

**MONOGRAF**  
**KASTURI (*Mangifera casturi*) SEBAGAI**  
**PENCEGAH KANKER PAYUDARA:**  
**STUDI BIOKEMOINFORMATIKA**

dr.Salmon Charles P.T. Siahaan, Sp.OG  
Noer Komari, S.Si, M.Kes  
Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si



## **MONOGRAF**

### **KASTURI (*Mangifera casturi*) SEBAGAI PENCEGAH KANKER PAYUDARA: STUDI BIOKEMOINFORMATIKA**

Tim Penyusun:

**dr.Salmon Charles P.T. Siahaan, Sp.OG**

**Noer Komari, S.Si, M.Kes**

**Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si**

Editor:

**Prof. Sunardi, S.Si., M.Sc., Ph.D**

Desain Cover:

**Muhammad Ramli**

Layouter:

**Sri Wiliany**

Hak cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

#### **PENERBIT:**

**CV Banyubening Cipta Sejahtera**

Alamat: Jl. Sapta Marga Blok E No. 38 RT 007 RW 003

Guntung Payung, Landasan Ulin, Banjarbaru 70721

E-mail: [penerbit.bcs@gmail.com](mailto:penerbit.bcs@gmail.com)

Ukuran: xi + 107 hlm, 15.5 x 23 cm

Cetakan Pertama: Juli 2022

**ISBN: 978-623-5774-60-2**

IKAPI: No. Anggota: 006/KSL/2021

## ABSTRAK

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang tidak normal pada jaringan payudara manusia. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) merupakan faktor pertumbuhan epidermal manusia yang ditemukan di luar sel payudara. Cyclin-dependent kinase 6 (CDK-6) merupakan salah satu faktor intraseluler dalam siklus sel yang bekerja melalui ikatan dengan kelompok protein (siklin). Estrogen receptor alpha ( $ER\alpha$ ) merupakan faktor transkripsi yang diaktifkan ligan. Protein Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) merupakan model sel kanker payudara. HER-2, CDK-6 dan  $ER\alpha$  dalam keadaan normal berperan dalam pertumbuhan sel seperti regulasi proliferasi sel, diferensiasi, migrasi dan dapat digunakan dalam terapi kanker payudara. Tanaman kasturi (*Mangifera casturi*) adalah tanaman khas Kalimantan yang banyak mengandung metabolit sekunder. Senyawa kimia pada tanaman kasturi diduga berperan sebagai penghambat sel kanker payudara. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi metabolit sekunder (mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat) dari *Mangifera casturi* sebagai inhibitor pertumbuhan sel kanker payudara secara docking molekular. Protein target yang dipilih adalah HER-2 (PDB ID: 3PP0), CDK-6 (PDB ID: 4TTH), MCF-7 (PDB ID: 4XO6) dan  $ER\alpha$  (PDB ID: 3ERT). Sifat fisikokimia Senyawa dianalisis menggunakan web server pkCSM dan SwissADME. Hasil *docking molekular* menunjukkan bahwa semua senyawa berpotensi sebagai inhibitor pertumbuhan sel kanker payudara berdasarkan nilai  $\Delta G$  dan interaksi dengan residu protein. Senyawa yang paling berpotensi adalah mangiferin. Protein HER-2 adalah protein target docking terbaik dari ligan.

**Kata kunci:** kanker payudara, *Mangifera casturi*, mangiferin, HER-2, *molecular docking*

## **ABSTRACT**

*Breast cancer is the abnormal growth of cells in human breast tissue. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) is a human epidermal growth factor found outside breast cells. Cyclin-dependent kinase 6 (CDK-6) is one of the intracellular factors in the cell cycle that acts by binding to protein groups (cyclins). Estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) is a ligand-activated transcription factor. The Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) protein is a model of breast cancer cells. HER-2, CDK-6 and ER $\alpha$  under normal conditions play a role in cell growth such as regulation of cell proliferation, differentiation, migration and can be used in breast cancer therapy. Kasturi plant (*Mangifera casturi*) is a typical plant of Kalimantan which contains a lot of secondary metabolites. It is suspected that there are chemical compounds in the musk plant that act as an inhibitor of breast cancer cells. This study aims to predict the potential of secondary metabolites (mangiferin, gallic acid, methyl gallate, taxifolin and pyrocatechuic acid) from *Mangifera casturi* as breast cancer cell growth inhibitors by molecular docking. The selected target proteins were HER-2 (GDP ID: 3PP0), CDK-6 (GDP ID: 4TTH), MCF-7 (GDP ID: 4XO6) and ER $\alpha$  (GDP ID: 3ERT). The physicochemical properties of the compounds were analyzed using pkCSM and SwissADME web servers. Docking molecular results showed that all compounds were potential as inhibitors of breast cancer cells growth based on free energy Gibbs ( $\Delta G$ ) values and protein residues interactions. The most potent compound was mangiferin. The HER-2 protein was the best docking target protein of the ligand.*

**Keywords:** *breast cancer, *Mangifera casturi*, mangiferin, HER-2, molecular docking*

## **PRAKATA**

Rasa terimakasih yang tinggi kami haturkan kehadiran Allah, Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat anugrah-Nya sehingga buku Monograf KASTURI (*Mangifera casturi*) SEBAGAI PENCEGAH KANKER PAYUDARA: STUDI BIOKEMOINFORMATIKA dapat kami selesaikan dengan baik. Buku ini berisi hasil kajian atau riset tentang skrining senyawa aktif dari mangga kasturi (*M. casturi*) sebagai kandidat obat antikanker payudara secara virtual (docking molekular).

Pohon kasturi atau disebut sebagai mangga kasturi ini adalah tanaman khas Kalimantan. Tanaman ini banyak dikaji manfaat dan kegunaannya dari sisi medis. Kandungan flavonoid dan terpenoid pada tanaman kasturi mempunyai sifat antioksidan. Beberapa senyawa penting pada tanaman kasturi antara lain: mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat. Senyawa tersebut yang akan dikaji potensinya sebagai antikanker payudara secara *in silico* dengan docking molekular.

Buku ini membahas interaksi senyawa metabolit sekunder dari tanaman kasturi sebagai ligan dengan protein yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker payudara sebagai reseptor dengan metode *in silico* (docking molekular). Struktur senyawa didapatkan dari database PubChem. Protein target docking diunduh dari RCSB Protein Data Bank. Sifat fisiko kimia senyawa dianalisis dengan SwissADME dan docking molekular menggunakan web server SwissDock.

Buku monograf ini akan membantu memberikan gambaran bagaimana melakukan kajian docking molekular suatu senyawa sebagai kandidat obat antikanker payudara. Kehadiran buku monograf ini merupakan jawaban atas besarnya minat para peneliti, dosen dan mahasiswa yang ingin melakukan kajian docking molekular antara ligan dan reseptor. Buku monograf ini diharapkan dapat membantu untuk mengembangkan pemahaman ilmu kimia dan farmasi terutama terkait dengan skrining senyawa obat dari bahan alam dengan

menggunakan perangkat komputer. Buku ini disampaikan dengan gaya yang mudah dipahami oleh pemula.

Kami menyadari buku Monograf KASTURI (Mangifera casturi) SEBAGAI PENCEGAH KANKER PAYUDARA: STUDI BIOKEMOINFORMATIKA ini masih banyak kekurangan dan memerlukan perbaikan, sehingga kami sangat senang jika para pembaca memberikan kritik dan masukan terhadap buku ini untuk perbaikan di edisi berikutnya. Semoga buku ini dapat bermanfaat.

Banjarbaru, Juli 2022

dr. Salmon Charles PT Siahaan  
[charles.siahaan@ciputra.ac.id](mailto:charles.siahaan@ciputra.ac.id)

Noer Komari

[nkomari@ulm.ac.id](mailto:nkomari@ulm.ac.id)

Eko Suhartono

[esuhartono@ulm.ac.id](mailto:esuhartono@ulm.ac.id)

# DAFTAR ISI

|                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>HALAMAN SAMBUT</b> .....                                             | <b>i</b>   |
| <b>PRAKATA</b> .....                                                    | <b>v</b>   |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                                 | <b>vii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                                              | <b>ix</b>  |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                                               | <b>xi</b>  |
| <br>                                                                    |            |
| <b>BAB 1 PENGANTAR STUDI BIOKEMOINFORMATIKA</b> .....                   | <b>1</b>   |
| 1.1.    Pendahuluan.....                                                | 1          |
| 1.2.    Rumusan Masalah .....                                           | 5          |
| 1.3.    Tujuan Penelitian .....                                         | 6          |
| <br>                                                                    |            |
| <b>BAB 2 SENYAWA DAN STUDI BIOKEMOINFORMATIKA TANAMAN KASTURI</b> ..... | <b>7</b>   |
| 2.1.    Tanaman Kasturi (Mangifera casturi) .....                       | 7          |
| 2.2.    Metabolit sekunder Mangifera casturi.....                       | 9          |
| 2.2.1    Senyawa mangiferin.....                                        | 9          |
| 2.2.2    Senyawa asam galat.....                                        | 10         |
| 2.2.3    Senyawa metil galat.....                                       | 11         |
| 2.2.4    Senyawa taksifolin.....                                        | 11         |
| 2.2.5    Senyawa asam pirokatekuat .....                                | 12         |
| 2.3.    Kanker payudara.....                                            | 13         |
| 2.4.    Protein pada kanker payudara .....                              | 15         |
| 2.5.    Kajian in silico.....                                           | 18         |
| 2.6.    Web server pkCSM dan Swiss ADME.....                            | 19         |
| 2.7.    Penambatan molekul (docking molekular).....                     | 22         |

|                                             |                                                     |            |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|
| 2.8                                         | SwissDock .....                                     | 24         |
| 2.8.1                                       | Preparasi protein .....                             | 26         |
| 2.8.2                                       | Preparasi ligan.....                                | 27         |
| 2.9                                         | Visualisasi Hasil Docking .....                     | 30         |
| <b>BAB 3 KAJIAN DOCKING MOLEKULAR .....</b> |                                                     | <b>33</b>  |
| 3.1                                         | Pemilihan metabolit sekunder Mangifera casturi..... | 33         |
| 3.2                                         | Pemilihan protein target docking .....              | 34         |
| 3.3                                         | Analisis dengan pkCSM dan Swiss ADME .....          | 37         |
| 3.4                                         | Preparasi protein target dan ligan .....            | 40         |
| 3.5                                         | Penambatan molekul (Docking molekular).....         | 43         |
| 3.5.1                                       | Penambatan molekul senyawa mangiferin .....         | 45         |
| 3.5.2                                       | Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat .....         | 53         |
| 3.5.3                                       | Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat.....         | 61         |
| 3.5.4                                       | Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin .....         | 70         |
| 3.5.5                                       | Penambatan Molekul Senyawa Asam Pirokatekuat ..     | 78         |
| 3.6                                         | Potensi Senyawa Uji dan Protein Target .....        | 86         |
| <b>BAB 4 PENUTUP .....</b>                  |                                                     | <b>93</b>  |
| 4.1                                         | Kesimpulan .....                                    | 93         |
| 4.2                                         | Saran.....                                          | 93         |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                  |                                                     | <b>94</b>  |
| <b>Glosarium.....</b>                       |                                                     | <b>104</b> |
| <b>Indeks Buku.....</b>                     |                                                     | <b>107</b> |



# DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Gambar 1.</b> Tanaman Kasturi ( <i>Mangifera casturi</i> ) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8  |
| <b>Gambar 2.</b> Struktur Kimia Mangiferin.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 |
| <b>Gambar 3.</b> Struktur Kimia Asam Galat .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10 |
| <b>Gambar 4.</b> Struktur Kimia Metil Galat.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 |
| <b>Gambar 5.</b> Struktur Kimia Taksifolin.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12 |
| <b>Gambar 6.</b> Struktur Kimia Asam Pirokatekuat.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12 |
| <b>Gambar 7.</b> Tampilan web server: a. pkCSM dan SwissADME..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20 |
| <b>Gambar 8.</b> Gambar tampilan web server SwissDock.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25 |
| <b>Gambar 9.</b> Gambar tampilan hasil docking pada SwissDock ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26 |
| <b>Gambar 10.</b> Gambar tampilan depan program Chimera.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 31 |
| <b>Gambar 11.</b> Gambar tampilan depan program Discovery<br>Studio Visualizer .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 32 |
| <b>Gambar 12.</b> Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (D)<br>dan ER $\alpha$ (D) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 41 |
| <b>Gambar 13.</b> Hasil Preparasi Mangiferin (A), Asam Galat (B),<br>Metil Galat (C), Taksifolin (D), Asam<br>Pirokatekuat (E), Native Ligand O3Q (2-{2-[4-<br>{5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-<br>3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-<br>yl]ethoxy}ethanol) (F), 24V (9-cyclopentyl-N-(5-<br>piperazin-1-yl)pyridin-2-<br>yl)pyrido[4,5]pyrrolo[1,2-d]pyrimidin-2-amine)<br>(G), 5SD (5 $\alpha$ -Androstan-3,17-Dione) (H)<br>dan OHT (4-Hydroxytamoxifen) (I) dengan<br>Program Chimera 1.15 ..... | 43 |
| <b>Gambar 14.</b> Penambatan Molekul Senyawa Mangiferin<br>terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B),<br>MCF-7 (C) , ER $\alpha$ (D), Native Ligand O3Q (E),<br>Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G)<br>dan Native Ligand OHT (H).....                                                                                                                                                                                                                                                                           | 51 |

- Gambar 15.** Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand 03Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H).....60
- Gambar 16.** Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand 03Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H).....68
- Gambar 17.** Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand 03Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H).....77
- Gambar 18.** Penambatan Molekul Senyawa Asam Pirokatekuat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand 03Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H).....85

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabel 1.</b> T Struktur Kompleks 3D Protein Target .....                                                             | 27 |
| <b>Tabel 2.</b> Struktur 2D Senyawa Uji.....                                                                            | 28 |
| <b>Tabel 3.</b> Struktur 2D Native Ligand .....                                                                         | 29 |
| <b>Tabel 4.</b> T Hasil Analisis Toksistas Senyawa Uji dengan<br>pkCSM dan Swiss ADME .....                             | 38 |
| <b>Tabel 5.</b> Hasil Kategori Nilai LD <sub>50</sub> Senyawa Uji.....                                                  | 39 |
| <b>Tabel 6.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Mangiferin dan<br>Native Ligand dengan Protein Target .....            | 46 |
| <b>Tabel 7.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat<br>dan Native Ligand dengan Protein Target .....            | 54 |
| <b>Tabel 8.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat<br>dan native ligand dengan Protein Target .....           | 62 |
| <b>Tabel 9.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin dan<br>native ligand dengan Protein Target .....            | 71 |
| <b>Tabel 10.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Asam<br>Pirokatekuat dan native ligand dengan Protein<br>Target ..... | 79 |
| <b>Tabel 11.</b> Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji dan Native<br>Ligand dengan Protein HER-2.....                    | 89 |



# PENGANTAR STUDI BIOKEMOINFORMATIKA

## BAB 1

### 1.1. Pendahuluan

Tanaman kasturi (*Mangifera casturi*) termasuk dari salah satu tanaman mangga-mangga (genus *mangifera*) yang banyak tumbuh di Indonesia. Tanaman kasturi atau mangga kasturi ini merupakan tanaman khas Kalimantan. *Mangifera casturi* adalah salah satu dari 31 spesies mangga yang ditemukan di Kalimantan, Indonesia. Pada tahun 2000, spesies ini telah ditemukan di pulau Kalimantan (Sarawak dan Sabah). 'Casturi' berasal dari daerah pedesaan di sekitar Banjarmasin di Kalimantan Selatan, yang disebut Kalimantan atau Kasturi. *M. casturi* merupakan tanaman spesifik dengan karakteristik unggul (Sukmana et al., 2020). Buahnya mirip dengan buah mangga namun berukuran kecil, cukup padat, memiliki bau yang menyengat dan memiliki rasa dan aroma yang sangat khas (Ayala-Silva et al., 2013).

*Mangifera casturi* dapat mencapai ketinggian 15 m dan dapat mentolerir kondisi cuaca ekstrim. *Mangifera casturi* mengandung senyawa bioaktif seperti golongan alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid dan fenolik yang terbukti dapat digunakan sebagai antioksidan, anti inflamasi, antibakteri, antijamur, antidiabetes, antileukimia dan imunostimulan. *Mangifera casturi* berpotensi sebagai pengobatan tradisional (Sukmana et al., 2020). Tanaman mangga ini juga digunakan sebagai pengobatan diare, disentri, hipertensi, rematik, dan berbagai penyakit kulit (Parvez, 2016). Tanaman genus *Mangifera* umumnya terbukti memiliki aktivitas antioksidan. Kandungan senyawa yang dimiliki oleh anggota genus *Mangifera* umumnya identik satu sama lain. Salah satu contoh

adalah buah kasturi mengandung total flavonoid lebih banyak dibandingkan dengan daun kelakai, batang gerunggung dan akar pasak bumi (Suhartono et al., 2012). Sutomo et al (2013) juga melaporkan bahwa buah mangga kasturi mengandung senyawa golongan terpenoid atau steroid dan fenolik yang teruji memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Kandungan polifenol yang terdapat pada mangga kasturi terutama pada daunnya adalah asam galat, metil galat, taksifolin, asam pirokatekuat dan mangiferin yang merupakan konstituen utama pada daun, kulit batang dan daging buah kasturi (Pardede & Koketsu, 2017).

Senyawa mangiferin sebagai senyawa utama pada *M. casturi* terbukti memiliki aktivitas antioksidan, immunomodulator dan anti-inflamasi (Ramírez et al., 2016) serta antikanker (Imran et al., 2017). Menurut Ekaprasada et al (2010), senyawa asam galat dan turunannya metil galat dapat berperan sebagai antioksidan karena memiliki kelebihan untuk mendonasikan proton dan sebagai inhibitor radikal bebas. Selain sebagai antioksidan, metil galat juga memiliki kelebihan sebagai antikanker (Khurana et al., 2014). Senyawa taksifolin telah diidentifikasi sebagai agen antineoplastik potensial dalam berbagai jenis kanker, seperti karsinogenesis payudara, karsinogenesis usus besar, karsinogenesis kulit, osteosarcoma, sarkoma Ewing dan kanker prostat (Chen et al (2018). Senyawa asam pirokatekuat juga memiliki aktivitas antioksidan dan antileukemik (Pardede & Koketsu, 2017). Sutomo et al (2013) melaporkan bahwa senyawa triterpen yang terkandung pada tanaman kasturi seperti lupeol dan betasitosterol memiliki aktivitas anti radang. Senyawa taxifolin dan mangiferin dari buah kasturi (*Mangifera casturi*) berpotensi sebagai anti-kanker payudara. Mekanisme penghambatan senyawa taxifolin dan mangiferin dikaji terhadap protein Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) sebagai salah satu jalur terjadinya kanker payudara (Adawiyah & Komari, 2022); (Komari et al., 2022).

