

STUDI DOCKING MOLEKULER SENYAWA TURUNAN ACETOXYCHAVICOL ACETAT (ACA) PADA PROTEIN TARGET ER-A, ER-B, DAN HER-2 SEBAGAI AGEN SITOTOKSIK

Aldi Waskito Nugroho, Ahmad Fauzi*

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 penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang tumbuh secara abnormal serta merusak bentuk dan fungsi awalnya. Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang banyak terjadi dan sering menyebabkan kematian akibat kanker pada wanita. Senyawa *Acetoxychavicol Acetate* (ACA) merupakan senyawa yang memiliki aktifitas sebagai zat antikanker yang kuat terhadap beberapa sel kanker. Senyawa ACA ini diketahui dapat menyebabkan apoptosis dan penurunan aktivitas proliferasi sel kanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi yang terbentuk antara senyawa turunan ACA terhadap protein kanker secara *in silico* dengan metode docking molekuler. Senyawa uji turunan ACA yang digunakan adalah senyawa PDP (*4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol*) dan senyawa BEP (*4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol*), lalu penambahan senyawa asli ACA dan obat kanker doxorubisin sebagai uji pembandingan. Docking molekuler dilakukan dengan beberapa tahapan seperti validasi metode, optimasi struktur senyawa turunan ACA 3D, dan docking antara senyawa turunan ACA dengan protein ER- α , ER- β dan HER-2. Dengan menggunakan parameter docking score (energi ikatan) semakin rendah nilai energi ikatan maka semakin kuat dan stabil ikatan yang terjadi. Hasil docking energi ikatan senyawa PDP dengan protein ER- α , ER- β dan HER-2 secara berturut-turut adalah -6.3, -6.6, dan -6.9. Nilai energi ikatan senyawa BEP secara berturut-turut adalah -6.3, -6.5, dan -6.8. Hasil RMSD senyawa PDP berturut-turut 1.90, 0.55, 3.62 dan senyawa BEP berturut-turut 0.01, 0.53, 2.88. Hasil RMSD tersebut menunjukkan bahwa senyawa *4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol* dan *4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol* memiliki potensi sebagai agen antikanker payudara pada protein ER- α dan ER- β sedangkan pada protein HER-2 tidak memenuhi syarat karena nilai RMSD yang diperoleh diatas 2 Å.

Kata kunci: ACA; docking molekuler; ER- α ; ER- β , IKK; kanker

MOLECULAR DOCKING STUDY OF ACETOXYCHAVICOL ACETAT (ACA) DERIVATIVE COMPOUNDS ON ER- α , ER- β , AND HER-2 TARGET PROTEINS AS CYTOTOXIC AGENTS

ABSTRACT

*Cancer is a disease that occurs due to uncontrolled cell growth that grows abnormally and destroys its initial form and function. Breast cancer is one of the most common cancers and often causes death from cancer in women. The compound Acetoxychavicol Acetate (ACA) is a compound that has activity as a strong anticancer agent against several cancer cells. This ACA compound is known to cause apoptosis and reduce the proliferation activity of cancer cells. The aim of this research is to determine the interactions formed between ACA derivative compounds and cancer proteins in silico using the molecular docking method. The ACA derivative test compounds used were the PDP compound (*4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol*) and the BEP compound (*4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol*), then added the original compound ACA and the cancer drug doxorubicin as a comparison test. Molecular docking was carried out in several stages such as method validation, 3D structure optimization of ACA-derived compounds, and docking between ACA-derived compounds and ER- α , ER- β and HER-2 proteins. By using the docking score parameter (bond energy), the lower the bond energy value, the stronger and more stable the bond that occurs. The results of docking the binding energy of the PDP compound with the ER- α , ER- β and HER-2 proteins were -6.3, -6.6, and -6.9, respectively. The binding energy values for BEP compounds are -6.3, -6.5, and -6.8, respectively. The RMSD results for PDP compounds were 1.90, 0.55, 3.62 and BEP compounds were 0.01, 0.53, 2.88 respectively. The RMSD results indicate that*

the compounds 4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol) and (4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol) have potential as an anti-breast cancer agent for the ER- α and ER- β proteins, while the HER-2 protein does not meet the requirements because the RMSD value obtained is above 2 Å.

