasan, O. R., Cholashotul Panah, F., Resvita, R., & Bahi, R. (2022). DOCKING MOLEKULER SENYAWA POTENSIAL DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP RESEPTOR FOLAT. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), 519–526.
- Hero, S. K. (2021). Faktor Resiko Kanker Payudara. *Jurnal Medika Utama*, 03(01), 1533–1538.
- Jenie, R. I., Santoso, R. A., Salsabila, I. A., Nugraheni, N., & Meiyanto, E. (2021). *Alpinia galanga* extract induces senescence in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer cells. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(1), 1–7.
- Jufri, Q. S., & Azra, F. (2023). Pemodelan Hubungan Muatan Atom Bersih dengan Aktivitas Senyawa Turunan Metronidazol Ariloksi sebagai Antikanker Payudara dengan Metode AM1. *Periodic*, 12(2), 63–70. <https://doi.org/10.24036/periodic.v12i2.117621>
- Kai, Q. X. A., Rumengan, I. F., Lintang, R. A., Wullur, S., Sumilat, D. A., Pangkey, H., & Luntungan, H. A. (2021). Penambatan Molekul Glutation Fauna Laut Terhadap Reseptor Dari Beberapa Penyakit Virus. *Jurnal Pesisir Dan Laut Tropis*, 9(2), 53–58. <https://doi.org/10.35800/jplt.9.2.2021.34853>
- Manzano, J. A. H., Laurence, C., Iii, M. C., & G, A. P. (2022). Molecular docking studies of *Alpinia galanga* metabolites against human placental aromatase for estrogen-dependent breast cancer treatment. *Laboratory for Organic Reactivity, Discovery, and Synthesis (LORDS)*, 1–7.
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma

- Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121. <https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. (2022). Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). *J.Food Pharm.Sci*, 10(1), 584–596.
- Nuraini, M., & Ruswanto. (2021). *Studi In Silico Senyawa Galangin Lengkuas ( Alpinia galanga ) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara*. 178–191.
- Pagano, M. T., Ortona, E., & Dupuis, M. L. (2020). A Role for Estrogen Receptor alpha36 in Cancer Progression. *Frontiers in Endocrinology*, 11(July), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00506>
- Pitaloka, A. D., Nurhijriah, C. Y., Musyaffa, H. A., & Azzahra, A. M. (2023). Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2), 83–95.
- Pradubyat, N. (2019). The effect of 1'acetoxychavicol acetate on cell proliferation , metastasis , and angiogenesis in human endocrine-resistant breast cancer cells The effect of 1 ' acetoxychavicol acetate on cell proliferation , metastasis , and an. In *Chula Digital Collections*.
- Pratama, P. R., Isman, F., & Fadlan, A. (2022). Penyelidikan Aktivitas Antikanker Payudara oleh Minyak Atsiri Bunga *Michelia Alba* Secara In Silico. *Al-Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.15575/ak.v9i1.17380>
- Souza, P. F. N., Lopes, F. E. S., Amaral, J. L., Freitas, C. D. T., & Oliveira, J. T. A. (2020). A molecular docking study revealed that synthetic peptides induced conformational changes in the structure of SARS-CoV-2 spike glycoprotein, disrupting the interaction with human ACE2 receptor. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.174>
- Suhendi, A., Wikantyasning, E. R., Setyadi, G., Wahyuni, A. S., & Da'i, M. (2017). Acetoxy Chavicol Acetate (ACA) Concentration and Cytotoxic Activity of *Alpinia galanga* Extract on HeLa, MCF7 and T47D Cancer Cell Lines. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(2), 81. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss2pp81-84>
- Sururi, A. M., Maharani, D. K., & Wati, F. A. (2023). Potensi Senyawa Eugenol Dari Cengkeh (*Syzygium Aromaticum*) Sebagai Inhibitor Protease HIV-1 (PR). *Unesa Journal of Chemistry*, 12(1), 26–30. <https://doi.org/10.26740/ujc.v12n1.p26-30>
- Wulan, & Yuliana, D. (2024). Literature Review : Perkembangan Pengobatan Kemoterapi Kanker Payudara. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 2(1), 32–40.