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berkembang di jaringan payudara. Kanker ini dapat mulai tumbuh di

payudara, saluran susu, jaringan adiposa dan jaringan ikat payudara. Kanker payudara paling sering menyerang wanita dan merupakan penyebab utama kematian. Organisasi *Internasional Agency for Research on Cancer (IARC)* menyebutkan hampir dari 400.000 wanita meninggal setiap tahun karena kanker ini (Edriss *et al.*, 2016). Menurut data World Health Organization, diperkirakan lebih dari 508.000 wanita meninggal karena kanker payudara pada tahun 2011 (Apriyanti *et al.*, 2020). Kanker payudara juga menempati urutan pertama di Indonesia pada tahun 2014 dengan 48.998 kasus kanker yang menyerang wanita. World Health Organization (2019) melaporkan pada tahun 2019 jumlah penderita kanker payudara dalam data statistik kanker sebanyak 58.256 kasus dan jumlah kematian sebanyak 22.692 kasus. Kematian akibat kanker sangat tinggi, dimana 92.200 perempuan Indonesia meninggal karena kanker dan 21,4% disebabkan oleh kanker payudara (Dermawan *et al.*, 2019).

Kanker disebabkan oleh radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh manusia. Radikal bebas dapat bergabung dengan asam amino membentuk sel-sel baru, yang diduga sebagai awal terjadinya kanker. Salah satu bentuk radikal bebas adalah ROS (*Reactive Oxygen Species*), yang merupakan senyawa pengoksidasi dari turunan oksigen yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan mutasi DNA yang selanjutnya memicu terjadinya kanker. Oleh karena itu, antioksidan diperlukan untuk mencegah atau menghambat reaksi oksidasi berantai dari ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Hasanah *et al.*, 2015). Pembentukan kanker payudara diawali dengan interaksi sel kanker dengan berbagai macam zat karsinogen dan terjadinya mutasi DNA menjadi abnormal karena perubahan protein (Sun *et al.*, 2017). Mutasi ini disebabkan oleh banyak faktor seperti paparan estrogen, gaya hidup tidak sehat, *nuliparitas*, *menarche* di bawah 12 tahun, *monopause* terlambat, terdapat riwayat penyakit kanker payudara, *endometrium*, atau kanker ovarium dan pernah terpapar sinar radiasi (Sun *et al.*, 2017). Jika faktor resiko tersebut tidak dikendalikan maka akan

menyebabkan perkembangan sel kanker lebih cepat dan berdampak buruk pada penderita.

Pengujian aktivitas antikanker payudara secara *in silico* dapat dilakukan terhadap protein target HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*) (Rohmah, 2017). HER-2 menjadi target terapeutik kanker yang penting karena HER-2 merupakan pasangan utama aktivasi jalur sinyal HER dan di antara semua kompleks HER, HER-2 memiliki potensi mitogenik tertinggi. Selain itu, HER-2 mencegah aktivasi beberapa kaskade sinyal intraseluler yang dapat menyebabkan karsinogenesis (Amtiria & Berawi, 2018). Selain HER-2, CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase 6*) juga berperan dalam kanker payudara (Bakri *et al.*, 2019). Beberapa penelitian melaporkan fungsi dari CDK-6 antara lain dalam tumorigenesis, diferensiasi dan pemutus proliferasi seluler (Ericson *et al.*, 2003; Slomiany *et al.*, 2006). Protein lain yang menjadi target pada kanker payudara adalah MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*). Sel MCF-7 merupakan jenis *adenokarsinoma* payudara manusia, yang disebabkan oleh beberapa efusi dan digambarkan sebagai pendukung sel epitel payudara yang berdiferensiasi. Sel-sel ini juga diklasifikasikan sebagai sel yang biasa digunakan dalam model penelitian kanker payudara manusia (Lelita *et al.*, 2017). Protein penting lainnya dalam kanker payudara adalah ER (*Estrogen Receptor*). Reseptor estrogen merupakan faktor penting dalam menghambat dan menginvasi sel kanker payudara. Reseptor estrogen yang dikomplekkan dengan *genistein* biasanya merupakan model target kerja obat (Pratoko, 2012). Marisa *et al.*, (2021) telah melakukan kajian potensi phytoesterol dari kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai antikanker payudara melawati jalur ER.

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini terutama dalam bidang kesehatan, banyak melahirkan berbagai macam studi yang dalam pembelajarannya dapat memudahkan untuk memahami berbagai macam penyakit serta cara menyembuhkannya dan dapat dijadikan sebagai peluang untuk mengembangkan simulasi dan perhitungan untuk desain obat. Karena mengetahui aktivitas tanaman



memerlukan penelitian jangka panjang, biaya mahal dan tenaga kerja yang banyak, maka pengembangan atau penemuan obat baru dapat dilakukan dengan cara komputasi atau disebut dengan *in silico* melalui kajian *docking molekular* (Siswandono et al., 2017). Marisa et al., 2021 telah melakukan kajian molekular docking senyawa kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai antikanker payudara.

Studi *docking molekular* atau penambatan molekul adalah penapisan senyawa dengan prinsip berdasarkan struktur dengan bantuan komputer. Hal ini menjadi salah satu cara dalam mengeksplorasi interaksi suatu molekul seperti kandidat obat dengan suatu protein target yang saling berikatan satu dengan yang lain. Studi *docking molekular* dapat digunakan untuk mengkalkulasi potensi obat yang berkhasiat contohnya sebagai antikanker payudara. Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka sangat menarik untuk melakukan penelitian “kajian *docking molekular* senyawa metabolit sekunder dari mangga kasturi (*M. casturi*) sebagai antikanker payudara”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi untuk buah-buahan yang kurang dimanfaatkan. Buah-buahan Indonesia yang kurang dimanfaatkan mengandung beberapa pangan fungsional dan sangat bermanfaat bagi kesehatan, salah satunya adalah manga kasturi (*M. casturi*). Potensi kandungan kimia mangga kasturi yang besar sebagai bahan obat perlu dikaji secara mendalam. Banyak manfaat kesehatan mangga kasturi yang telah dikaji para peneliti, salah satunya adalah potensi senyawa *M. casturi* sebagai antikanker payudara. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam kajian ini adalah:

1. Apakah senyawa metabolit sekunder dari *M. casturi*, yaitu mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam

- pirokatekuat berpotensi menghambat protein yang berperan pada pertumbuhan sel kanker payudara?
2. Protein mana yang berinteraksi paling baik dengan senyawa dari *M. casturi* sebagai inhibitor protein yang berperan pada pertumbuhan sel kanker payudara?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini ialah sebagai berikut:

1. Menentukan apakah senyawa mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat dari *M. casturi* berpotensi menghambat protein yang berperan pada pertumbuhan sel kanker payudara.
2. Menentukan protein mana yang berinteraksi paling baik dengan senyawa dari *M. casturi* sebagai inhibitor protein yang berperan pada pertumbuhan sel kanker payudara.

## **2.1 Tanaman Kasturi (*Mangifera casturi*)**

Tanaman kasturi (*Mangifera casturi*) adalah tanaman yang dapat hidup puluhan tahun dan biasanya tumbuh di pekarangan atau hutan. Kulit batang berwarna putih pucat sampai coklat muda, terkadang dengan retakan kecil atau celah  $\pm 1$  cm yang berupa kulit mati, mirip dengan tumbuhan mangga (*M. indica*). Tinggi tanaman bisa mencapai 25-50 m atau bahkan lebih tinggi, ketebalan batang  $\pm 40$ -115 cm. Ketika kulit kayu terluka akan melepaskan getah yang awalnya bening, yang kemudian berubah menjadi merah dan hitam dalam beberapa jam. Getah ini mengandung terpenin yang memiliki bau yang menyengat dan dapat membahayakan atau menyebabkan iritasi terutama pada kulit yang sensitif (Baswarsati & Yuniarti, 2016). Daun berbentuk tunggal, gundul, tersusun dalam spiral atau spiral rapat, batang panjang, lanset ramping, ujung runcing dan 12-25 tulang daun lateral di kedua sisi tulang daun tengah serta tanpa stipula. Daun muda menggantung ke bawah lembut dan berwarna ungu tua (Abdelnaser & Shinkichi, 2010).

Bunga tanaman kasturi berbentuk bunga berkarang dalam malai dengan banyak bunga berukuran kecil dan aktinomorf dan termasuk bunga majemuk berkelamin ganda. Panjang tangkai bunga sekitar 28 cm dengan anak tangkai yang pendek yaitu 2-4 mm. Daun kelopak memiliki panjang 2-3 mm berbentuk bulat telur memanjang. Daun mahkota berbentuk bulat telur memanjang dengan bunga berbau harum. Benang sari sama panjang dengan mahkota (Rashedy et al.,

2014). Buah tanaman kasturi berbentuk bulat sampai elips dengan berat sekitar 60-84 gram, panjang sekitar 4,5-5,5 cm dan lebar sekitar 3,5-3,9 cm, warna kuning atau oranye dan berserabut untuk daging buahnya, tekstur daging buah agak kasar dengan rasa yang manis sedikit asam dan beraroma khas. Untuk biji tergolong jenis biji batu dengan dinding yang tebal (Shaban, 2009). Pohon dan buah kasturi seperti pada **Gambar 1**. Berikut taksonomi dari tanaman kasturi (*M. casturi*) secara lengkap:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Class : Magnoliopsida  
Subclass : Rosidae  
Ordo : Sapindales  
Familia : Anacardiaceae  
Genus : *Mangifera*  
Spesies : *Mangifera casturi* kosterm



**Gambar 1.** Tanaman Kasturi (*Mangifera casturi*)  
(<https://www.satuharapan.com/readdetail/read/mangga-kasturi-si-manis-ikon-flora-kalimantan-selatan>)

Genus *Mangifera* memiliki berbagai macam khasiat yang terdapat pada tiap-tiap spesies yaitu antara lain sebagai antibakteri, antidiabetes, antiinflamasi, antijamur dan aktivitas antioksidan serta sebagai antikanker. Teori kemitaksonomi

menjelaskan bahwa spesies-spesies dalam famili yang sama akan menghasilkan senyawa-senyawa yang sejenis (memiliki kerangka dasar yang sama). Bioaktivitas senyawa-senyawa yang memiliki kerangka dasar sama juga berkemungkinan memiliki bioaktivitas yang sama (Lestari et al., 2018). Melalui penelitian yang dilakukan oleh Marliani et al (2009), tanaman kasturi (*M. casturi*) memiliki kandungan flavonoid yang juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan sama seperti tanaman Mangga (*M. indica*).

## **2.2 Metabolit sekunder *Mangifera casturi***

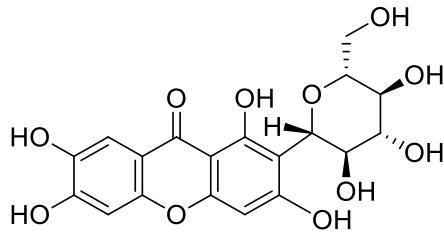
Sangat banyak senyawa metabolit sekunder didapatkan dari tanaman kasturi, baik dari batang, daun, kulit dan juga buahnya. *Mangifera casturi* mengandung senyawa bioaktif seperti golongan alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid dan senyawa fenolik (Sukmana et al., 2020). Kulit mangga kasturi mengandung saponin, flavonoid, tanin, dan steroid (Muthia & Wati, 2018). Kulit batang kasturi mengandung saponin yang berperan sebagai antibakteri (Rosyidah et al., 2012). Akar dan batang tanaman kasturi mengandung senyawa kimia umum yaitu saponin dan tannin (Mustikasari & Ariyani, 2008).

### **2.2.1 Senyawa mangiferin**

Mangiferin merupakan komponen utama yang terdapat pada genus *Mangifera*. Mangiferin atau (*1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone-C2-beta-D-glucoside*) adalah salah satu derivat xanton dan *C-glucosylxanthenes* yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan dan analgesik karena memiliki gugus hidroksil dan katekol seperti pada **Gambar 2** (Nurulmala, 2018). Mangiferin merupakan senyawa yang bertindak sebagai pendonor elektron dan bereaksi dengan radikal bebas dan memutuskan reaksi berantai radikal bebas (Kulkarni & Rathod, 2018).

Mangiferin merupakan senyawa golongan xanton yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antikanker yang ditandai dengan aktivitas sitotoksiknya yang dikaitkan dengan bentuk heterosiklik senyawa tersebut. Senyawa-senyawa heterosiklik

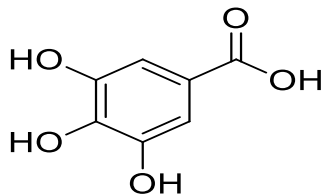
terbukti bersifat antikanker dengan menginduksi apoptosis, yang mana sifat xanton sebagai antikanker diperantarai oleh aktivitasnya sebagai antioksidan. Mekanisme aksinya dapat melalui kelator logam, peredam radikal bebas dan inhibitor peroksidasi lipid (Aulani & Muchtaridi, 2018). Struktur senyawa mangiferin tersebut ditampilkan pada **Gambar 2**.



**Gambar 2.** Struktur kimia mangiferin

### **2.2.2 Senyawa asam galat**

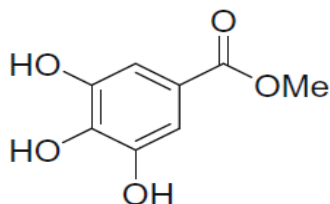
Asam galat (asam 3,4,5-trihidroksibenzoat) merupakan salah satu senyawa fenolik yang ditemukan dalam tanaman kasturi (*M. casturi*) (Ramadhan *et al.*, 2021). Gugus hidroksil pada asam galat bersifat elektroaktif dan dapat dioksidasi dengan melibatkan pelepasan elektron dan proton (Wahyuni *et al.*, 2019). Turunan asam galat yang terkandung dalam kebanyakan spesies pada genus *Mangifera*, yaitu *3-metil galat*, *gallic acid methyl ester*, *gallic acid ethyl ester*, *gallic acid propyl ester*, *m-digallic acid*, *ethyl digallate*, *ellagic acid* (Ramírez *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2008; Sellés *et al.*, 2002). Struktur senyawa asam galat tersebut ditampilkan pada **Gambar 3**.



**Gambar 3.** Struktur kimia asam galat

### 2.2.3 Senyawa metil galat

Metil galat (metil 3,4,5-trihidroksibenzoat) merupakan turunan dari asam galat. Metil galat dapat berperan sebagai antioksidan primer karena memiliki kelebihan untuk mendonasikan proton dan sebagai inhibitor radikal bebas (Ekaprasada *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian dari hasil isolasi fraksi etil asetat, terdapat kandungan senyawa metil galat pada tanaman kasturi (*M. casturi*) (Sutomo *et al.*, 2019). Selain sebagai antioksidan, metil galat juga memiliki banyak kelebihan sebagai antikanker antara lain memproteksi membran mitokondria, meningkatkan glutathion endrogen, mencegah terjadinya DNA fragmentasi, akumulasi caspase-9 yang terpotong dan membantu menghambat jalur apoptosis intrinsik sehingga mampu dalam mengurangi tingkat kematian sel (Khurana *et al.*, 2014). Struktur senyawa metil galat ditampilkan pada **Gambar 4**.

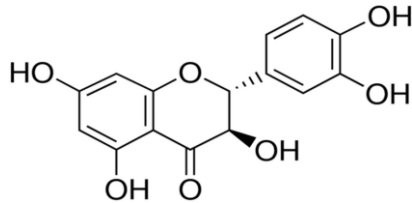


**Gambar 4.** Struktur kimia metil galat

### 2.2.4 Senyawa taksifolin

Taksifolin yang juga disebut sebagai dihydroquercetin ((2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one)) merupakan jenis flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis yang luas, termasuk antioksidan, antiparasit, pembentukan oligomer anti-amiloid-beta untuk mencegah penyakit *Alzheimer*, *antihiperurisemia*, pelindung jantung, pelindung hati, *antiangiogenesis*, *antinosiseptif*, *antioedematogenik* dan sebagainya (Topal *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian dari hasil isolasi fraksi etil asetat, terdapat kandungan senyawa taksifolin pada tanaman

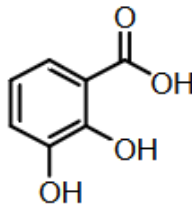
kasturi (*M. casturi*) (Pardede & Koketsu, 2017). Sampai sekarang, taksifolin telah diidentifikasi sebagai agen *antineoplastik* potensial dalam berbagai jenis kanker, seperti karsinogenesis payudara, karsinogenesis usus besar, karsinogenesis kulit, *osteosarcoma*, *sarkoma Ewing* dan kanker prostat (Chen *et al.*, 2018; Oi *et al.*, 2012). Berikut struktur senyawa taksifolin yang ditampilkan pada **Gambar 5**.



**Gambar 5.** Struktur kimia taksifolin

### 2.2.5 Senyawa asam pirokatekuat

Asam pirokatekuat (2,3-Dihydroxybenzoic acid) merupakan turunan dari asam galat. Berdasarkan penelitian dari hasil isolasi fraksi etil asetat, terdapat kandungan senyawa asam pirokatekuat pada tanaman kasturi (*M. casturi*) (Sutomo *et al.*, 2013). Kulit batang tanaman kasturi merupakan sumber asam galat dan turunannya yang baik. Asam pirokatekuat memiliki aktivitas antioksidan dan antileukemik berdasarkan hasil isolasi senyawa yang telah dievaluasi. Keberadaan dan posisi gugus hidroksil, metil dan glukosa dalam senyawa yang diisolasi mempengaruhi aktivitas antioksidan dan antileukemiknya (Pardede & Koketsu, 2017). Berikut struktur senyawa Asam Pirokatekuat yang ditampilkan pada **Gambar 6**.



**Gambar 6.** Struktur kimia asam pirokatekuat



## 2.3 Kanker payudara

Kerusakan DNA pada sel normal menyebabkan terjadinya mutasi genetik sehingga memicu munculnya sel kanker. Kanker adalah sel tubuh yang mengalami mutasi, tumbuh tidak terkendali serta mengalami pembelahan lebih cepat dari sel normal. Sel-sel kanker tidak akan mati ketika sudah cukup umur, tetapi akan terus tumbuh dan agresif, sehingga bersifat invasif dan bahkan mematikan sel-sel tubuh yang normal (Kemenkes RI, 2015). Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang tidak normal pada jaringan payudara manusia. Payudara wanita terdiri dari lobulus (kelenjar payudara), saluran susu, lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan pembuluh limfatik. Kanker payudara termasuk salah satu penyakit tumor ganas yang berasal dari sel kelenjar, jaringan penunjang payudara dan saluran, tetapi tidak termasuk kulit payudara (Depkes RI, 2009).

Beberapa gejala kanker payudara yang sering terjadi yaitu terdapat salah satu payudara yang bengkak, tertarik pada puting atau puting terasa gatal dan nyeri. Nyeri tulang, lengan bengkak, borok kulit atau penurunan berat badan dapat terjadi pada kanker payudara stadium lanjut. Terdapat 508.000 kasus kematian pada tahun 2011 akibat kanker payudara di seluruh dunia. Menurut *American Cancer Society* (2015), terdapat 231.840 kasus kanker payudara (29%) dan angka kematian 40.290 (15%). Terdapat lebih dari 580.000 kasus kanker payudara di negara berkembang setiap tahunnya dan sekitar 372.000 pasien atau 64% yang di antaranya meninggal karena kanker payudara (Suryaningsih & Sukosa, 2009). Faktor resiko kanker meliputi dua faktor, yaitu faktor eksternal (lingkungan) dan faktor internal. Faktor eksternal dari lingkungan menjadi penyebab utama terjadinya kanker, karena berbagai zat dari lingkungan bersifat karsinogen, seperti sinar ultraviolet, virus, senyawa yang terkandung dalam rokok, pencemaran lingkungan dan berbagai zat kimia, seperti obat kanker. Faktor internal kanker termasuk faktor yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh (*Cancer Helps*, 2009).