Keywords: ACA; cancer; ER- α ; ER- β ; IKK; molecular docking

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang tumbuh secara abnormal serta merusak bentuk dan fungsi awalnya. Salah satu penyebab terjadinya yaitu adanya mutasi gen. Mutasi ini bisa terjadi karena berbagai faktor yaitu sinar UV, faktor fisika, faktor kimia, bahkan faktor alam (Suryani, 2020). Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang banyak terjadi dan sering menyebabkan kematian akibat kanker pada wanita. Menurut GLOBOCAN (*Global Cancer Statistic*) 2018, jumlah kasus baru kanker payudara yang ditemukan di seluruh dunia berkisar 2,1 juta orang (11,6%) dengan jumlah kematian sebesar 626.679 orang (6.6%) (Ashariati, 2019).

Kemoterapi, pembedahan, radiasi, dan terapi hormonal adalah beberapa terapi yang umum dilakukan pada pasien kanker; Namun, terapi tersebut memerlukan biaya yang besar serta sejumlah efek samping akibat rendahnya selektivitas terapi, Oleh karena itu peneliti terus melakukan penelitian untuk mendapatkan obat antikanker yang lebih selektif. Salah satu bahan yang potensial untuk dikembangkan sebagai anti kanker dengan selektivitas yang lebih baik adalah obat herbal. Salah satu sumber obat herbal yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan pada penyakit kanker adalah lengkuas (*Alpinia galanga*) (Da'i et al., 2019).

Lengkuas mengandung senyawa fenilpropanoid diantaranya *Acetoxychavicol Acetate*, *1'-Asetoksieugenol asetat*, *trans-pkumaril diasetat*, *1'-Hidroksikavikol asetat*, *trans-p-kumaril alcohol* (Sari & Dai, 2017). Senyawa *Acetoxychavicol Acetate* (ACA) dikenal memiliki aktifitas sebagai zat antikanker yang kuat terhadap beberapa sel kanker. Senyawa ACA ini diketahui dapat menyebabkan apoptosis dan penurunan aktivitas proliferasi sel kanker (Kojima-Yuasa & Matsui-Yuasa, 2020). Potensi yang ada pada senyawa ACA ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh (Suhendi et al., 2017), pada penelitian ini ditemukan nilai IC50 kurang dari 50 $\mu\text{g/mL}$ pada semua lini sel kanker. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi sebagai agen sitotoksik yang sangat tinggi.

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah ER- α , ER- β dan HER-2. Protein HER-2. Melalui reseptornya estrogen berperan penting dalam perkembangan berbagai jenis tumor. Protein HER-2 berperan dalam proliferasi dan pertumbuhan sel. ER- α berhubungan dengan stimulasi estrogen pada ekspresi gen dan proliferasi sel. ER- β bertindak sebagai modulator negatif pada aksi ER- α dan juga memberi efek supresi pertumbuhan (Mohtar et al., 2021). Selain itu, Er- β berfungsi sebagai penekan tumor dan memiliki aktivitas antiproliferatif, yaitu menghentikan proses pertumbuhan sel melalui berbagai mekanisme (Božović et al., 2021).

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* terhadap senyawa PDP [4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol] dan senyawa BEP [(4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol)], lalu terdapat senyawa pembanding yaitu senyawa ACA dan obat kanker doxorubisin terhadap protein target ER- α , ER- β , dan HER-2. 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 tujuan dari penelitian ini adalah melakukan