Faktor resiko kanker lain meliputi faktor resiko yang dapat diubah dan faktor resiko yang tidak dapat diubah. Faktor resiko yang dapat diubah meliputi faktor resiko yang berkaitan dengan perilaku dan gaya hidup, seperti merokok, konsumsi alkohol, obesitas, aktivitas fisik, paparan radiasi, kontrasepsi, dan diet. Sedangkan faktor resiko yang tidak dapat diubah yaitu jenis kelamin, usia, riwayat penyakit dan faktor genetik, ras dan etnis (*American Cancer Society, 2013*). Faktor lain yang tidak dapat diubah antara lain riwayat kanker saudara atau riwayat kanker lainnya seperti ovarium, faktor hormon seperti usia kehamilan pertama dan usia menstruasi pertama (Kelsey, 1991).

Kanker payudara berasal dari jaringan epitel dan paling sering terjadi pada sistem duktus. Proliferasi sel awalnya terjadi dengan perkembangan sel atipikal. Sel-sel ini akan terus menjadi *carcinoma in situ* dan menyerang matriks (stroma). Dibutuhkan 7 tahun bagi kanker untuk tumbuh dari satu sel menjadi massa (berdiameter  $\pm 1$  cm) yang cukup besar untuk disentuh. Pada ukuran ini, sekitar seperempat dari kanker payudara telah menyebar (bermetastasis). Sel kanker akan terus tumbuh dan sulit dikendalikan. Kanker payudara bermetastasis dengan langsung menyebar ke jaringan sekitarnya dan juga melalui pembuluh limfatik dan aliran darah. Sel kanker dapat menyebar melalui aliran darah dan dapat berkembang di jaringan kulit karena terganggunya permeabilitas kapiler. Sel-sel kanker ini akan terus menyusup ke jaringan kulit, menghambat dan menghancurkan pembuluh darah kapiler yang mengalirkan darah ke jaringan kulit. Sehingga mengakibatkan jaringan dan lapisan kulit akan mati (nekrosis) dan kemudian akan muncul luka kanker (Price, 2005).

Proses metastasis kanker payudara dipicu oleh aktivasi atau ekspresi berlebih dari beberapa protein, seperti reseptor estrogen (ER) dan erbB-2 (HER2) yang merupakan protein yang rentan terhadap kanker payudara (Eccles, 2002; Fuqua, 2002). Sekitar 50% kasus kanker payudara adalah kanker yang bergantung pada estrogen, dan sekitar 30% kasus adalah kanker positif mengekspresi HER-2. Selain perannya dalam

metastasis, kedua protein ini juga berperan dalam perkembangan kanker payudara. Estrogen berikatan dengan reseptor estrogen (ER) untuk membentuk kompleks reseptor aktif dan mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel. Estrogen dapat merangsang ekspresi protein yang berperan dalam progresi siklus sel, seperti cyclin D1, CDK-4 (Cyclin-Dependent Kinase 4), Cyclin E, dan CDK-2. Aktivasi reseptor estrogen juga berperan dalam aktivasi beberapa onkoprotein (seperti Ras, Myc, dan CycD1). Aktivasi protein ini menyebabkan pertumbuhan berlebih dengan mengaktifkan onkoprotein lain seperti PI3K, Akt, Raf dan ERK (Hedenfalk *et al.*, 2002).

Pengobatan pasien kanker payudara biasanya dilakukan dengan radioterapi, kemoterapi dan pembedahan (operasi). Pembedahan adalah bentuk pengobatan kanker tertua. Terapi radiasi digunakan untuk mengecilkan tumor sebelum atau sesudah operasi. Cara pengobatan lainnya adalah kemoterapi, yaitu penggunaan obat antikanker atau biasa disebut cytostika untuk membunuh sel kanker (Bertiani, 2009). Perawatan yang dilakukan memiliki efek samping yaitu menghambat masuknya nutrisi yang dibutuhkan oleh tubuh. Pasien kanker umumnya mengalami penurunan status gizi atau cachexia dan ditandai dengan kurus serta status gizi yang buruk (Setyaningrum, 2009).

## **2.4 Protein pada kanker payudara**

Proses pertumbuhan kanker payudara dipicu oleh aktivasi atau ekspresi dari beberapa protein seperti HER-2, CDK-6 dan ER. Protein HER-2 merupakan faktor pertumbuhan epidermal manusia yang ditemukan di luar sel payudara. Protein HER-2 merupakan struktur kristalografi domain Kinase dari Human ErbB2. Famili ini terdiri dari EGFR (ErbB1), HER-2 (ErbB2, HER2/neu), HER-3 (ErbB3) dan HER-4 (ErbB4). Semua reseptor dalam keluarga ErbB mengandung wilayah tirosin kinase sitoplasma, kecuali untuk HER-2 yang mengikat ligan tertentu melalui domain ekstraseluler (Carter *et al.*, 1992). Reseptor

HER-2 dalam keadaan normal berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi dan migrasi. Namun, HER-2 tidak bekerja dengan baik dan menghasilkan terlalu banyak salinan gen pada sekitar 25% kasus kanker payudara. Semua tambahan gen HER-2 ini akan menyebabkan sel payudara memproduksi terlalu banyak reseptor HER-2 (overekspresi protein HER-2). Hal tersebut menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel payudara yang tidak terkendali dan berubah menjadi tumor ganas (Liao, 2016). Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa penghambatan ekspresi HER-2 dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Oleh karena itu, gen HER-2 menjadi target pengobatan kanker payudara dan sebagai prediktor respon kemoterapi (Widjaja, 2011).

Protein CDK merupakan salah satu faktor intraseluler dalam siklus sel yang bekerja melalui ikatan dengan klompok protein (siklin). Protein CDK-6 berfungsi dalam proliferasi sel, di mana mereka membantu mendorong perkembangan sel ke fase sintetik DNA (S) dari siklus pembelahan sel. Aktivitas enzimatik CDK-6 pada celah pertama fase (G1) dari siklus diatur oleh siklin tipe-D yang diekspresikan sebagai respons terhadap berbagai sinyal ekstraseluler, termasuk mitogen stimulasi, sitokin penghambat, penginduksi diferensiasi dan kontak sel-sel. Tiga siklin tipe D (D1, D2 dan D3) diekspresikan secara berbeda, sendiri atau dalam kombinasi di mana mereka berkumpul dengan CDK-4 dan CDK-6 untuk membentuk kompleks holoenzim yang aktif secara enzimatik. Reseptor CDK-6 berperan dalam terapi kanker payudara (Sherr *et al.*, 2015) dan menghambat Leukemia mieloid akut (AML) (Zhihong *et al.*, 2014).

Protein MCF-7 merupakan model sel kanker payudara yang banyak digunakan dalam penelitian. Sel MCF-7 diperoleh dari jaringan epitel payudara seorang wanita 69 tahun dengan adenokarsinoma payudara efusi pleura (Larson & Sherman, 2015). Sel dapat menempel dan tumbuh pada media pertumbuhan DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) atau RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) yang mengandung 10% FBS (*Fetal Bovine Serum*) dan 1% antibiotik penisilin (Aouali *et*

*al.*, 2003; Butt *et al.*, 2000). Sel ini memiliki kemampuan untuk mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel dan mampu berikatan dengan reseptor estrogen dalam sitoplasma sehingga membentuk kompleks reseptor aktif (Foster, 2001). Ciri-ciri sel ini antara lain resisten terhadap obat kemoterapi (dexamethasone), mengekspresikan reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ), reseptor progesteron (PR), HER2, overekspresi Bcl-2, Cyclin D-1 dan tidak mengekspresikan caspase-3 (Lacroix *et al.*, 2006). Sel yang mati pada proses apoptosis memberikan sinyal dan diperantarai oleh beberapa gen yang mengkode protein untuk enzim pencernaan yang disebut caspase. Peristiwa apoptosis terjadi karena sitokrom c dilepaskan melalui jalur caspase-3 untuk mengganggu fungsi barrier membran mitokondria pada sel normal. Aktivasi caspase-3 dipengaruhi oleh reseptor keluarga Bcl-2. Protein ini terdiri dari pro-apoptosis (Bax dan Bak) dan anti-apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-XL). Ekspresi berlebih Bcl-2 anti-apoptosis dapat mencegah aktivasi caspase-3 pada fase pelepasan sitokrom c, sehingga apoptosis tidak terjadi. Peristiwa inilah yang terjadi pada sel kanker payudara MCF-7 (Mooney *et al.*, 2002). MCF-7 merupakan model sel yang umum digunakan dalam pengujian efek kanker payudara secara *in vitro* (Widowati & Mudahar, 2009).

Protein ER merupakan faktor transkripsi yang diaktifkan ligan dan termasuk dalam kelompok reseptor hormon nuklir dari superfamili nuklir molekul reseptor. Protein estrogen memainkan peran penting dalam pertumbuhan sel. Ada dua macam reseptor yang dikenal selama ini, yaitu ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . Kedua ER ini diekspresikan secara luas dalam tipe jaringan yang berbeda, tetapi ada beberapa perbedaan penting dalam pola ekspresinya (Couse *et al.*, 1997). ER $\alpha$  dapat ditemukan pada sel kanker payudara, endometrium, stroma ovarium dan hipotalamus (Yaghmaie, 2005). Sedangkan pada pria, protein ER $\alpha$  ditemukan di sel epitel saluran eferen (Lobley *et al.*, 2003). Ekspresi protein ER $\beta$  ditemukan di ginjal, jantung, paru-paru, otak, tulang, prostat, mukosa usus dan sel endotel (Babiker *et al.*, 2002). Salah satu kunci utama pengobatan kanker,

terutama kanker payudara, adalah dengan menghambat aktivitas estrogen reseptor  $\alpha$ . Protein ER $\alpha$  mengatur diferensiasi dan pemeliharaan jaringan saraf, tulang, kardiovaskular dan reproduksi dalam keadaan normal. Senyawa yang memodulasi aktivitas transkripsi ER saat ini digunakan untuk mengobati osteoporosis, penyakit kardiovaskular dan kanker payudara (Korach, 1994).

## 2.5 Kajian *in silico*

Kajian *in silico* adalah metode untuk mengubah kondisi nyata menjadi simulasi komputer dengan menggunakan prosedur tertentu dalam desain obat. Metode simulasi komputer merupakan metode identifikasi senyawa baru yang menarik dan menjanjikan karena lebih cepat dan ekonomis. Pemanfaatan bioinformatika untuk mengembangkan obat dilakukan melalui kajian *in silico*. Pendekatan ini melibatkan penggunaan alat komputasi yang dikombinasikan dengan ketersediaan strategi baru untuk menghasilkan *database* untuk melakukan analisis. Kajian *in silico* dapat menghasilkan prediksi terkait pengembangan obat (Piñero *et al.*, 2018). Dibandingkan dengan penemuan obat tradisional yang memakan waktu 5-7 tahun atau lebih, penelitian bioinformatika dengan menggunakan kajian *in silico* berdampak pada penghematan waktu dan biaya dalam proses penemuan obat. Perkembangan pesat bioinformatika juga telah menyederhanakan waktu penelitian dengan menghilangkan eksperimen basah yang tidak perlu (Ouzounis, 2012).

Kajian kimia komputasi menggunakan hasil kimia teoritis melalui program komputer dalam melakukan perhitungan sifat-sifat molekul dan perubahannya. Kimia komputasi juga dapat mensimulasikan sistem skala besar, dan program tersebut dapat diterapkan pada sistem kimia nyata. Misalnya, sifat molekul yang dihitung adalah energi dan perbedaan energi, muatan, struktur atom, reaktivitas, frekuensi getaran, momen dipol dan besaran spektral yang lain. Simulasi molekul besar dan sistem besar seperti protein dan asam nukleat dapat

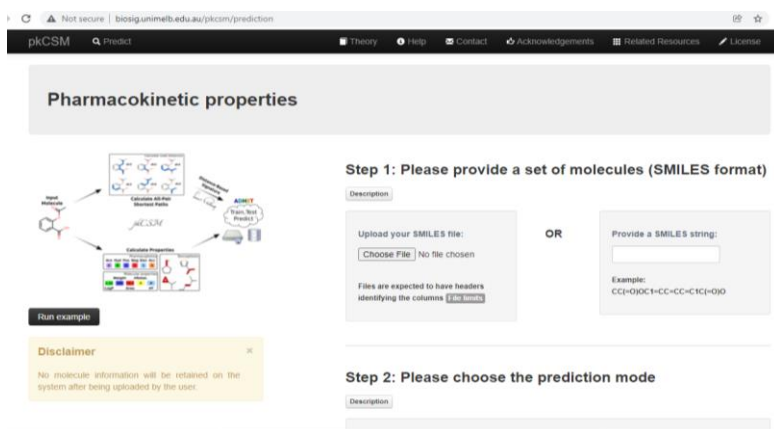
mencakup studi tentang konformasi molekul dan perubahannya, seperti proses denaturasi protein, transisi fase, dan prediksi sifat makroskopik berdasarkan perilaku atom dan molekul, seperti kalor jenis. Kimia komputasi kadang-kadang disebut untuk ilmu komputer dan kimia. Ahli kimia perlu dapat mengembangkan *hardware* maupun *software* untuk meningkatkan kemampuan komputer dalam memecahkan masalah kimia, serta mengubah data yang dihitung oleh komputer dan kemudian memvisualisasikannya seperti bentuk molekul sehingga ahli kimia lain dapat dengan mudah memahaminya (Prianto, 2007).

Pengujian visualisasi gambar senyawa dan uji interaksi obat-reseptor merupakan dua metode dalam kajian *in silico*. Visualisasi gambar senyawa bertujuan untuk mengamati perubahan posisi, konformasi, interaksi intramolekul atau antarmolekul. Visualisasi yang baik dapat bermanfaat dalam studi desain obat dan interaksi molekuler bahkan dinamika molekul. Sedangkan uji interaksi obat-reseptor digunakan untuk mensimulasikan proses interaksi obat-reseptor. Menyatakan konformasi, geometri dan sifat elektronik dari molekul obat dan reseptor sebagai fungsi energi merupakan prinsip dasar dari uji interaksi obat-reseptor. Dengan meminimalkan fungsi energi dihasilkan bentuk geometri yang optimal dan paling stabil yang dapat mencerminkan kekuatan ikatan obat-reseptor (Sesyarani, 2018).

## **2.6 Web server pkCSM dan Swiss ADME**

*Web server pkCSM (Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic Properties using Graph-Based Signatures)* adalah aplikasi *online* yang dapat diakses secara gratis untuk memprediksi suatu molekul berdasarkan sifat farmakokinetik dan toksisitasnya. pkCSM dapat diakses melalui <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>. Sama seperti pkCSM, Swiss ADME (Absorpsi Distribusi Metabolisme dan Ekskresi) adalah fase farmakokinetik yang meliputi penyerapan (absorpsi), lalu tersebar ke seluruh jaringan tubuh melalui

darah (distribusi), selanjutnya terjadi metabolisme dalam organ-organ tertentu terutama hati (biotransformasi), lalu sisa atau hasil metabolisme ini dikeluarkan dari tubuh dengan ekskresi (eliminasi) (Garcia *et al.*, 2008). Swiss ADME juga dapat diakses secara *online* dan gratis melalui <http://www.swissadme.ch/>. Tampilan web server pkSCM dan SwissADME seperti pada Gambar 7.



a.



b.

Gambar 7. Tampilan web server: a. pkCSM dan b. SwissADME



Potensi obat yang efektif dihasilkan dari interaksi farmakokinetik dan toksisitas sehingga penting untuk mengetahui kedua sifat tersebut. Karakteristik farmakokinetik suatu senyawa menentukan karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADMET). Sifat ADMET penting dalam pengembangan obat awal. Evaluasi tes kinerja ADMET ini memakan waktu dan biaya yang relatif mahal, sehingga diperlukan pengujian secara komputasi. Metode komputasi ini digunakan untuk mengoptimalkan sifat farmakokinetik dan kemungkinan toksisitas dalam pengembangan kandidat obat baru. Metode ini dapat dilakukan dengan *web server* pkCSM dan Swiss ADME. Prediksi toksisitas yang dapat diukur dengan *web server* pkCSM antara lain parameter LD<sub>50</sub>, *ames toxicity*, *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation*. *Web server* ini terbukti dapat berfungsi dengan baik (Pires *et al.*, 2015). Sedangkan *web server* Swiss ADME dapat mengukur *physicochemical properties*, *pharmacokinetics*, *drug-likeness* dan *medicinal chemistry friendliness* dan *Bioavailability* (Daina *et al.*, 2017).

*Ames toxicity* merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui potensi mutagenik suatu senyawa menggunakan bakteri (Kesuma *et al.*, 2018). Tes positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen. *Hepatotoxicity* adalah reaksi yang disebabkan oleh akumulasi zat berbahaya di dalam hati (Andrade *et al.*, 2007). Suatu senyawa diklasifikasikan sebagai hepatotoksik jika memiliki setidaknya satu gangguan patologis atau fisiologis yang sangat terkait dengan fungsi normal hati yang terganggu. *Skin sensitisation* adalah efek samping yang potensial untuk produk yang diaplikasikan secara dermal dan dapat menyebabkan dermatitis kontak alergi. *Skin sensitisation* juga dapat diartikan sebagai reaksi hipersensitivitas yang diinduksi secara kimiawi yang dapat menembus stratum korneum kulit (Goebel *et al.*, 1970). Dosis letal 50 adalah dosis tunggal yang digunakan untuk menentukan senyawa yang dapat menyebabkan kematian atau efek toksik pada 50% kelompok hewan uji dengan diberi perlakuan (Hodgson & Levi,

2000). Jika nilai LD<sub>50</sub> yang diperoleh lebih kecil maka senyawa tersebut dianggap lebih toksik, begitu pula sebaliknya. Menurut metode Loomis (1978) nilai LD<sub>50</sub> terbagi menjadi 6 kategori yaitu, kategori I adalah supertoksik (5 mg/Kg atau kurang), kategori II adalah sangat toksik (5-50 mg/Kg), kategori III adalah toksik (50-500 mg/Kg), kategori IV adalah cukup toksik (500-5000 mg/Kg), kategori V adalah sedikit toksik (5000-15000mg/Kg) dan kategori VI adalah tidak toksik (>15000mg/Kg). Istilah bioavailabilitas menggambarkan cakupan dan tingkat di mana bagian aktif (obat atau metabolit) memasuki sirkulasi sistemik yang akhirnya dapat mengakses situs aksi (Le, 1989).