analisa studi docking molekuler senyawa turunan *acetoxychavicol acetat* (ACA) pada protein target ER- α , ER- β , DAN HER-2 sebagai agen sitotoksik.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat personal komputer (*hardware*) dengan spesifikasi prosesor AMD A9-9425 Radeon R5, AMD Radeon (TM) R5 Graphic, RAM 4 GB. Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain Pymol-edu-license, LigPlus, gimp-2.10, Git-2.41.0-64-bit, jre-8u381-windows, mgtools_win32, npp.8.4.8, OpenBabel-3.1.1, vina-1.2.5, vina-split-1.2.5 dan AutoDockTools 1.5.7, Protein Data Bank, PubChem, SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), PkCsm, Marvin.js. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah : Struktur 3 dimensi senyawa 4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol dan 4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol diunduh pada website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur protein target : *Esterogen Reseptor Alpha* (ER- α) dengan (PDB ID : 3ERT), *Estrogen Reseptor Beta* (ER β) dengan (PDB ID : 5TOA) Dan *Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2* (HER 2) dengan (PDB ID : 3PP0) <http://www.rcsb.org>.

Prosedur Penelitian

Preparasi Protein

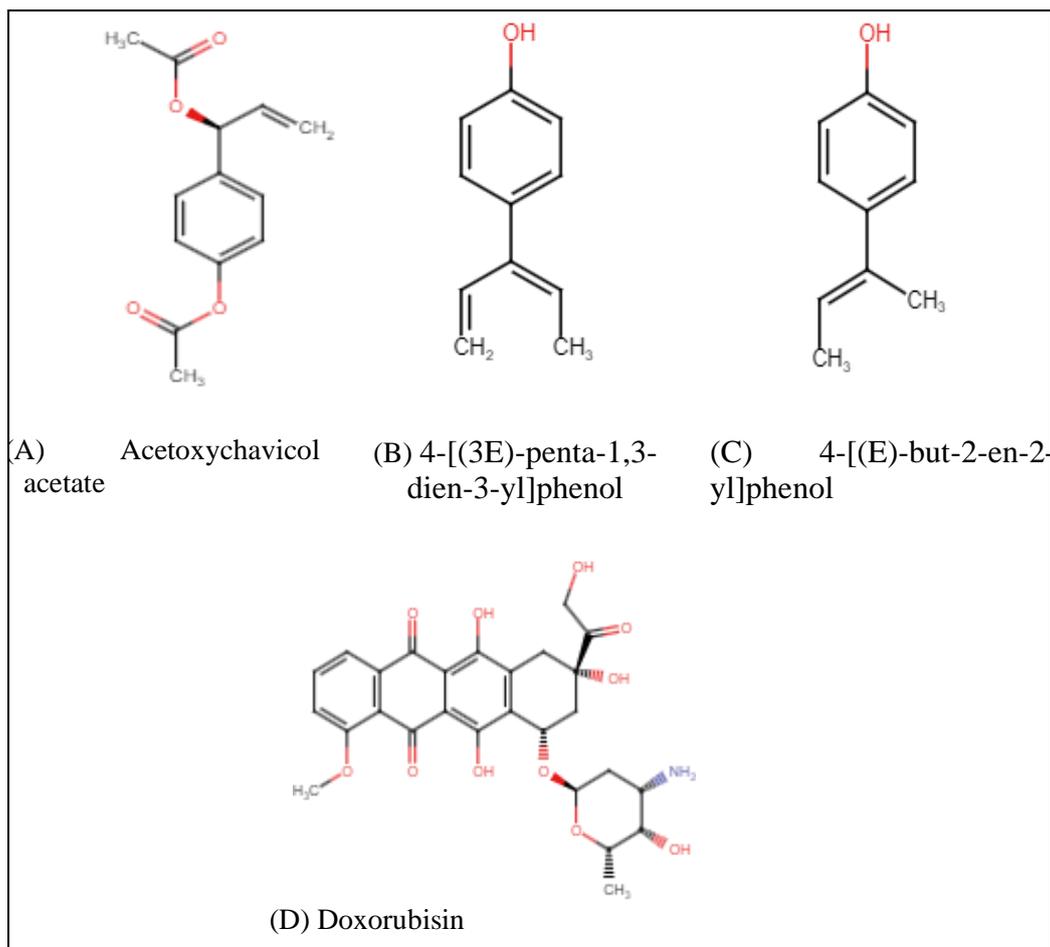
Protein target yang digunakan untuk analisis molekuler *docking* didapatkan dari website Protein Data Bank (PDB). Dengan menggunakan 3 protein target yaitu ER- α , ER- β dan HER-2 , reseptor berupa makromolekul dipisahkan dari molekul lain seperti molekul air dan native ligan. Proses preparasi native ligan pada protein target dengan cara ligan dipisahkan dari beberapa molekul lain seperti molekul air. Pemisahan dilakukan menggunakan pymol edu-license dengan cara klik menu File > open>remove water>display>sequence mode>chain identifiers>remove atom>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- α (x = 30.823, y = -2.095, z = 24.439) dengan dimensi (x = 15.002, y = 9.941, z = 13.729), center grid box ER- β (x = 19.583, y = 43.495, z = 15.560) dengan dimensi (x = 6.526, y = 9.720, z = 11.751), dan center grid box HER-2 (x=17.098, y = 16.548, z = 26.600) dengan dimensi (x = 9.854, y = 15.134, z = 8.270). Parameter hasil validasi yang dilihat yaitu nilai Root Mean Square Deviation (RMSD). Pengujian dinyatakan valid ketika hasil RMSD ≤ 2 Å (Puratchikody et al., 2016).

Preparasi Ligan Uji

Senyawa yang dijadikan ligan uji adalah senyawa turunan ACA dan obat pembanding kanker Doxorubisin 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.

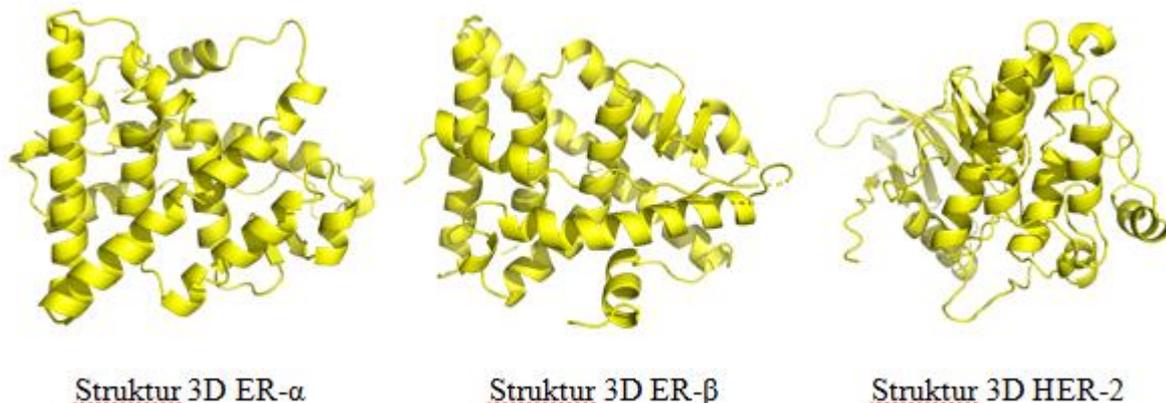
Analisis dan Visualisasi Hasil Docking Molekuler

Penentuan konformasi ligan hasil *docking* (pose terbaik) dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi ikatan paling rendah. Hasil *docking* dengan pose terbaik kemudian dianalisa menggunakan LigPlot. 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

Tahap awal *docking* molekuler adalah menyiapkan reseptor yang akan digunakan, yaitu reseptor ER- α (3ERT), ER- β (5TOA) dan HER-2 (3PP0). Pada tahap ini struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari PDB Protein Data Bank dengan alamat situs <http://www.rcsb.org/>. Hasil unduhan harus dipisah terlebih dahulu karena masih terdapat ligan asli dan masih ada molekul air. Ligan asli dan molekul air harus dipisahkan agar tidak mengganggu proses docking (Hasan et al., 2022)



Gambar 2. Struktur 3D Makromolekul

Validasi Metode *Docking*

Proses validasi metode atau penambatan ulang (*redocking*) dilakukan antara native ligan dan reseptor. Metode ini dinyatakan valid jika penambatan ulang molekular menghasilkan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) $\leq 2,0$ Å. RMSD merupakan parameter yang menyatakan perbandingan jarak atom pada senyawa sejenis dengan hasil konformasi ligan setelah *docking* dengan konformasi ligan awal (Puratchikody et al., 2016)

Tujuan dilakukan validasi metode adalah untuk membuktikan serta memastikan metode yang digunakan memenuhi syarat validitas dan dapat digunakan dalam menguji senyawa lain sehingga dapat meminimalisir kesalahan. Optimasi dan penentuan gridbox dilakukan dengan aplikasi Autodock, penentuan grid box (daerah ikatan) dilakukan untuk menentukan ruang tambat ligan pada proses penambatan molekul (Puratchikody et al., 2016).