Web server pkCSM <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/> dan Swiss ADME <http://www.swissadme.ch/> yang diakses melalui software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Masukkan rumus SMILES senyawa uji yang didapatkan dari web server PubChem dan kemudian tekan ADMET atau *run*. Hasil yang didapatkan berupa *Oral Rat Acute Toxicity* (LD<sub>50</sub>), *Hepatotoxicity* dan *Skin Sensitisation* untuk pkCSM dan *Bioavailability* untuk Swiss ADME. Langkah-langkah analisis dengan web server pkCSM dan Swiss ADME sebagai berikut:

1. Web server pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) dan Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome.
2. SMILES dimasukkan dan tekan ADMET atau *run*.
3. Hasil untuk dianalisis

## **2.7 Penambatan molekul (docking molekular)**

*Docking molecular* merupakan pemodelan komputasi yang dilakukan untuk memprediksi interaksi dan situs ikatan (Manna *et al.*, 2017). *Docking molekular* mencoba untuk memprediksi struktur antarmolekul yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih komponen molekul. *Docking molekular* menggambarkan proses simultan dari dua molekul dalam

ruang tiga dimensi. Selama bertahun-tahun telah memberikan kontribusi yang sangat penting bagi proses penemuan obat. Salah satu motivasi utama penemuan obat adalah untuk menentukan lokasi molekul kecil yang inovatif, menunjukkan afinitas pengikatan dan selektivitas target yang tinggi, serta karakteristik ADME yang sesuai (adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), konformasi dan sifat elektronik molekul kecil (obat dengan berat molekul < 800) dan molekul besar (protein reseptor), menentukan dan memprediksi geometri seperti *docking molekular* (Suharna, 2012). Tujuan dari *docking* reseptor dan ligan adalah untuk memprediksi model yang mengikat ligan di wilayah utama yang disebut protein dalam struktur tiga dimensi (Puspaningtyas, 2012).

Algoritma *docking molekular* digunakan untuk memprediksi secara kuantitatif energi ikatan dan memberikan data tentang tingkat afinitas pengikatan ligan-reseptor (Ferreira et al., 2015). Struktur ligan dalam *docking molekular* dapat ditentukan dengan pemodelan farmakofor. Farmakofor merupakan kerangka molekuler yang membawa struktur/karakteristik dasar ligan yang merupakan penentu aktivitas biologis yang nantinya dihasilkan (Lee et al., 2011). Penambatan *molekular* sering diterapkan dalam alur kerja desain obat berbantuan komputer untuk memperjelas interaksi antara ligan dan target biologis (Kumalo et al., 2015). Menggabungkan substrat atau ligan dengan enzim atau protein sehingga membentuk konformasi molekul kompleks merupakan prinsip dari *docking molekular*. Selain itu, *docking* juga mempertimbangkan stabilitas konformasi antara protein dengan substrat yang terbentuk (Sousa et al., 2006).

Pelaksanaan uji *docking molekular* membutuhkan aplikasi untuk dapat mengetahui suatu proses yang terjadi antar dua molekul atau lebih. Aplikasi saat ini yang diketahui dapat digunakan untuk *docking molekular* adalah *Autodock*, *Autodock* berbantu Vina, PLANTS, YASARA, serta aplikasi lainnya. Selain menggunakan aplikasi yang disebutkan sebelumnya, uji *docking molekular* juga dapat dilakukan secara *online* menggunakan *web server* SwissDock. Hasil dari proses

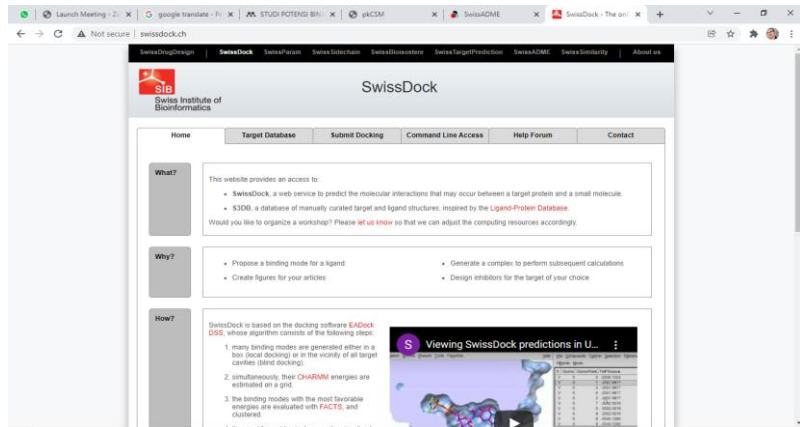
*docking* akan diperoleh energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan uji dengan target reseptor. Selain  $\Delta G$ , dihasilkan pula interaksi antara molekul dan ligan yang mencakup interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen. Semakin kecil harga  $\Delta G$ , maka interaksi ligan dan reseptor akan semakin stabil (Arwansyah *et al.*, 2014).

## 2.8 SwissDock

SwissDock adalah layanan *web server* yang dapat diakses secara gratis melalui <http://www.swissdock.ch/> dan digunakan untuk memprediksi kemungkinan interaksi *molecular* antara protein target dengan molekul kecil. SwissDock didasarkan pada program *docking* ligan protein EADock DSS dengan antarmuka yang sederhana dan terintegrasi. SwissDock memungkinkan pengguna untuk mengunggah file struktural protein dan ligan, dan dapat mengirim hasilnya melalui email pengguna. Hasil yang diperoleh adalah data energi dan struktur *docking*. Program UCSF Chimera (Ferreira & Jr., 2019) dapat digunakan untuk menyiapkan file protein dan ligan yang akan diunggah. SwissDock didasarkan pada perangkat lunak *docking* EADock DSS, yang algoritmanya mencakup langkah-langkah berikut:

1. Banyak mode pengikatan dihasilkan baik di dalam kotak (*local docking*) atau di sekitar semua ruang target (*blind docking*).
2. Pada saat yang sama energi CHARMM (*Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics*) diperkirakan dalam grid.
3. Mode pengikatan dengan energi yang paling disukai dievaluasi dan FACTS untuk mengelompokkan.
4. Cluster favorit dapat divisualisasikan secara *online* dan diunduh pada komputer (Grosdidier *et al.*, 2011).

Tampilan web server SwissDock disajikan pada **Gambar 8**.

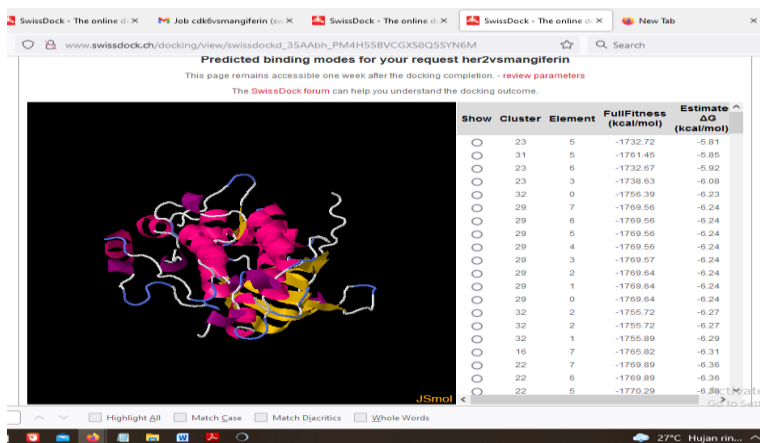


**Gambar 8.** Gambar tampilan web server SwissDock

Penambatan molekul dapat menggunakan *web server* SwissDock <http://www.swissdock.ch/> yang diakses melalui *software* Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Kemudian pada tampilan utama pilih *submit docking* masukkan protein target dengan format pdb dan senyawa uji dengan format mol2 yang sudah dipreparasi sebelumnya. Pada pilihan *description* masukkan nama dan email yang nantinya hasil *docking* tersebut dikirim melalui *email*. Langkah-langkah proses docking sebagai berikut:

1. *Web server* SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome.
2. *Submit docking* dipilih
3. Protein target dimasukkan dengan format .pdb
4. Ligan dimasukkan dengan format mol2
5. Analisis diberi nama dan alamat email dimasukkan
6. Hasil akan dikirim lewat email
7. Link kiriman hasil docking dibuka dan hasil docking dapat diunduh.

Tampilan hasil docking dengan SwissDock seperti **Gambar 9**.



**Gambar 9.** Gambar tampilan hasil docking pada SwissDock

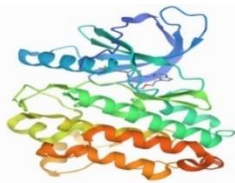
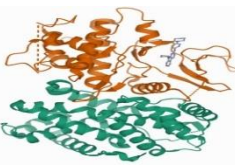
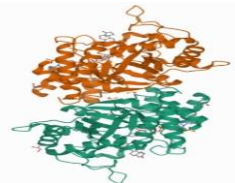
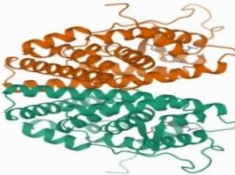
## 2.8.1 Preparasi protein

Sebelum proses docking molekular dijalankan, perlu dipersiapkan protein dan ligan siap docking. Preparasi protein diawali dengan mengunduh struktur dari RCSB PDB. Struktur kompleks 3D protein antikanker payudara dalam format (.pdb) didapatkan dari web server RCSB Protein Data Bank (PDB) yang diunduh dari situs <http://www.rcsb.org/> dengan cara protein target diketik pada kolom pencarian dan diklik *search*. Kemudian file tersebut dibuka melalui program USCF Chimera 1.15. Pada program chimera 1.1.5, dipilih *select* dan klik *chain A* untuk protein target HER-2, MCF-7, ER $\alpha$  dan *chain B* untuk CDK-6, kemudian dipilih residu, lalu residu yang terdapat pada protein satu persatu dihilangkan dengan pilih *action* lalu klik *atom/bonds* dan pilih *delete*. Protein yang sudah siap *didocking* disimpan dalam format *pdb*. Berikut struktur kompleks 3D protein target yang dapat dilihat pada **Tabel 1**. Langkah-langkah preparasi protein target sebagai berikut:

1. Web server RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) diakses
2. Protein target diketik pada kolom dan ditekan *search*
3. Kode protein target dipilih dan *download* dalam format *.pdb*

4. Program UCSF Chimera 1.15 dibuka
5. *Select* dipilih
6. Residu *chain* A dipilih kemudian residu yang terdapat pada protein satu persatu dihilangkan dengan pilih *action* lalu pilih *delete*
7. Protein disimpan dalam format .pdb dan siap *didocking*

**Tabel 1.** T Struktur Kompleks 3D Protein Target

| Protein Target                                               | Kode PDB | Struktur 3D                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| HER-2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor</i> )               | 3PP0     |    |
| CDK-6 ( <i>Cyclin Dependent Kinase-6</i> )                   | 4TTH     |    |
| MCF-7 ( <i>Michigan Cancer Foundation-7</i> )                | 4XO6     |   |
| ER $\alpha$ ( <i>Estrogen Receptor <math>\alpha</math></i> ) | 3ERT     |  |

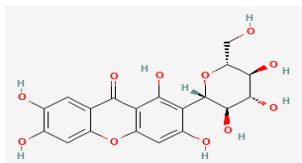
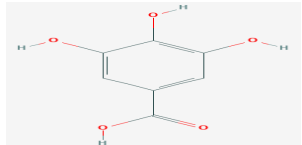
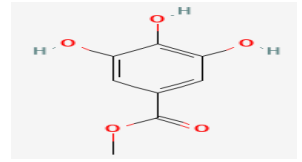
### 2.8.2 Preparasi ligan

Struktur 2D senyawa uji *Mangifera casturi* diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan kode PubChem CID.

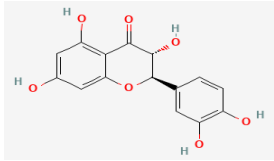
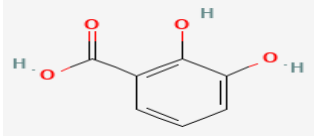
Preparasi senyawa uji dan *native ligand* menggunakan program USCF Chimera1.15 dengan cara dipilih *tools* lalu pilih *structure editing* kemudian pilih *minimize structure* dan pilih *minimize*. Senyawa uji yang sudah siap *didocking* disimpan dalam format mol2. Berikut struktur 2D senyawa uji dan *native ligand* yang dapat dilihat pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**. Langkah-langkah preparasi ligan sebagai berikut:

1. Web server PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) diakses
2. Senyawa uji diketik pada kolom dan ditekan *search*
3. Program Chimera 1.15 dibuka
4. Klik *file, fetch by ID* dipilih lalu PubChem dipilih dan PubChem CID senyawa uji diketik pada kolom
5. Tools dipilih kemudian *structure editing* dipilih
6. *Minimize structure* dipilih kemudian *minimize* dipilih dan diklik *ok*
7. Ligan disimpan dalam format mol2 dan siap *didocking*

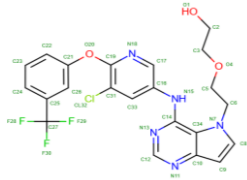
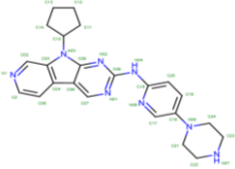
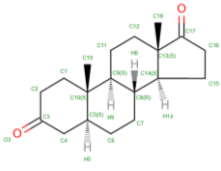
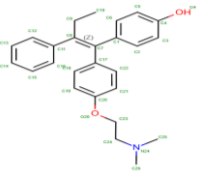
**Tabel 2.** Struktur 2D Senyawa Uji

| Senyawa Uji                                                      | PubChem CID | Struktur 2D                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Mangiferin<br>(1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone-C2-beta-D-glucoside) | 5281647     |   |
| Asam Galat (3,4,5-Trihydroxybenzoic acid)                        | 370         |  |
| Metil Galat (Methyl 3,4,5-trihydroxybenzoate)                    | 7428        |  |



|                                               |        |                                                                                    |
|-----------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Taksifolin<br>(Dihydroquercetin)              | 439533 |  |
| Asam Pirokatekuat (2,3-Dihydroxybenzoic acid) | 19     |  |

**Tabel 3.** Struktur 2D Native Ligand

| Protein Target                                    | <i>Native Ligand</i>                                                                                                      | Struktur 2D                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| HER-2<br>( <i>Human Epidermal Growth Factor</i> ) | 03Q (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol) |    |
| CDK-6<br>( <i>Cyclin Dependent Kinase-6</i> )     | 24V (9-cyclopentyl-N-(5-piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)pyrido[4,5]pyrrolo[1,2-d]pyrimidin-2-amine)                           |   |
| MCF-7<br>( <i>Michigan Cancer Foundation -7</i> ) | 5SD (5Alpha-Androstan-3,17-Dione)                                                                                         |  |
| ER<br>( <i>Estrogen Receptor</i> )                | OHT (4-Hydroxytamoxifen)                                                                                                  |  |

## 2.9 Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil docking dapat dilakukan dengan program DSV atau Chimera. *Discovery Studio Visualizer* merupakan perangkat lunak yang dapat digunakan untuk membuka, pengeditan data, melakukan analisis data yang dihasilkan oleh perangkat lunak lain serta menampilkan visualisasi hasil *docking*. Perangkat ini dirancang untuk menyediakan gambar yang interaktif untuk melihat dan mengedit struktur molekul, urutan, data refleksi sinar X, *script* dan data lainnya. Perangkat ini tersedia pada Windows dan Linux serta sudah terintegrasi dengan desktop (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

Program UCSF (*University of California at San Fransisco*) Chimera dikembangkan oleh *Resource for Biocomputing, Visualization and Informatics*. Program UCSF Chimera adalah suatu program perangkat lunak yang dapat diunduh dari <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html> dan dikembangkan secara luas untuk melihat visualisasi interaktif hasil *docking* pemodelan struktur 3D protein dan dapat digunakan untuk preparasi protein dengan senyawa uji serta analisis struktur molekul lainnya, termasuk pemetaan berat jenis, pengaturan makromolekuler, penataan sekuens, trajektori, penggabungan konformasi, maupun pemisahan konformasi kompleks antara ligan dengan makromolekul. Program UCSF Chimera ini dapat menghasilkan visualisasi gambar dan animasi dengan kualitas tinggi. Program UCSF Chimera merupakan dokumentasi yang lengkap dan dapat diunduh secara gratis untuk kepentingan akademis, pemerintahan, organisasi nirlaba, maupun penggunaan pribadi (Pettersen *et al.*, 2004). Tampilan depan program Chimera seperti pada **Gambar 10**.

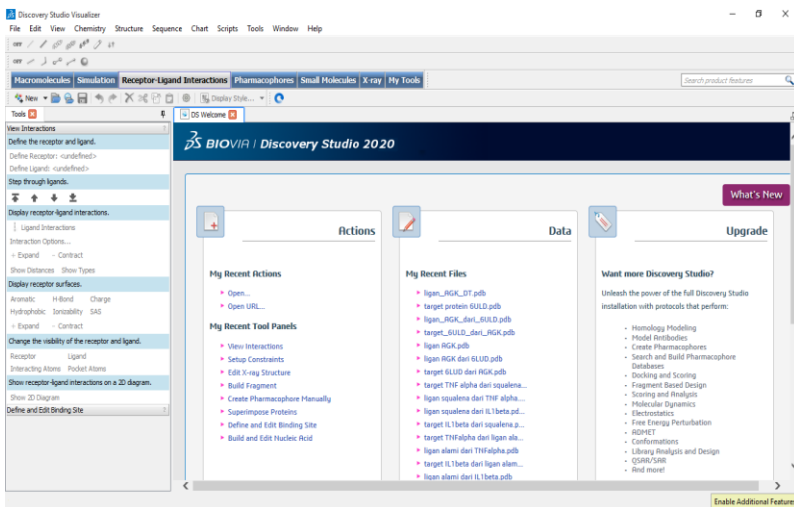


**Gambar 10.** Gambar tampilan depan program Chimera

Hasil *docking* dapat divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dengan cara membuka file hasil preparasi protein dan file hasil *docking* yang keduanya menggunakan format *pdb* melalui *Discovery Studio Visualizer* secara bergantian. Salin file hasil *docking* berupa ligan, *chain* dan ligan *groups* ke dalam file hasil preparasi protein. Kemudian pilih *show 2D diagram* pada menu *tools* untuk menampilkan hasil visualisasi. Langkah-langkah proses visualisasi hasil *docking* sebagai berikut:

1. Program *Discovery Studio Visualizer* dibuka
2. Klik *file*, *file* hasil preparasi protein dipilih lalu *file* hasil *docking* dipilih
3. *File* hasil *docking* berupa ligan, *chain* dan ligan *groups* dimasukkan ke *file* hasil preparasi protein
4. *Tools* dipilih kemudian *show 2D diagram* dipilih
5. Hasil dianalisis

Tampilan depan program DSV seperti pada **Gambar 11**.



**Gambar 11.** Gambar tampilan depan program Discovery Studio Visualizer.

## KAJIAN *DOCKING* MOLEKULAR

### 3.1 Pemilihan metabolit sekunder *Mangifera casturi*

Penelitian ini menggunakan tanaman kasturi (*M. casturi*) karena merupakan salah satu tanaman endemik Kalimantan. Senyawa flavonoid dan fenolik yang terkandung dalam tanaman kasturi seperti mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat diketahui memiliki aktivitas antikanker (Chen *et al.*, 2018; Imran *et al.*, 2017; Khurana *et al.*, 2014; Pardede & Koketsu, 2017). Berikut ini adalah sifat fisik dan kimia dari senyawa mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat yang diambil dari situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

1. Mangiferin adalah senyawa C-glikosil yang terdiri dari 1,3,6,7-tetrahidroksixanten-9-one yang memiliki residu beta-D-glukosil pada posisi ke-6 dan termasuk golongan xanthone, memiliki berat molekul 422 g/mol, memiliki 8 donor ikatan hidrogen dan 11 akseptor ikatan hidrogen. Mangiferin memiliki peran sebagai agen hipoglikemik, antioksidan, agen anti-inflamasi, antikanker, dan metabolit tanaman (Tang *et al.*, 2004).
2. Asam galat adalah asam trihidroksibenzoat yang gugus hidroksinya berada pada posisi 3, 4, dan 5, memiliki berat molekul 170 g/mol, memiliki 4 donor ikatan hidrogen dan 5 akseptor ikatan hidrogen. Asam galat memiliki peran sebagai astringen, inhibitor siklooksigenase-2, metabolit tumbuhan, antioksidan, agen antineoplastik, metabolit

xenobiotik manusia dan penginduksi apoptosis (Narumi et al., 2014).