Tabel 1.
Hasil visualisasi docking

Gridbox							
Makromolekul	Center			Dimensi			RMSD (Å)
Koordinat	x	Y	z	x	y	z	
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
HER-2	17.098,	16.548,	26.600	9.854	15.134	8.270	1.943

Validasi hasil docking pada tabel 2 menggunakan aplikasi Pymol dan menghasilkan nilai RMSD pada reseptor ER- α , ER- β , dan IKK berturut-turut adalah 1.361, 1.145, dan 1.943. Berdasarkan hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa validasi metode docking molekular ini memenuhi syarat validasi dan dapat digunakan untuk tahapan pengujian in silico pada senyawa uji lainnya.

Persiapan senyawa Uji

Senyawa uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu senyawa turunan ACA yaitu senyawa [4-[(3E)-penta-1,3-dien-3-yl]phenol] dan [4-[(E)-but-2-en-2-yl]phenol], dan sebagai senyawa pembanding digunakan adalah senyawa asli ACA dan obat kanker (doxorubisin). Senyawa yang digunakan diunduh pada web marvin.js dalam bentuk 3D kemudian disave dalam format .sdf. Selanjutnya ligan uji yang disiapkan akan otomatis di optimasi pada saat proses *crossdocking* menggunakan aplikasi pyrx.. Preparasi senyawa uji dilakukan dengan tujuan mendapatkan senyawa yang berada dalam kondisi stabil yaitu pada senyawa dengan energi terendah (Jufri & Azra, 2023).

Docking Molekular Ligan uji terhadap protein target

Docking senyawa ligan uji pada protein target dilakukan menggunakan script agar mendapatkan hasil *docking* secara otomatis. Reseptor yang digunakan yaitu ER- α , ER- β dan Her-2.

Tabel 2.
Nilai RMSD Hasil docking

P rotein target	Nilai RMSD (Å)			
	ACA	Senyawa PDP	Senyawa BEP	Doxorubisin
ER- α	1.35	1.90	0.01	0.66
ER- β	1.23	0.55	0.53	1.45
Her-2	1.56	3.62	2.88	1.64

Tabel 3.
Binding affinity hasil docking

Protein target	Binding affinity (kkal/mol)			
	ACA	Senyawa PDP	Senyawa BEP	Doxorubisin
ER- α	-6.5	-6.3	-6.3	-6.2
ER- β	-6.3	-6.6	-6.5	-6.5
Her-2	-7.4	-6.9	-6.8	-6.1

Analisis hasil *molekular docking* pada penelitian ini adalah nilai *binding affinity* (*docking score*) dan nilai RMSD. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antar reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antar reseptor semakin rendah (Nuraini et al., 2021).

Berdasarkan Tabel 2, dapat diketahui bahwa hampir semua nilai RMSD pada senyawa ACA, senyawa PDP, senyawa BEP dan doksorubisin memenuhi syarat RMSD yaitu ≤ 2 Å. Tetapi terdapat senyawa yang memperoleh hasil RMSD yang kurang bagus yaitu, senyawa PDP dan BEP pada protein target HER-2. Hasil RMSD yang diperoleh masih diatas dari 2Å. Ini menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh tidak memenuhi syarat. Selanjutnya pada Tabel 3, merupakan hasil nilai afinitas ikatan antara senyawa uji (ligan) dengan reseptornya. Hasil nilai afinitas pada semua semua senyawa menunjukkan hasil yang cukup bagus. Hal ini menunjukkan bahwa semua protein target dapat mengikat ligan dengan baik.