3. Metil galat (metil 3,4,5-trihidroksibenzoat) adalah ester galat yang diperoleh dari kondensasi formal asam galat dengan metanol, memiliki berat molekul 184 g/mol, memiliki 3 donor ikatan hidrogen dan 5 akseptor ikatan hidrogen. Metil Galat memiliki peran sebagai antioksidan, antitumor, antimikroba dan anti-inflamasi dan metabolit tanaman (Zhang et al., 2019).
4. Taksifolin (dihydroquercetin) memiliki (2R,3R)-konfigurasi, berat molekul 304 g/mol, memiliki 5 donor ikatan hidrogen dan 7 akseptor ikatan hidrogen. Taksifolin memiliki peran sebagai sebagai metabolit, antioksidan dan antiparasit (Veg-villa et al., 2009).
5. Asam pirokatekuat adalah asam 2,3-dihidroksibenzoat yang merupakan asam benzoat yang disubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 2 dan 3, memiliki berat molekul 154 g/mol, memiliki 3 donor ikatan hidrogen dan 4 akseptor ikatan hidrogen. Asam Pirokatekuat memiliki peran sebagai antioksidan, antileukemia, metabolit xenobiotik manusia dan metabolit tanaman (Liu et al., 2013).

## **3.2 Pemilihan protein target docking**

Proses pertumbuhan kanker payudara dipicu oleh aktivasi atau ekspresi dari beberapa protein seperti HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER. Protein-protein tersebut dapat digunakan sebagai protein target dalam penelitian melalui penambatan molekul dengan senyawa uji. Hasil penambatan molekul berupa interaksi residu-residu asam amino yang nantinya akan menggambarkan seberapa besar pengaruh senyawa uji terhadap aktivitas antikanker payudara dari protein target. Salah satu tahapan yang dilakukan adalah pemilihan protein target yang digunakan sebagai reseptor. Struktur kristalografi protein atau enzim 3D disediakan oleh situs RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>). Penelitian ini menggunakan empat protein target yaitu HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor-2*)

dengan PDB ID 3PP0, CDK-6 (*Cyclin Dependent Kinase-6*) dengan PDB ID 4TTH, MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dengan PDB ID 4X06 dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan PDB ID 3ERT.

Protein HER-2 merupakan struktur kristalografi domain Kinase dari Human ErbB2 yang memiliki resolusi 2,25 Å. Famili ini terdiri dari EGFR (ErbB1), HER-2 (ErbB2, HER2/neu), HER-3 (ErbB3) dan HER-4 (ErbB4). Semua reseptor dalam keluarga ErbB mengandung wilayah tirosin kinase sitoplasma, kecuali untuk HER-2 yang mengikat ligan tertentu melalui domain ekstraseluler (Carter *et al.*, 1992). Reseptor HER-2 dalam keadaan normal berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi dan migrasi. Namun, HER-2 tidak bekerja dengan baik dan menghasilkan terlalu banyak salinan gen pada sekitar 25% kasus kanker payudara. Semua tambahan gen HER-2 ini akan menyebabkan sel payudara memproduksi terlalu banyak reseptor HER-2 (overekspresi protein HER-2). Hal tersebut menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel payudara yang tidak terkendali dan berubah menjadi tumor ganas (Liao, 2016). Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa penghambatan ekspresi HER-2 dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara. Oleh karena itu, gen HER-2 menjadi target pengobatan kanker payudara dan sebagai prediktor respon kemoterapi (Widjaja, 2011). Penelitian *in silico* yang dilakukan oleh Suherlan *et al* (2021), menyebutkan bahwa senyawa andrografolida tumbuhan sambiloto dapat dijadikan senyawa kandidat antikanker payudara berdasarkan hasil penambatan molekul dengan reseptor HER-2.

Protein CDK-6 merupakan struktur kristalografi kompleks CDK-6/Vcyclin dengan inhibitor terikat yang memiliki resolusi 2,90 Å. Protein CDK merupakan salah satu faktor intraseluler dalam siklus sel yang bekerja melalui ikatan dengan klompok protein (siklin). Protein CDK-6 berfungsi dalam proliferasi sel, di mana mereka membantu mendorong perkembangan sel ke fase sintetik DNA (S) dari siklus pembelahan sel. Aktivitas enzimatik CDK-6 pada celah pertama fase (G1) dari siklus diatur oleh siklin tipe-D yang diekspresikan sebagai respons

terhadap berbagai sinyal ekstraseluler, termasuk mitogen stimulasi, sitokin penghambat, penginduksi diferensiasi dan kontak sel-sel. Tiga siklin tipe D (D1, D2 dan D3) diekspresikan secara berbeda, sendiri atau dalam kombinasi di mana mereka berkumpul dengan CDK-4 dan CDK-6 untuk membentuk kompleks holoenzim yang aktif secara enzimatik. Reseptor CDK-6 berperan dalam terapi kanker payudara (Sherr *et al.*, 2016) dan menghambat Leukemia mieloid akut (AML) (Zeng *et al.*, 2014). Penelitian *in silico* yang dilakukan oleh Parveen (2021), menyebutkan bahwa artemisinin dapat dijadikan senyawa kandidat kemoterapi antikanker payudara berdasarkan hasil penambatan molekul dengan reseptor CDK-6.

Protein MCF-7 merupakan sel kanker payudara yang pertama kali diisolasi dari jaringan payudara adenokarsinoma ganas seorang wanita tua bergolongan darah O dengan RH positif. Sel ini memiliki kemampuan untuk mempengaruhi transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel dan mampu berikatan dengan reseptor estrogen dalam sitoplasma sehingga membentuk kompleks reseptor aktif (Foster *et al.*, 2001). Ciri-ciri sel ini antara lain resisten terhadap obat kemoterapi (dexamethasone), mengekspresikan reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ +), reseptor progesteron (PR+), HER2-, overekspresi Bcl-2, Cyclin D-1 dan tidak mengekspresikan caspase-3. Sel yang mati pada proses apoptosis memberikan sinyal dan diperantarai oleh beberapa gen yang mengkode protein untuk enzim pencernaan yang disebut caspase. Peristiwa apoptosis terjadi karena sitokrom c dilepaskan melalui jalur caspase-3 untuk mengganggu fungsi barier membran mitokondria pada sel normal. Aktivasi caspase-3 dipengaruhi oleh reseptor keluarga Bcl-2. Protein ini terdiri dari pro-apoptosis (Bax dan Bak) dan anti-apoptosis (Bcl-2 dan Bcl-XL). Ekspresi berlebih Bcl-2 anti-apoptosis dapat mencegah aktivasi caspase-3 pada fase pelepasan sitokrom c, sehingga apoptosis tidak terjadi. Peristiwa inilah yang terjadi pada sel kanker payudara MCF-7 (Mooney *et al.*, 2002). MCF-7 merupakan model sel yang umum



digunakan dalam pengujian efek kanker payudara secara *in vitro* (Widowati & Mudahar, 2009).

Protein ER merupakan domain pengikatan ligan alfa reseptor estrogen manusia dalam kompleks dengan 4-*hydroxytamoxifen* yang memiliki resolusi 1,90 Å. Reseptor estrogen memainkan peran penting dalam pertumbuhan sel. Ada dua reseptor estrogen dalam tubuh manusia, yaitu ER $\alpha$  dan ER $\beta$ , yang terletak di bagian tubuh yang berbeda. Salah satu kunci utama pengobatan kanker, terutama kanker payudara, adalah dengan menghambat aktivitas estrogen reseptor  $\alpha$ . Protein estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) mengatur diferensiasi dan pemeliharaan jaringan saraf, tulang, kardiovaskular dan reproduksi dalam keadaan normal. Senyawa yang memodulasi aktivitas transkripsi ER saat ini digunakan untuk mengobati osteoporosis, penyakit kardiovaskular dan kanker payudara (Korach, 1994). Penelitian *in silico* yang dilakukan oleh (Prasetiawati *et al.*, 2017), menyebutkan bahwa senyawa derivat xanthon tumbuhan manggis dapat dijadikan senyawa kandidat antikanker payudara berdasarkan hasil penambatan molekul dengan reseptor ER.

### **3.3 Analisis dengan pkCSM dan Swiss ADME**

Kandidat senyawa uji yang meliputi mangiferin, asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat dari *M. casturi* terlebih dahulu dilakukan analisis karakteristik interaksi farmakokinetik dan toksisitas. Potensi obat yang efektif dihasilkan dari interaksi farmakokinetik dan toksisitas sehingga penting untuk mengetahui kedua sifat tersebut. Karakteristik farmakokinetik suatu senyawa menentukan karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas (ADMET). Analisis karakteristik tersebut dapat dilakukan secara *online* menggunakan *web server* pkCSM yang meliputi analisis *Oral Rat Acute Toxicity* (LD<sub>50</sub>), *Hepatotoxicity*, *Skin Sensitisation* dan untuk analisis *Bioavailability* menggunakan *web server* Swiss ADME. **Tabel 4** menunjukkan hasil analisis yang dilakukan dengan *web server* pkCSM dan SwissADME.

**Tabel 4.** Hasil Analisis Toksistas Senyawa Uji dengan pkCSM dan Swiss ADME

| Senyawa                  | LD <sub>50</sub><br>(mol/kg) | Hepato-<br>toxicity | Skin<br>Sensiti-<br>sation | Bio-availability |
|--------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Mangiferin</b>        | 2,396                        | No                  | No                         | 0,17             |
| <b>Asam Galat</b>        | 2,218                        | No                  | No                         | 0,56             |
| <b>Metil Galat</b>       | 1,898                        | No                  | No                         | 0,55             |
| <b>Taksifolin</b>        | 2,261                        | No                  | No                         | 0,55             |
| <b>Asam Pirokatekuat</b> | 2,267                        | No                  | No                         | 0,56             |

\*Keterangan: pkCSM: LD<sub>50</sub>, *Hepatotoxicity* dan *Skin sensitisation* Analisis; SwissADME: *bioavailability*, No: tidak berbahaya bagi hati (*Hepatotoxicity*) / tidak ber sifat alergi (*Skin Sensitisation*)

Analisis toksistas senyawa uji dengan pkCSM meliputi analisis LD<sub>50</sub>, *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation*. Sedangkan untuk analisis *bioavailability* menggunakan SwissADME. *Hepatotoxicity* adalah reaksi yang disebabkan oleh akumulasi sifat obat yang berbahaya di dalam hati (Andrade et al., 2007). Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada **Tabel 4**, semua senyawa uji tidak bersifat hepatotoksik. Hasil pada **Tabel 4** juga menunjukkan semua senyawa uji tidak menimbulkan sifat alergi (*skin Sensitisation*). *Skin sensitisation* adalah efek samping oleh produk yang diaplikasikan secara dermal dan dapat menyebabkan alergi (Goebel et al., 1970). Hasil **Tabel 4** juga menunjukkan nilai *bioavailability*. *Bioavailability* adalah laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi sistemik tubuh (sistem peredaran darah) (Le, 1989). Senyawa asam galat dan asam pirokatekuat memiliki nilai *bioavailability* sebesar 0,56. Sedangkan untuk senyawa metil galat dan taksifolin sebesar 0,55. Nilai *bioavailability* lebih dari 0,55 dikatakan baik karena laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi di dalam tubuh berjalan dengan baik (Le, 1989).

Senyawa mangiferin memiliki nilai *bioavailability* paling rendah yaitu 0,17. Hal ini dapat terjadi karena berat molekul

yang lebih tinggi dari senyawa mangiferin yaitu 422 g/mol dibandingkan senyawa asam galat, metil galat, taksifolin dan asam pirokatekuat yang masing-masing memiliki berat molekul 170 g/mol, 184 g/mol, 304 g/mol dan 154 g/mol sehingga mempengaruhi laju dan jumlah obat yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Sherif *et al.*, 2021). Penyebab lain rendahnya bioavailabilitas ini diduga karena senyawa Mangiferin hanya memiliki sifat lipofilik yang rendah, permeabilitas yang rendah melalui membran usus dan penyerapan oral yang rendah (Liu *et al.*, 2011).

Dosis Letal 50% atau LD<sub>50</sub> adalah nilai standar tolak ukur kuantitatif yang digunakan untuk mengukur kisaran dosis letal pada uji toksisitas akut obat (Jumain *et al.*, 2018). Uji toksisitas akut perlu dilakukan untuk memperoleh informasi awal sebelum menentukan kandidat senyawa obat, karena obat merupakan senyawa kimia yang belum tentu sepenuhnya aman dan bisa diterima oleh tubuh. LD<sub>50</sub> diartikan sebagai dosis yang diperlukan untuk dapat membunuh 50% dari kelompok hewan uji (Walum, 2015). Semakin besar dosis LD<sub>50</sub> senyawa uji maka semakin rendah sifat toksisitasnya, sebaliknya semakin kecil dosis LD<sub>50</sub> senyawa uji maka semakin toksik dan berbahaya senyawa tersebut. Menurut metode Loomis (1978) nilai LD<sub>50</sub> terbagi menjadi 6 kategori yang dapat dilihat pada **Tabel 5**.

**Tabel 5.** Kategori Nilai LD<sub>50</sub> Senyawa Uji

| Parameter                 | Mangi-ferin | Asam Galat | Metil Galat | Taxi-folin | Asam pirokatekuat |
|---------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------------|
| LD <sub>50</sub> (mol/kg) | 2,396       | 2,218      | 1,898       | 2,261      | 2,267             |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 1.011       | 377        | 349         | 687        | 349               |
| <b>Kategori I</b>         | -           | -          | -           | -          | -                 |
| <b>Kategori II</b>        | -           | -          | -           | -          | -                 |
| <b>Kategori III</b>       | -           | √          | √           | -          | √                 |
| <b>Kategori IV</b>        | √           | -          | -           | √          | -                 |
| <b>Kategori V</b>         | -           | -          | -           | -          | -                 |
| <b>Kategori VI</b>        | -           | -          | -           | -          | -                 |

\*Keterangan:

Kategori I: supertoksik (5 mg/kg atau kurang), kategori II: sangat toksik (5-50 mg/kg), kategori III: toksik (50-500 mg/kg), kategori IV: cukup toksik (500-5000 mg/kg), kategori V: sedikit toksik (5000-15000mg/kg), kategori VI: tidak toksik (>15000mg/kg) (Loomis, 1978)

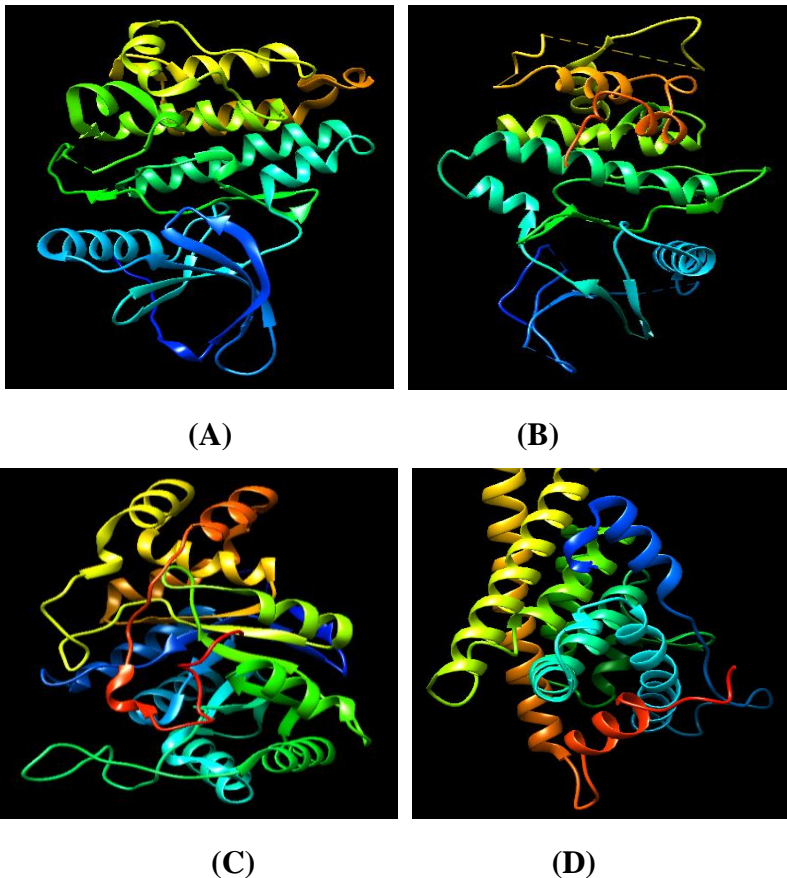
Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada **Tabel 5**, senyawa mangiferin dan taksifolin berada pada kategori IV karena memiliki nilai LD<sub>50</sub> yaitu 1.011 mg/kg dan 687 mg/kg sehingga bersifat cukup toksik. Sementara untuk senyawa asam galat, metil galat, dan asam pirokatekuat berada pada kategori III yaitu bersifat toksik karena memiliki nilai LD<sub>50</sub> masing-masing 377; 349 dan 349 mg/kg. Senyawa asam galat, metil galat, dan asam pirokatekuat berada pada kategori yang sama karena metil galat dan asam pirokatekuat merupakan turunan dari asam galat.

### **3.4 Preparasi protein target dan ligan**

Proses pertama yang dilakukan dalam pengerjaan simulasi penambatan molekul yaitu menyiapkan struktur protein, *native ligand* dan ligan atau senyawa uji. Protein target antikanker payudara didapatkan pada situs RCSB PDB yaitu 3PPO (*Human Epidermal Growth Factor*), 4TTH (*Cyclin Dependent Kinase*), 4XO6 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan 3ERT (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) yang kemudian diunduh dalam format .pdb. *Native ligand* didapatkan dari protein target. *Native ligand* adalah ligan alami dari suatu protein atau enzim pada struktur 3D yang terdapat pada database RCSB PDB. Sedangkan ligan atau senyawa uji dari *M. casturi* didapatkan dari situs PubChem yaitu CID 5281647 (mangiferin), 370 (asam galat), 7428 (metil galat), 439533 (taksifolin) dan 19 (asam pirokatekuat).