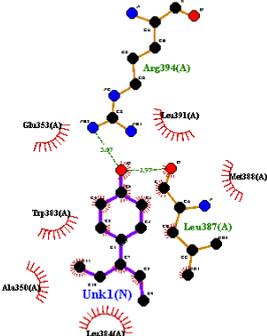
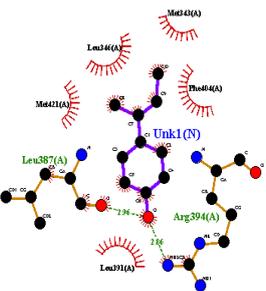
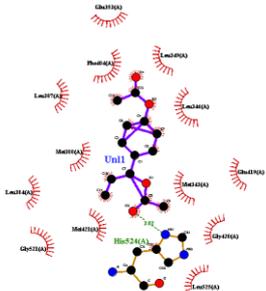
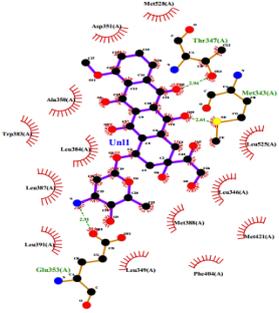
Analisis dan Visualisasi Hasil *Docking* Molekular

Analisis interaksi dan visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan menggunakan software LigPlot. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan hasil penambatan antara ligan pembanding dan ligan uji. Hasil visualisasinya berupa interaksi residu asam amino dengan ligan. Dengan adanya interaksi ini dapat dilihat hubungan antara ligan dengan reseptor sehingga dapat memiliki aktivitas penghambatan. Proses interaksi memiliki area ikatan (*Binding site*) merupakan area dari pengikatan protein terhadap ligan yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. *Binding site* memperlihatkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi. Misalnya antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hydrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik (Arwansyah et al., 2014).

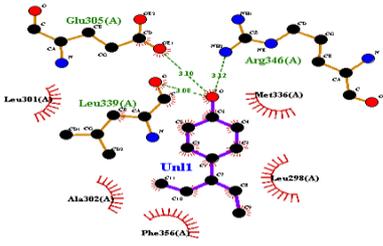
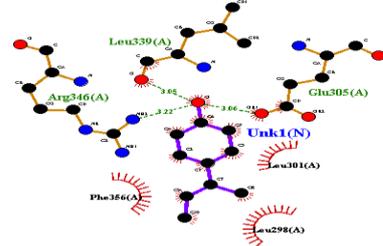
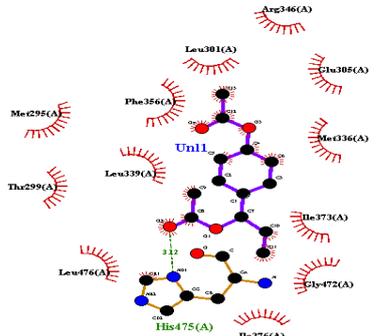
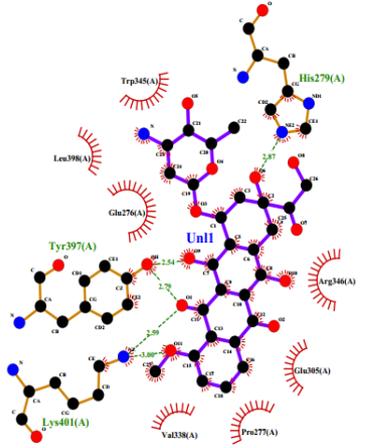
Visualisasi diterima dari asam amino yang berperan membuat kontak antara ligan dan reseptor. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terjadi akibat adanya gaya tarik menarik atom hidrogen dengan atom lain yang keelektronegatifannya besar pada suatu molekul dan merupakan ikatan yang paling kuat diantara ikatan lainnya (Kenyon et al., 2022). Ikatan hidrogen memiliki 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. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein. Interaksi hidrofobik yang baik dapat meningkatkan afinitas obat dan meningkatkan efek dari obat (Naufa et al., 2022; Pratama et al., 2022). Hasil visualisasi terdapat di tabel dibawah ini.