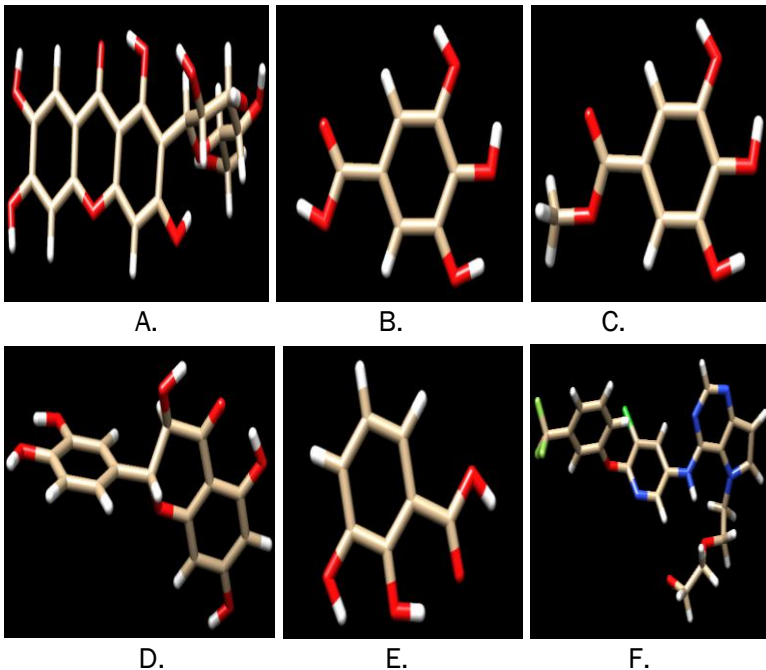
Preparasi protein target menggunakan program USC Chimera 1.5 dengan memisahkan protein dengan ligan dan menghilangkan residu air serta residu lainnya pada struktur

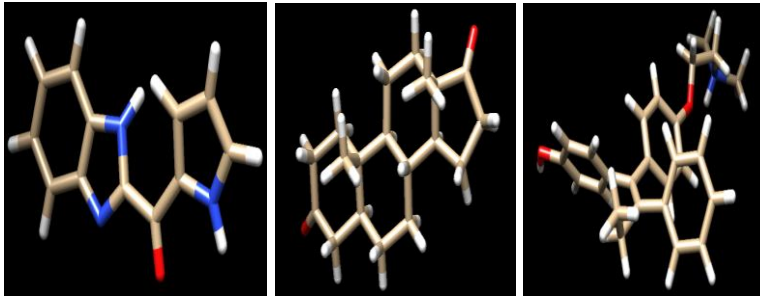
protein. Protein hasil preparasi disimpan dalam format .pdb. Struktur protein yang diunduh umumnya masih memiliki pelarut (air) dan residu lainnya yang tidak dibutuhkan seperti hetero atom, sehingga perlu dihilangkan. Preparasi protein target bertujuan untuk mendapatkan protein tanpa ligannya sehingga tersedia ruang untuk proses *docking*. Penghilangan pelarut (air) disekitar struktur protein bertujuan untuk menyisakan asam amino pada protein target (Huey *et al.*, 2012) dan untuk mempercepat dalam perhitungan *docking* (Lelita *et al.*, 2017). Berikut hasil preparasi protein yang dapat dilihat pada **Gambar 12**.



**Gambar 12.** Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (D) dan ER $\alpha$  (D)

Preparasi senyawa uji dan *native ligand* juga menggunakan program USCF Chimera1.15 dengan cara optimasi geometri melalui minimalisasi energi yang tujuannya untuk memperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial yang rendah (Ruswanto et al., 2018). Senyawa uji dan *native ligand* hasil preparasi disimpan dalam format.mol2. Proses preparasi dilakukan agar diperoleh protein tanpa ligan dan residu yang tidak dibutuhkan dalam proses *docking* sehingga yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan protein (Rachmania, 2019). Ligan dan residu yang tidak dibutuhkan akan memperlama proses simulasi *docking*. Berikut hasil preparasi senyawa uji dan *native ligand* yang dapat dilihat pada **Gambar 13**.





G.

H.

I.

**Gambar 13.** Hasil Preparasi Mangiferin (A), Asam Galat (B), Metil Galat (C), Taksifolin (D), Asam Pirokatekuat (E), Native Ligand O3Q (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy]ethanol) (F), 24V (9-cyclopentyl-N-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-yl)pyrido[4,5]pyrrolo[1,2-d]pyrimidin-2-amine) (G), 5SD (5Alpha-Androstan-3,17-Dione) (H) dan OHT (4-Hydroxytamoxifen) (I) dengan Program Chimera 1.15

### 3.5 Penambatan molekul (Docking molekular)

Penambatan molekul dilakukan secara *online* menggunakan *web server* SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>). *Web server* SwissDock digunakan untuk memprediksi kemungkinan interaksi molekuler antara protein target dan molekul kecil. *Docking* dilakukan antara protein target dengan ligan uji dan antara protein target dengan ligan alami (*native ligand*). Hasil yang diperoleh adalah data energi dan struktur yang dihasilkan oleh *docking* (Ferreira & Jr., 2019). Salah satu hasil dari proses *docking* adalah untuk mendapatkan energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Ligan dan reseptor yang berinteraksi sering kali berada dalam keadaan energi paling rendah atau paling menguntungkan. Kondisi ini membuat molekul dalam keadaan paling stabil. Oleh karena itu, semakin kecil nilai  $\Delta G$ , semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor. Interaksi molekuler antara ligan dan reseptor meliputi interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen,

yang juga berkontribusi terhadap nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) (Arwansyah et al., 2014).

Interaksi reseptor dengan ligan setelah proses *docking* divisualisasikan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer 2020*. Garis putus-putus merupakan ikatan atau interaksi yang terjadi pada ligan dan reseptor. Pengamatan interaksi asam amino bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor. Interaksi yang terjadi biasanya berupa ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, interaksi van der Waals, interaksi hidrogen dan interaksi hidrofobik (Rollando, 2017). Situs pengikatan (*Binding site*) merupakan daerah di mana protein mengikat ligan yang mempengaruhi konformasi dan fungsi protein. Situs pengikatan menunjukkan bahwa residu asam amino berperan penting dalam pembentukan interaksi antara makromolekul dan ligan, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan ikatan elektrostatik (Arwansyah et al., 2014).

Selain memperhatikan nilai  $\Delta G$ , pada proses *docking* juga harus memperhatikan interaksi residu asam amino pada ligan dan reseptor. Interaksi antara molekul yang terjadi antara lain adalah ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik. Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif seperti flour (F), nitrogen (N) dan oksigen (O) (Arwansyah et al., 2014). Ikatan hidrogen sangat berpengaruh besar dalam kestabilan interaksi antara molekul, sehingga banyak ikatan hidrogen berarti meningkatkan energi ikat antara enzim dan ligan. Interaksi hidrofobik biasanya terdiri dari ikatan C-H, phi-sigma, phi-phi bentuk T, phi-alkil, phi-sulfur, phi-anion dan phi-kation (Faqih et al., 2019). Ikatan C-H adalah ikatan kovalen antara atom karbon dengan atom hidrogen yang biasanya ditemukan pada senyawa organik. Ikatan sigma ( $\sigma$ ) terjadi akibat tumpang tindih orbital atom-atom sepanjang poros ikatan, sedangkan ikatan phi ( $\pi$ ) terjadi akibat tumpang tindih orbital atom-atom yang tidak berada dalam poros ikatan. Adanya perbedaan cara tumpang tindih orbital dalam pembentukan ikatan tersebut menyebabkan perbedaan



kekuatan ikatan. Ikatan sigma lebih kuat atau memiliki tingkat energi lebih rendah dibandingkan ikatan pi. Kemudian ikatan phi-alkil, phi-sulfur, phi-anion dan phi-kation adalah ikatan phi yang berikatan dengan ikatan alkil, sulfur, anion dan kation.

Interaksi elektrostatik juga berperan dalam kestabilan ligan terhadap reseptor target. Interaksi elektrostatik adalah interaksi antar atom yang disebabkan oleh perbedaan polaritas (Sharp & Honig, 1990). Interaksi tersebut termasuk interaksi yang lemah dan bersifat non-kovalen, sehingga mudah untuk dipisahkan, tetapi karena banyaknya interaksi elektrostatik sehingga dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pembentukan konformasi protein. Salah satu interaksi elektrostatik adalah interaksi van der Waals. Interaksi van der Waals adalah daya tarik listrik yang relatif lemah karena terjadinya polaritas molekul permanen atau terinduksi (Buckingham, 1988). Berikut hasil penambatan molekul untuk senyawa uji (Mangiferin, Asam Galat, Metil Galat, Taksifolin, Asam Pirokatekuat) terhadap protein target (HER-2, CDK-6, MCF-7, ER) dan *native ligand* (O3Q, 24V, 5SD, OTH) terhadap protein target (HER-2, CDK-6, MCF-7, ER).

### **3.5.1 Penambatan molekul senyawa mangiferin**

Hasil penambatan molekul senyawa mangiferin dan *native ligand* dengan protein target dapat dilihat pada **Tabel 6**.

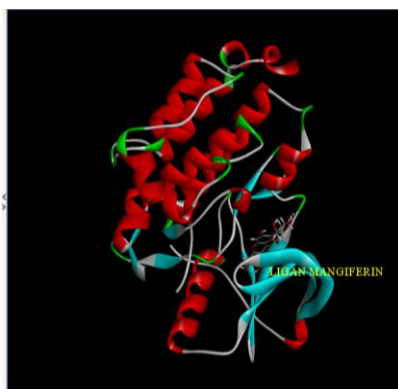
**Tabel 6.** Hasil penambatan molekul senyawa mangiferin dan native ligand dengan protein target

| Senyawa                       | Protein | $\Delta G$<br>(kcal/mol) | Ikatan H                                                           | Interaksi Hidrofobik |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|---------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |         |                          |                                                                    | Jenis Ikatan         | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Mangiferin</b>             | HER-2   | -8,69                    | ASP <sup>808</sup> ,<br>CYS <sup>805</sup>                         | Van der Waals        | SER <sup>728</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASN <sup>850</sup> , ASP <sup>863</sup> ,<br>LEU <sup>785</sup> , LEU <sup>796</sup> , VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , THR <sup>798</sup>                                                                   |
|                               |         |                          |                                                                    | C- Hydrogen Bond     | LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               |         |                          |                                                                    | Pi-Donor Hydrogen    | THR <sup>862</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               |         |                          |                                                                    | Pi-Sigma             | VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               |         |                          |                                                                    | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , ALA <sup>751</sup> , LYS <sup>753</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                               |         |                          |                                                                    | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> ,<br>PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
| <i>Native ligand</i><br>(03Q) |         | -10,76                   | SER <sup>783</sup> ,<br>THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> | C-Hydrogen Bond      | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                               |         |                          |                                                                    | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                               |         |                          |                                                                    | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                               |         |                          |                                                                    | Alkyl                | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

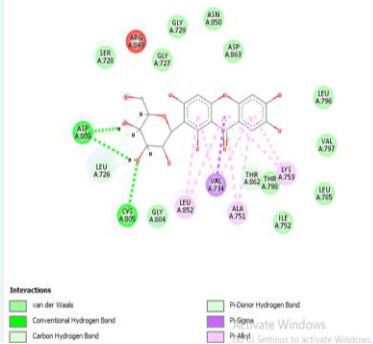
|                               |               |                                                                                                                                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDK-6</b>                  | <b>-8,47</b>  | <b>ASP<sup>102</sup>,<br/>ASP<sup>163</sup>,<br/>THR<sup>107</sup>,<br/>ASN<sup>150</sup>,<br/>LYS<sup>43</sup>,<br/>GLU<sup>61</sup></b> | <b>Van der Waals</b> | <b>ASP<sup>104</sup>, GLN<sup>149</sup>, GLY<sup>20</sup>, VAL<sup>27</sup>, VAL<sup>77</sup>, VAL<sup>101</sup>,<br/>PHE<sup>98</sup>, ALA<sup>162</sup>, GLU<sup>99</sup>, HIS<sup>100</sup>, GLN<sup>103</sup></b>                                  |
|                               |               |                                                                                                                                           | Carbon Hydrogen Bond | ASP <sup>163</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Native ligand</i><br>(24V) | <b>-11,05</b> | <b>VAL<sup>101</sup></b>                                                                                                                  | Pi-Sigma             | ILE <sup>19</sup> , LEU <sup>152</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
|                               |               |                                                                                                                                           | Pi-Alkyl             | ALA <sup>41</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               |               |                                                                                                                                           | Van der Waals        | GLN <sup>103</sup> , GLN <sup>149</sup> , ASP <sup>102</sup> , ASP <sup>163</sup> , HIS <sup>100</sup> , VAL <sup>77</sup> ,<br>PHE <sup>98</sup> , LYS <sup>43</sup> , GLY <sup>20</sup> , ASN <sup>150</sup> , GLU <sup>21</sup>                     |
|                               |               |                                                                                                                                           | Carbon Hydrogen Bond | GLU <sup>99</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               |               |                                                                                                                                           | Pi-Sigma             | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup>                                                                                                                                                                                            |
|                               |               |                                                                                                                                           | Pi-Alkyl             | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup> , ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                    |
|                               |               |                                                                                                                                           | Alkyl                | ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
|                               |               |                                                                                                                                           | Van der Waals        | TRP <sup>86</sup> , TRP <sup>27</sup> , VAL <sup>54</sup> , VAL <sup>128</sup> , ILE <sup>129</sup> , PHE <sup>118</sup> ,<br>PHE <sup>311</sup> , TYR <sup>216</sup> , LYS <sup>84</sup> , LEU <sup>268</sup> , PRO <sup>26</sup> , ALA <sup>27</sup> |
|                               |               |                                                                                                                                           | Carbon Hydrogen Bond | TYR <sup>55</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               |               |                                                                                                                                           | Pi-Donor Hydrogen    | TYR <sup>24</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>MCF-7</b>                  | <b>-8,49</b>  | <b>GLU<sup>224</sup>,<br/>TYR<sup>24</sup>,<br/>ASN<sup>167</sup>,<br/>SER<sup>166</sup>,<br/>GLN<sup>190</sup></b>                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                            |        |                                                              |  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|--|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |        |                                                              |  | <b>Pi-Sigma</b>      | <b>LEU<sup>306</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Alkyl             | LEU <sup>308</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Pi T-shaped       | HIS <sup>117</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Native ligand (SSD)</i> | -7,76  | -                                                            |  | Van der Waals        | LEU <sup>306</sup> , LEU <sup>308</sup> , SER <sup>217</sup> , LYS <sup>84</sup> , GLN <sup>190</sup> , TYR <sup>216</sup> , ASN <sup>167</sup> , TRP <sup>86</sup> , VAL <sup>54</sup> , PHE <sup>311</sup> , ILE <sup>129</sup> , TRP <sup>227</sup> , TYR <sup>24</sup> , TYR <sup>55</sup> , HIS <sup>117</sup> , HIS <sup>222</sup> |
| <i>ERα</i>                 | -8,26  | GLU <sup>380</sup> , ASP <sup>351</sup>                      |  | Pi-Alkyl             | TYR <sup>526</sup> , TYR <sup>537</sup> , VAL <sup>533</sup> , CYS <sup>530</sup> , THR <sup>347</sup> , ALA <sup>350</sup> , LEU <sup>525</sup> , TRP <sup>383</sup> , MET <sup>522</sup> , PRO <sup>535</sup>                                                                                                                          |
|                            |        |                                                              |  | C-Hydrogen Bond      | GLU <sup>380</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Alkyl             | LEU <sup>556</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                            |        |                                                              |  | Van der Waals        | LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>387</sup> , LEU <sup>391</sup> , PHE <sup>404</sup> , TRP <sup>383</sup> , MET <sup>528</sup> , GLY <sup>420</sup> , GLY <sup>521</sup> , HIS <sup>524</sup> , VAL <sup>418</sup> , VAL <sup>418</sup> , GLU <sup>419</sup>                                                                                |
| <i>Native ligand (OHT)</i> | -11,19 | ARG <sup>394</sup> , GLU <sup>353</sup> , ASP <sup>351</sup> |  | Carbon Hydrogen Bond | THR <sup>347</sup> , ASP <sup>351</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Sigma             | ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Alkyl             | MET <sup>421</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>525</sup> , ALA <sup>350</sup>                                                                                                                                                                                                                                   |
|                            |        |                                                              |  | Alkyl                | MET <sup>388</sup> , MET <sup>421</sup> , LEU <sup>428</sup> , ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                            |        |                                                              |  | Pi-Sulfur            | MET <sup>343</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

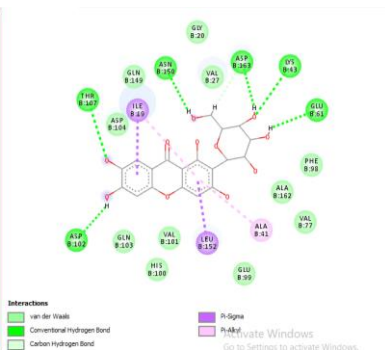
Visualisasi interaksi residu asam amino dari penambatan molekul protein HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*), CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase*), MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan senyawa mangiferin dan *native ligand* menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2020* dapat dilihat pada **Gambar 14**.

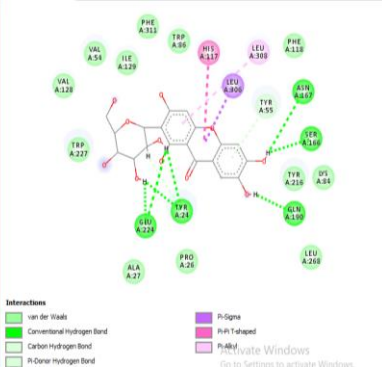
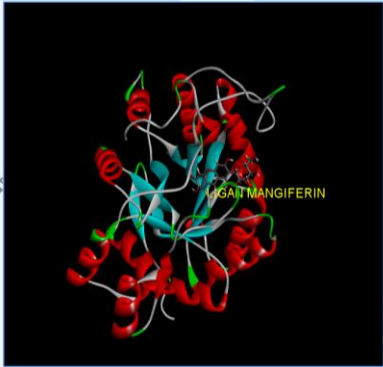


(A)

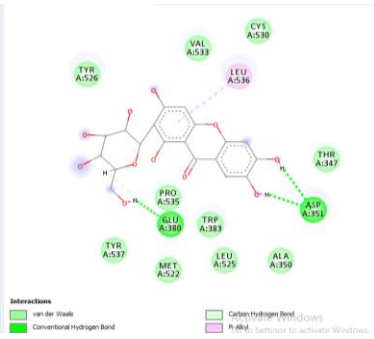
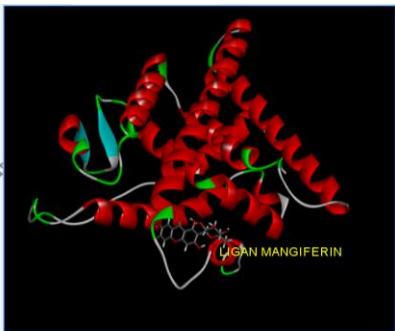


(B)

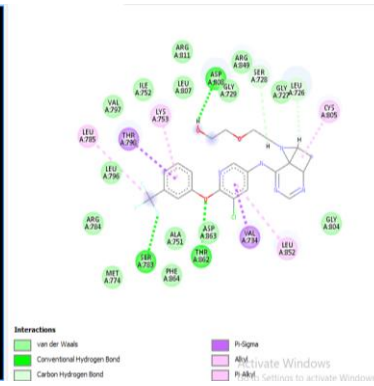




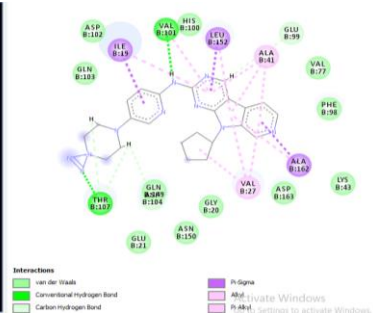
(C)



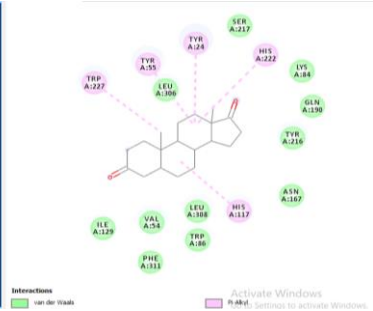
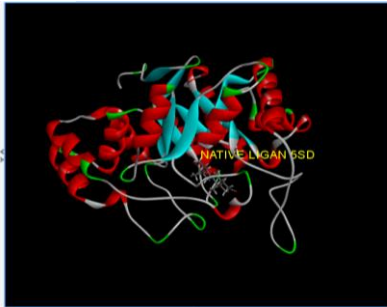
(D)



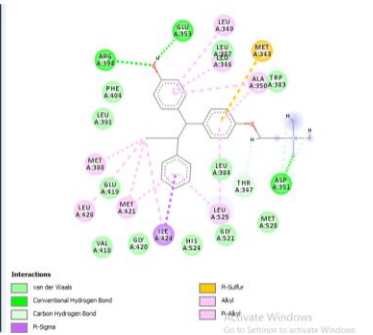
(E)



(F)



(G)



(H)

**Gambar 14.** Penambatan Molekul Senyawa Mangiferin terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand O3Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H)

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Tabel 6, senyawa Mangiferin yang berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -8,69; -8,47; -8,49; dan -8,26 kkal/mol.

Sementara itu, *native ligand* 03Q, 24V, 5SD dan OHT yang juga berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -10,76; -11,05; -7,76; dan -11,19 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  senyawa Mangiferin lebih besar dibandingkan dengan *native ligand*, kecuali interaksi antara senyawa Mangiferin dengan protein MCF-7 dengan nilai  $\Delta G$  lebih rendah dibandingkan *native ligand* 5SD. Semakin rendah nilai  $\Delta G$ , maka semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor. Sehingga dapat dikatakan bahwa *native ligand* 03Q, 24V dan OHT lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Mangiferin.

Interaksi senyawa Mangiferin dengan protein HER-2 memiliki interaksi paling stabil jika dibandingkan dengan penambatan pada protein lain. Hal tersebut didukung dengan hasil penambatan protein HER-2 yang memiliki nilai  $\Delta G$  paling rendah dari protein target lain yaitu -8,69 kkal/mol. Selain memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah, penambatan dengan protein HER-2 juga memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* 03Q, yaitu ASP<sup>808</sup> yang berikatan dengan sisi aktif reseptor dengan jenis ikatan hidrogen pada gugus OH, LEU<sup>726</sup> pada interaksi C-H, VAL<sup>734</sup> pada interaksi pi-sigma, LEU<sup>852</sup>, LYS<sup>753</sup> pada interaksi pi-alkil dan memiliki 2 ikatan hidrogen yaitu CYS<sup>805</sup> dan ASP<sup>808</sup> yang dapat dilihat pada **Gambar 14 (A)**. Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in silico* oleh Yang *et al* (2011) dimana protein HER-2 memiliki situs aktif yang terdiri dari LYS<sup>724</sup>; LYS<sup>736</sup>; THR<sup>798</sup>; CYS<sup>805</sup> dan ASP<sup>808</sup>. Residu CYS<sup>805</sup> dan ASP<sup>808</sup> penting untuk meningkatkan stabilitas interaksi antara reseptor dengan ligan karena membentuk struktur heliks selama *docking*. Berdasarkan hasil literatur tersebut terdapat kemiripan interaksi residu CYS<sup>805</sup> dan ASP<sup>808</sup> pada ikatan hidrogen dengan hasil penambatan molekul. Protein HER-2 dapat menjadi target pengobatan kanker payudara dan sebagai prediktor respon kemoterapi (Widjaja, 2011). Sehingga dapat dikatakan senyawa Mangiferin dengan penambatan protein HER-2 memiliki potensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara.



Senyawa Mangiferin pada protein CDK-6 juga memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* 24V, yaitu ILE<sup>19</sup> dan LEU<sup>152</sup> pada interaksi pi-sigma dan ALA<sup>41</sup> pada interaksi pi-alkil serta memiliki paling banyak ikatan hidrogen pada daerah *binding site* yaitu ASP<sup>102</sup>, ASP<sup>163</sup>, THR<sup>107</sup>, ASN<sup>150</sup>, LYS<sup>43</sup>, GLU<sup>61</sup> yang dapat dilihat pada **Gambar 14 (B)**. Interaksi antara senyawa Mangiferin dengan protein MCF-7 menunjukkan ikatan lebih stabil dibandingkan *native ligand* 5SD karena memiliki nilai  $\Delta G$  lebih rendah yaitu -8,49 sehingga memiliki potensi menghambat kerja enzim protein target (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 14 (C)** protein MCF-7 memiliki ikatan hidrogen yang cukup banyak pada daerah *binding site* yaitu GLU<sup>224</sup>, TYR<sup>24</sup>, ASN<sup>167</sup>, SER<sup>166</sup> dan GLN<sup>190</sup> pada gugus OH. Berdasarkan hasil penambatan molekul pada **Tabel 3** juga terdapat *native ligand* yang tidak membentuk ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan sisi aktif reseptor yaitu *native ligand* 5SD. Hal tersebut dapat terjadi karena terdapat interaksi antara *native ligand* dengan sisi aktif dari makromolekul, sehingga ikatan yang terjadi adalah ikatan elektrostatis atau ikatan van der Waals yang lemah. Senyawa Mangiferin pada protein ER $\alpha$  juga memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* OTH, yaitu ASP<sup>351</sup> yang berikatan dengan sisi aktif reseptor dengan jenis ikatan hidrogen pada gugus OH yang dapat dilihat pada **Gambar 14 (D)**. Beberapa interaksi dari senyawa Mangiferin memiliki ikatan pada residu asam amino yang sama dengan *native ligand* sehingga memungkinkan adanya aktivitas biologis yang sama antara senyawa Mangiferin dengan *native ligand*.

### 3.5.2 Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat

Hasil penambatan molekul senyawa Asam Galat dan *native ligand* dengan protein target dapat dilihat pada **Tabel 7**.

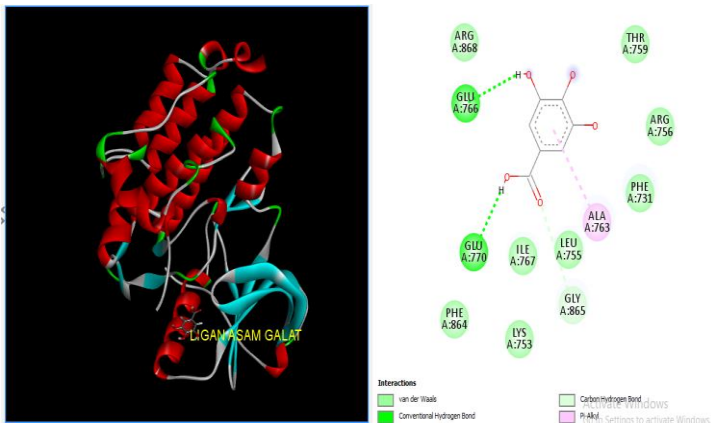
**Tabel 7.** Hasil Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat dan Native Ligand dengan Protein Target

| Protein Target             | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ikatan Hidrogen                                                 | Interaksi Hidrofobik |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                       |                                                                 | Jenis Ikatan         | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>HER-2</b>               | -7,00                 | GLU <sup>766</sup> ,<br>GLU <sup>770</sup>                      | Van der Waals        | ARG <sup>756</sup> , ARG <sup>868</sup> , THR <sup>759</sup> , PHE <sup>731</sup> , PHE <sup>864</sup> ,<br>LEU <sup>755</sup> , ILE <sup>767</sup> , LYS <sup>753</sup>                                                                                                                                  |
|                            |                       |                                                                 | Carbon Hydrogen Bond | GLY <sup>865</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                            |                       |                                                                 | Pi-Alkyl             | ALA <sup>763</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Native ligand (03Q)</i> | -10,76                | SER <sup>783</sup> , THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> ,<br>ARG <sup>811</sup> , ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> ,<br>ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                            |                       |                                                                 | Carbon Hydrogen Bond | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                            |                       |                                                                 | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                            |                       |                                                                 | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                            |                       |                                                                 | Alkyl                | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

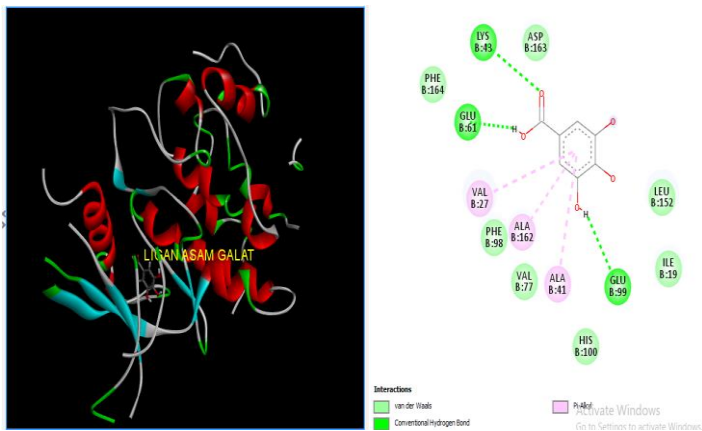
|                            |               |                                                                                                           |                             |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDK-6</b>               | <b>-6,95</b>  | <b>LYS<sup>43</sup>, GLU<sup>61</sup>,<br/>GLU<sup>99</sup></b>                                           | <b>Van der Waals</b>        | <b>PHE<sup>98</sup>, PHE<sup>164</sup>, ASP<sup>163</sup>, VAL<sup>77</sup>, HIS<sup>100</sup>,<br/>ILE<sup>19</sup>, LEU<sup>152</sup></b>                                                                                 |
|                            |               |                                                                                                           |                             | <b>VAL<sup>27</sup>, ALA<sup>41</sup>, ALA<sup>162</sup></b>                                                                                                                                                                |
| <i>Native ligand (24V)</i> | <b>-11,05</b> | <b>VAL<sup>101</sup></b>                                                                                  | <b>Van der Waals</b>        | <b>GLN<sup>103</sup>, GLN<sup>149</sup>, ASP<sup>102</sup>, ASP<sup>163</sup>, HIS<sup>100</sup>,<br/>VAL<sup>77</sup>, PHE<sup>98</sup>, LYS<sup>43</sup>, GLY<sup>20</sup>, ASN<sup>150</sup>, GLU<sup>21</sup></b>       |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Carbon Hydrogen Bond</b> | <b>GLU<sup>99</sup></b>                                                                                                                                                                                                     |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Pi-Sigma</b>             | <b>ALA<sup>162</sup>, LEU<sup>152</sup>, ILE<sup>19</sup></b>                                                                                                                                                               |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Pi-Alkyl</b>             | <b>ALA<sup>162</sup>, LEU<sup>152</sup>, ILE<sup>19</sup>, ALA<sup>41</sup>, VAL<sup>27</sup></b>                                                                                                                           |
| <b>MCF-7</b>               | <b>-7,10</b>  | <b>SER<sup>217</sup>, HIS<sup>222</sup>,<br/>THR<sup>23</sup>, TYR<sup>24</sup>,<br/>ASP<sup>50</sup></b> | <b>Alkyl</b>                | <b>ALA<sup>41</sup>, VAL<sup>27</sup></b>                                                                                                                                                                                   |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Van der Waals</b>        | <b>GLY<sup>22</sup>, LYS<sup>270</sup>, LYS<sup>84</sup>, SER<sup>221</sup>, LEU<sup>268</sup>,<br/>LEU<sup>306</sup>, TYR<sup>55</sup>, GLN<sup>190</sup></b>                                                              |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Pi-Pi Stacked</b>        | <b>TYR<sup>216</sup></b>                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Native ligand (5SD)</i> | <b>-7,76</b>  | <b>-</b>                                                                                                  | <b>Van der Waals</b>        | <b>LEU<sup>306</sup>, LEU<sup>308</sup>, SER<sup>217</sup>, LYS<sup>84</sup>, GLN<sup>190</sup>,<br/>TYR<sup>216</sup>, ASN<sup>167</sup>, TRP<sup>86</sup>, VAL<sup>54</sup>, PHE<sup>311</sup>,<br/>ILE<sup>129</sup></b> |
|                            |               |                                                                                                           | <b>Pi-Alkyl</b>             | <b>TRP<sup>227</sup>, TYR<sup>24</sup>, TYR<sup>55</sup>, HIS<sup>117</sup>, HIS<sup>222</sup></b>                                                                                                                          |

|                              |               |                                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ER<math>\alpha</math></b> | <b>-6,94</b>  | <b>GLU<sup>353</sup></b>                                           | <b>Van der Waals</b>   | <b>THR<sup>347</sup>, ALA<sup>350</sup>, LEU<sup>349</sup>, LEU<sup>384</sup>, LEU<sup>387</sup>, LEU<sup>391</sup>, LEU<sup>428</sup>, ARG<sup>394</sup>, PHE<sup>404</sup>, MET<sup>343</sup>, MET<sup>388</sup>, MET<sup>421</sup>, ILE<sup>424</sup></b> |
|                              |               |                                                                    |                        | <b>LEU<sup>346</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Native ligand (OHT)</b>   | <b>-11,19</b> | <b>ARG<sup>394</sup>,<br/>GLU<sup>353</sup>, ASP<sup>351</sup></b> | <b>Van der Waals</b>   | <b>LEU<sup>384</sup>, LEU<sup>387</sup>, LEU<sup>391</sup>, PHE<sup>404</sup>, TRP<sup>383</sup>, MET<sup>528</sup>, GLY<sup>420</sup>, GLY<sup>521</sup>, HIS<sup>524</sup>, VAL<sup>418</sup>, GLU<sup>419</sup></b>                                       |
|                              |               |                                                                    | <b>C-Hydrogen Bond</b> | <b>THR<sup>347</sup>, ASP<sup>351</sup></b>                                                                                                                                                                                                                  |
|                              |               |                                                                    | <b>Pi-Sigma</b>        | <b>ILE<sup>424</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                     |
|                              |               |                                                                    | <b>Pi-Alkyl</b>        | <b>MET<sup>421</sup>, LEU<sup>346</sup>, LEU<sup>349</sup>, LEU<sup>525</sup>, ALA<sup>350</sup></b>                                                                                                                                                         |
|                              |               |                                                                    | <b>Alkyl</b>           | <b>MET<sup>388</sup>, MET<sup>421</sup>, LEU<sup>428</sup>, ILE<sup>424</sup></b>                                                                                                                                                                            |
|                              |               |                                                                    | <b>Pi-Sulfur</b>       | <b>MET<sup>343</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                     |

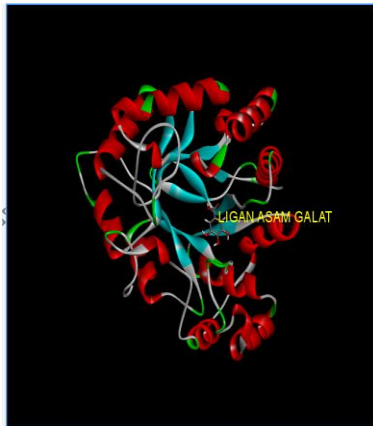
Visualisasi interaksi residu asam amino dari penambatan molekul protein HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*), CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase*), MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan senyawa Asam Galat dan *Native Ligand* menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2020* dapat dilihat pada **Gambar 15**.



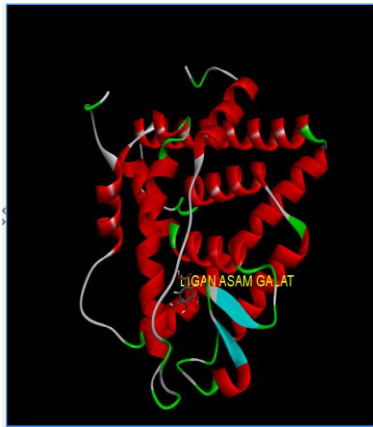
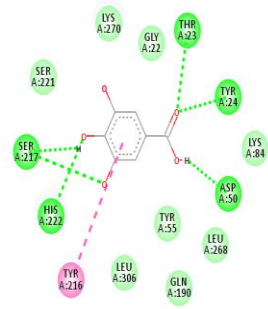
(A)



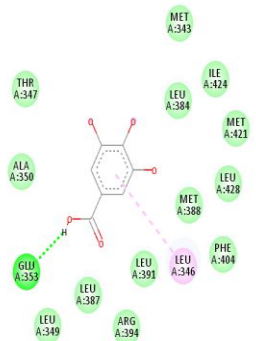
(B)



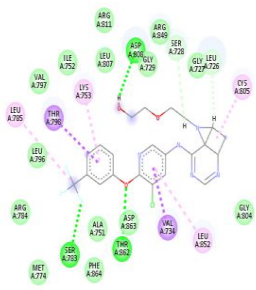
(C)

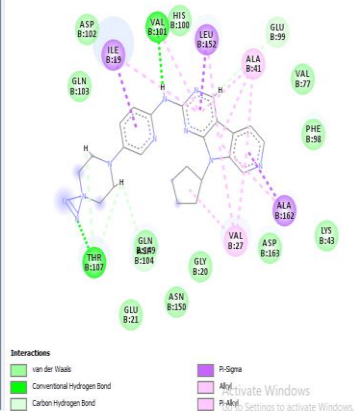


(D)

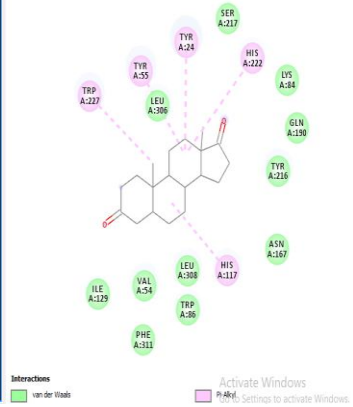
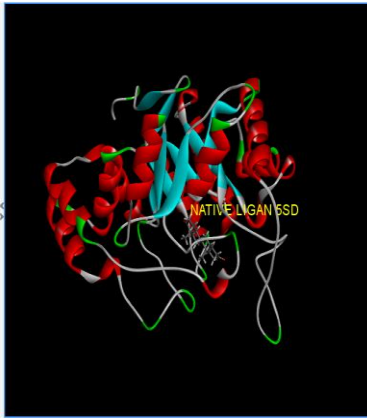


(E)

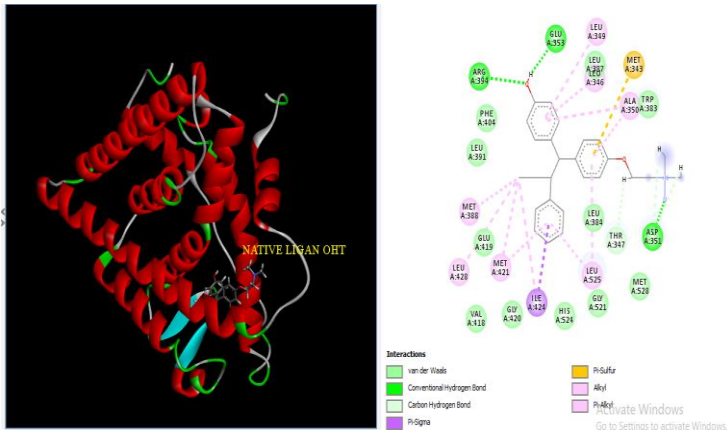




(F)



(G)



(H)

**Gambar 15.** Penambatan Molekul Senyawa Asam Galat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand O3Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H)

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada **Tabel 7**, senyawa Asam Galat yang berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -7,00; -6,95; -7,10 dan -6,94 kkal/mol. Sementara itu, *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT yang juga berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -10,76; -11,05; -7,76 dan -11,19 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  senyawa Asam Galat lebih besar dibandingkan dengan *native ligand*. Sehingga dapat dikatakan bahwa *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Asam Galat.