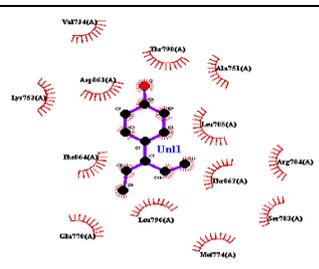
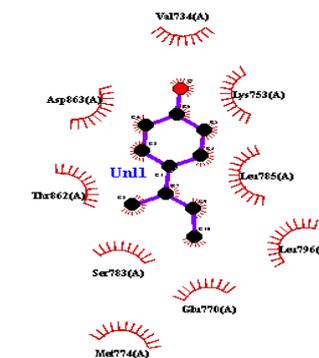
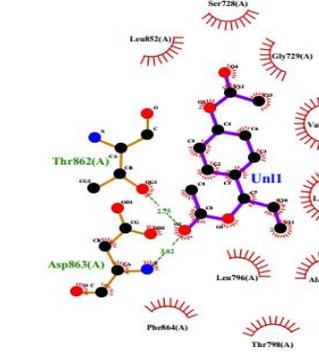
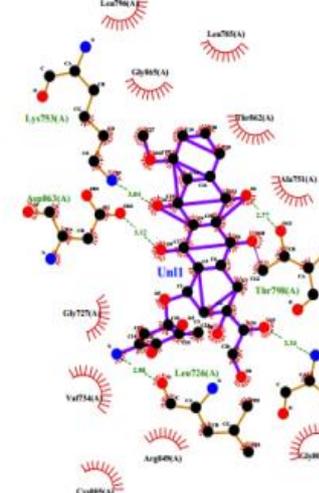
Tabel 4.
Visualisasi protein target ER- α

Nama Senyawa	Hasil visualisasi (pada ER- α)	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
Senyawa PDP		3.07	Arg394	O - N	6
		2.97	Leu387	O - O	
Senyawa BEP		2.86	Arg394	O - N	5
		2.96	Leu387	O - O	
Senyawa ACA		3.02	His524	O - N	13
Doksorubisin		2.94	Thr347	O - O	13
		2.61	Met343	O - S	
		2.91	Glu353	N - O	

Tabel 5.
Visualisasi protein target ER-β

Nama Senyawa	Hasil visualisasi (pada ER- β)	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
Senyawa PDP		3.10	Glu305	O - O	5
		3.08	Leu339	O - O	
		3.12	Arg346	O - N	
Senyawa BEP		3.22	Arg346	O - N	3
		3.05	Leu339	O - O	
		3.06	Glu305	O - O	
Senyawa ACA		3.12	His475	O - N	12
Doksorubisin		2.87	His279	O - N	7
		2.79	Tyr397	O - O	
		3.00	Lys401	O - N	

Tabel 6.
Visualisasi protein target HER-2

Nama Senyawa	Hasil visualisasi (pada HER-2)	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan	Jumlah ikatan hidrofobik
Senyawa PDP		-	-	-	13
Senyawa BEP		-	-	-	10
Senyawa ACA		2.75	Thr862	O - O	9
		3.02	Asp863	O - N	
Doksorubisin		3.04	Lys753	O - N	11
		3.12	Asp863	O - O	
		2.80	Leu726	N - O	
		2.77	Thr798	O - O	
		3.34	Met801	O - N	

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).

Hasil visualisasi pada protein target ER- α senyawa uji PDP dan BEP sama-sama memiliki ikatan hidrogen sejumlah 2, sebagai pembanding senyawa ACA memiliki 1 ikatan hidrogen dan doksorubisin memiliki ikatan hidrogen sejumlah 3 dan menjadi yang terbanyak. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek senyawa PDP adalah 2.97 Å, senyawa BEP adalah 2.86 Å, senyawa ACA adalah 3.02 Å dan doksorubisin 2.61 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa PDP terbanyak sejumlah 6, senyawa BEP sejumlah 5, senyawa ACA sejumlah 13 dan doksorubisin sejumlah 13 ikatan hidrofobik.

Hasil visualisasi protein target ER- β senyawa uji PDP dan BEP sama-sama memiliki ikatan hidrogen sejumlah 3, sebagai pembanding senyawa ACA memiliki 1 ikatan hidrogen dan doksorubisin juga memiliki ikatan hidrogen sejumlah 3. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek senyawa PDP adalah 3.08 Å, senyawa BEP adalah 3.05 Å, senyawa ACA adalah 3.12 Å dan doksorubisin 2.79 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa PDP terbanyak sejumlah 5, senyawa BEP sejumlah 3, senyawa ACA sejumlah 12 dan doksorubisin sejumlah 7 ikatan hidrofobik.

Hasil visualisasi protein target HER-2 senyawa uji PDP dan BEP sama-sama tidak memiliki ikatan hidrogen, senyawa ACA memiliki 2 ikatan hidrogen dan doksorubisin memiliki ikatan hidrogen sejumlah 5. Selanjutnya jarak ikatan paling pendek senyawa ACA adalah 2.75 Å dan doksorubisin 2.77 Å. Lalu terdapat ikatan hidrofobik senyawa PDP terbanyak sejumlah 13, senyawa BEP sejumlah 10, senyawa ACA sejumlah 9 dan doksorubisin sejumlah 11 ikatan hidrofobik. Hasil pada senyawa uji PDP dan BEP menunjukkan hasil yang kurang baik terutama pada protein target HER-2 yang tidak terdapat ikatan hidrogen.

SIMPULAN

Senyawa PDP dan BEP sudah teruji mampu menjadi agen terapi pengobatan kanker payudara. Hal ini dibuktikan secara *in silico* yang ditandai dengan nilai afinitas yang kecil, yang artinya ikatan dan reaksi yang terjadi sama-sama kuat dan efisien antara ligan dengan reseptornya. Senyawa PDP dan senyawa BEP mampu memiliki nilai RMSD ≤ 2 Å pada protein target ER- α dan ER- β . sehingga pengujian dikatakan valid karena memenuhi syarat. Tetapi pada protein target HER-2 hasil yang didapatkan kurang baik karena nilai RMSD yang diperoleh masih diatas 2 Å sehingga tidak valid karena tidak memenuhi syarat. Selanjutnya senyawa PDP dan senyawa BEP teruji mampu memiliki ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik yang mirip seperti senyawa ACA dan obat kanker doksorubisin, sehingga senyawa PDP dan senyawa BEP ini berpotensi sebagai pengembangan pengobatan antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19.

- Ashariati, A. (2019). Manajemen Kanker Payudara Komprehensif. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- 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.
- 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>
- Kenyori, I., Alamsyah, M., & Nurjanah, C. I. (2022). STUDI IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF KUERSETIN KULIT JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia*) SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PAYUDARA. *B I M F I*, 9(1), 1–10.
- Kojima-Yuasa, A., & Matsui-Yuasa, I. (2020). Pharmacological Effects of 1'-Acetoxychavicol Acetate, a Major Constituent in the Rhizomes of *Alpinia galanga* and *Alpinia conchigera*. *Journal of Medicinal Food*, 23(5), 465–475. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4490>
- Mohtar, K., Fatimawali, Rumondor, E. M., Datu, O. S., & Tallei, T. (2021). Studi In Silico Senyawa Eugenol Cengkeh (*Syzygium Aromaticum* L.) Terhadap Reseptor Er-?, Er-? dan Her-2 pada Kanker Payudara. *Pharmakon*, 10(3), 1001–1008.
- 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., Chemical, D., Silico, I., & Payudara, K. (2021). *Studi In Silico Senyawa Galangin*

Lengkuas (Alpinia galanga) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara.

- 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>
- Puratchikody, A., Sriram, D., Umamaheswari, A., & Irfan, N. (2016). 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0169-9>
- Sari, H. D. P., & Dai, M. (2017). Aktivitas Antiproliferatif Ekstrak Terstandar Lengkuas (*Alpinia galanga*) Berdasarkan Senyawa 1'-Asetoksi Kavikol Asetat Pada Sel Kanker Payudara MCF7. *Skripsi Thesis UMS*.
- 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>
- Suryani, Y. (2020). KANKER PAYUDARA. In *PT. Freeline Cipta Granesia*. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>.