Interaksi senyawa Asam Galat dengan protein MCF-7 memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah dari protein target lain yaitu -7,10 kkal/mol. Senyawa Asam Galat pada penambatan dengan protein MCF-7 memiliki interaksi paling stabil jika dibandingkan dengan penambatan pada protein lain. Hal tersebut karena pada hasil penambatan dengan protein MCF-7 memiliki paling banyak ikatan hidrogen yaitu SER<sup>217</sup>, HIS<sup>222</sup>, ASP<sup>50</sup> pada gugus OH, THR<sup>23</sup> dan TYR<sup>24</sup> pada gugus C=O yang



dapat dilihat pada **Gambar 15 (C)**. Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in silico* oleh Kolawole *at al* (2021) melalui penambatan molekul senyawa 1,2,4-Thiadiazol-1,2,4-triazol terhadap protein MCF-7. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kemiripan interaksi residu asam amino pada daerah *binding site* dengan senyawa Asam Galat yaitu HIS<sup>222</sup>, ASP<sup>50</sup> dan TYR<sup>24</sup> pada ikatan hidrogen. Sehingga dapat disimpulkan senyawa Asam Galat berpotensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara sebagai penghambat sel kanker payudara MCF-7.

Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 15 (A)**, diketahui bahwa senyawa Asam Galat pada penambatan protein HER-2 tidak memiliki kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* O3Q sehingga menimbulkan perbedaan interaksi yang terjadi. Namun pada ikatan hidrogen memiliki residu asam amino GLU<sup>766</sup> dan GLU<sup>770</sup> pada gugus OH. Asam Glutamat merupakan residu asam amino ionik yang dapat memberikan kontribusi terbesar dalam penentuan nilai  $\Delta G$ . Interaksi ionik merupakan interaksi intermolekul sehingga memiliki ikatan yang lebih kuat daripada ikatan polar (Patrick, 2001). Hal tersebut menyebabkan senyawa Asam Galat pada penambatan dengan protein HER-2 memiliki nilai  $\Delta G$  yang rendah yaitu -7,00 kkal/mol. Senyawa Asam Galat pada penambatan dengan protein CDK-6 juga memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam glutamat GLU<sup>61</sup>, GLU<sup>99</sup> pada gugus OH yang dapat dilihat pada **Gambar 15 (B)**, sehingga memiliki nilai  $\Delta G$  yang tidak jauh berbeda dengan penambatan protein HER-2 yaitu -6,95 kkal/mol.

### 3.5.3 Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat

Hasil penambatan molekul senyawa Metil Galat dan *native ligand* dengan protein target dapat dilihat pada **Tabel 8**.

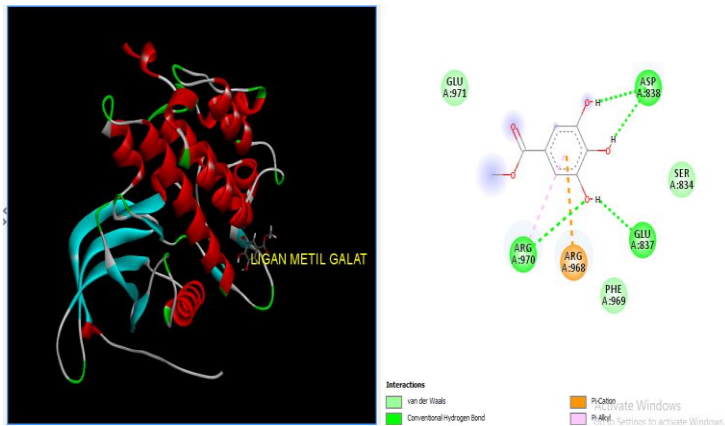
**Tabel 8.** Hasil Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat dan native ligand dengan Protein Target

| Protein Target                      | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ikatan Hidrogen                                                   | Interaksi Hidrofobik |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                       |                                                                   | Jenis Ikatan         | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>HER-2</b>                        | -6,98                 | ARG <sup>970</sup> , ASP <sup>838</sup> ,<br>GLU <sup>837</sup> , | Van der Waals        | GLU <sup>971</sup> , SER <sup>834</sup> , PHE <sup>969</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                     |                       |                                                                   | Pi-Cation            | ARG <sup>968</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                     |                       |                                                                   | Pi-Alkyl             | ARG <sup>970</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Native ligand</i> ( <b>03Q</b> ) | -10,76                | SER <sup>783</sup> , THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> , | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> ,<br>ARG <sup>811</sup> , ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> ,<br>ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                                     |                       |                                                                   | Carbon Hydrogen Bond | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                     |                       |                                                                   | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                     |                       |                                                                   | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                     |                       |                                                                   | Alkyl                | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>CDK-6</b>                        | -7,03                 | ILE <sup>19</sup> , VAL <sup>101</sup>                            | Van der Waals        | ASN <sup>150</sup> , ASP <sup>104</sup> , ASP <sup>163</sup> , VAL <sup>27</sup> , ALA <sup>41</sup> , HIS <sup>100</sup> ,<br>GLN <sup>103</sup> , GLY <sup>20</sup>                                                                                                                                     |
|                                     |                       |                                                                   | Carbon Hydrogen Bond | GLN <sup>149</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                     |                       |                                                                   | Pi-Sigma             | ILE <sup>19</sup> , LEU <sup>152</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                     |                       |                                                                   | Alkyl                | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |

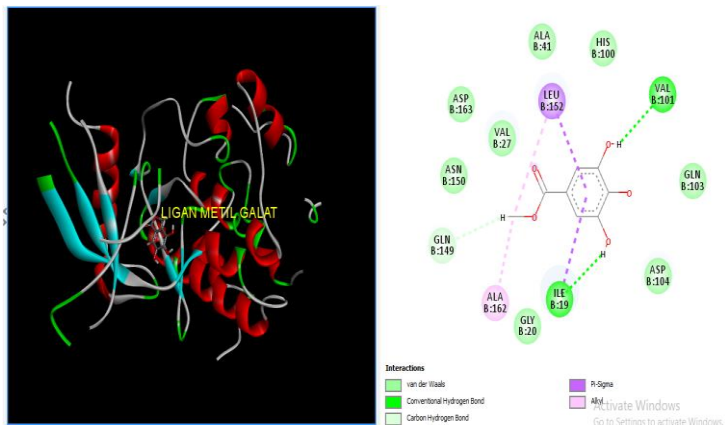
|                               |        |                                       |                         |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|--------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Native ligand</i><br>(24V) | -11,05 | VAL <sup>101</sup>                    | <b>Van der Waals</b>    | GLN <sup>103</sup> , GLN <sup>149</sup> , ASP <sup>102</sup> , ASP <sup>163</sup> , HIS <sup>100</sup> , VAL <sup>77</sup> , PHE <sup>98</sup> , LYS <sup>43</sup> , GLY <sup>20</sup> , ASN <sup>1</sup> , GLU <sup>21</sup>                          |
|                               |        |                                       | Carbon<br>Hydrogen Bond | GLU <sup>99</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>MCF-7</b>                  | -6,93  | TYR <sup>55</sup> , ASP <sup>50</sup> | Pi-Sigma                | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup>                                                                                                                                                                                            |
|                               |        |                                       | Pi-Alkyl                | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup> , ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                    |
|                               |        |                                       | Alkyl                   | ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
|                               |        |                                       | Van der Waals           | HIS <sup>222</sup> , SER <sup>217</sup> , SER <sup>221</sup> , LYS <sup>84</sup> , LYS <sup>270</sup> , LEU <sup>268</sup> , THR <sup>23</sup> , GLN <sup>190</sup> , ASN <sup>167</sup>                                                               |
|                               |        |                                       | Carbon<br>Hydrogen Bond | GLY <sup>22</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Native ligand</i><br>(SSD) | -7,76  | -                                     | Pi-Sigma                | TYR <sup>216</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
|                               |        |                                       | Pi-Alkyl                | HIS <sup>117</sup> , TYR <sup>216</sup>                                                                                                                                                                                                                |
|                               |        |                                       | Alkyl                   | LEU <sup>306</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Native ligand</i><br>(SSD) | -7,76  | -                                     | Pi-Pi Stacked           | TYR <sup>216</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
|                               |        |                                       | Van der Waals           | LEU <sup>306</sup> , LEU <sup>308</sup> , SER <sup>217</sup> , LYS <sup>84</sup> , LYS <sup>190</sup> , GLN <sup>190</sup> , TYR <sup>216</sup> , ASN <sup>167</sup> , TRP <sup>86</sup> , VAL <sup>54</sup> , PHE <sup>311</sup> , ILE <sup>129</sup> |
| <i>Native ligand</i><br>(SSD) |        |                                       | Pi-Alkyl                | TRP <sup>227</sup> , TYR <sup>24</sup> , TYR <sup>55</sup> , HIS <sup>117</sup> , HIS <sup>222</sup>                                                                                                                                                   |

|                                    |               |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                             |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ER<math>\alpha</math></b>       | <b>-6,95</b>  | <b>LEU<sup>346</sup>, LEU<sup>387</sup>,<br/>GLU<sup>353</sup></b> | <b>Van der Waals</b>                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>THR<sup>347</sup>, TRP<sup>383</sup>, LEU<sup>349</sup>, LEU<sup>391</sup>, MET<sup>388</sup>,<br/>ARG<sup>394</sup></b> |
|                                    |               |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pi-Alkyl<br>ALA <sup>350</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>387</sup> ,                                                  |
| <b>Native<br/>ligand<br/>(OHT)</b> | <b>-11,19</b> | <b>ARG<sup>394</sup>, GLU<sup>353</sup>,<br/>ASP<sup>351</sup></b> | Alkyl<br>ALA <sup>350</sup> , LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>525</sup>                                                                                                                                                                                                           | ALA <sup>350</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>387</sup> ,                                                              |
|                                    |               |                                                                    | Van der Waals<br>LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>387</sup> , LEU <sup>391</sup> , PHE <sup>404</sup> , TRP <sup>383</sup> , MET <sup>528</sup> ,<br>GLY <sup>420</sup> , GLY <sup>521</sup> , HIS <sup>524</sup> , VAL <sup>418</sup> , VAL <sup>418</sup> , GLU <sup>419</sup> , |                                                                                                                             |
|                                    |               |                                                                    | Carbon<br>Hydrogen Bond<br>THR <sup>347</sup> , ASP <sup>351</sup>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                             |
|                                    |               |                                                                    | Pi-Sigma<br>ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                             |
|                                    |               |                                                                    | Pi-Alkyl<br>MET <sup>421</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>525</sup> , ALA <sup>350</sup>                                                                                                                                                              |                                                                                                                             |
|                                    |               |                                                                    | Alkyl<br>MET <sup>388</sup> , MET <sup>421</sup> , LEU <sup>428</sup> , ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                             |
|                                    |               |                                                                    | Pi-S<br>MET <sup>343</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                             |

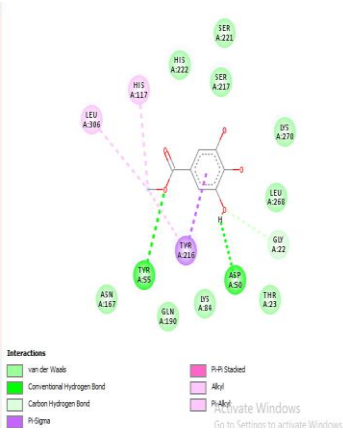
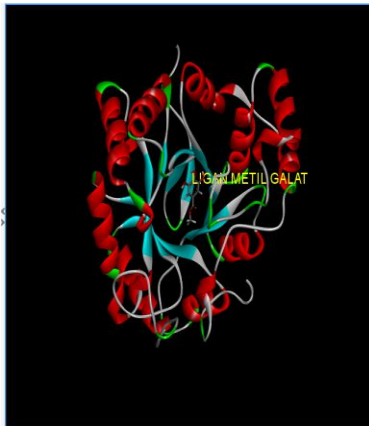
Visualisasi interaksi residu asam amino dari penambatan molekul protein HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*), CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase*), MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan senyawa Metil Galat dan *Native Ligand* menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2020* dapat dilihat pada **Gambar 16**.



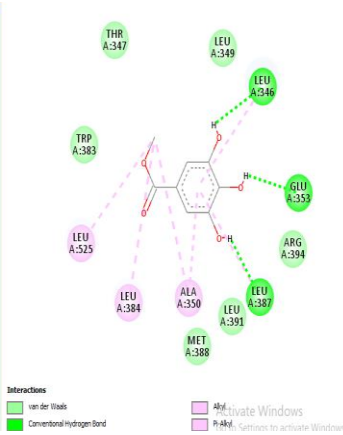
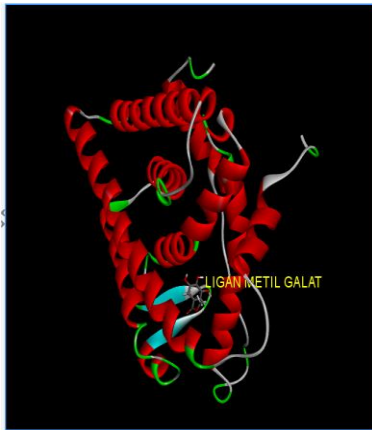
(A)



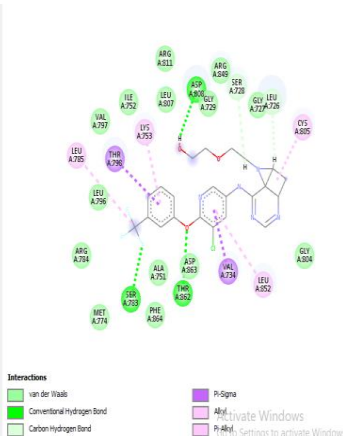
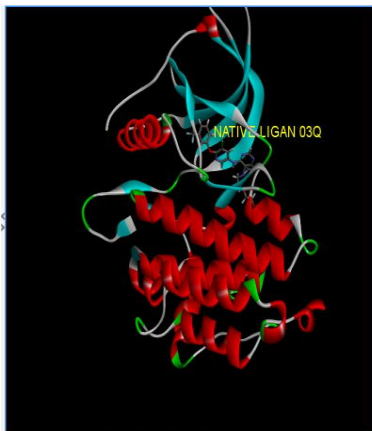
(B)



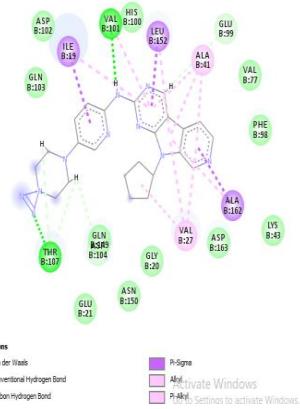
(C)



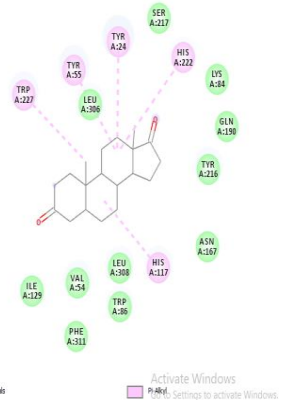
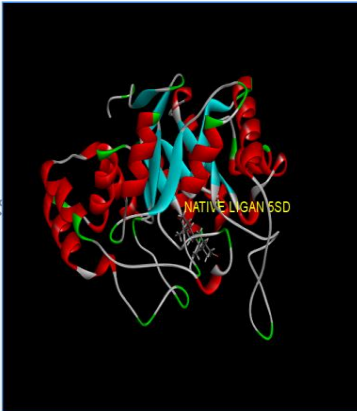
(D)



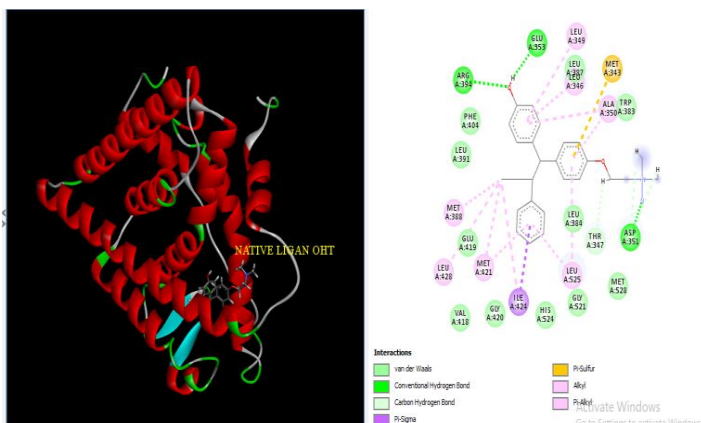
(E)



(F)



(G)



(H)

**Gambar 16.** Penambatan Molekul Senyawa Metil Galat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand O3Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H)

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada **Tabel 8**, senyawa Metil Galat yang berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -6,98; -7,03; -6,93 dan -6,95 kkal/mol. Sementara itu, *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT yang juga berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -10,76; -11,05; -7,76 dan -11,19 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  senyawa Metil Galat lebih besar dibandingkan dengan *native ligand*. Sehingga dapat dikatakan bahwa *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Metil Galat. Penambatan senyawa Metil Galat dengan protein CDK-6 memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah dari protein target lain yaitu -7,03 kkal/mol.

Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 16 (B)**, senyawa Metil Galat pada penambatan protein CDK-6 memiliki beberapa kemiripan residu asam amino dengan *native ligand* 24V yaitu VAL<sup>101</sup> dengan ikatan hidrogen pada gugus OH, ASN<sup>150</sup>; HIS<sup>100</sup>; GLN<sup>103</sup> dan GLY<sup>20</sup> pada interaksi Van



der Waals dan residu LEU<sup>152</sup> dan ILE<sup>19</sup> pada Pi-Sigma. Meskipun interaksi Van der Waals relatif lemah, namun jika terdapat banyak kemiripan residu dengan *native ligand* maka dapat berkontribusi dalam kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor. Residu leusin dan isoleusin merupakan salah satu residu asam amino yang bersifat hidrofobik yaitu menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di dalam protein. Interaksi hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor (Arwansyah *et al.*, 2014). Sehingga memberikan nilai  $\Delta G$  yang paling rendah yaitu -7,03 kkal/mol. Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in silico* oleh (Ullah *et al.*, 2019) melalui penambatan molekul senyawa kuersetin tanaman kembang telang terhadap protein CDK-6. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kemiripan interaksi residu asam amino pada daerah *binding site* dengan senyawa Metil Galat yaitu ILE<sup>19</sup> dan VAL<sup>101</sup> pada ikatan hidrogen. Sehingga dapat disimpulkan bahwa Senyawa Metil Galat pada penambatan protein CDK-6 memiliki interaksi antara ligan dan reseptor yang lebih stabil dibandingkan dengan protein target lain.

Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 16 (A)**, diketahui bahwa senyawa Metil Galat pada penambatan protein HER-2 tidak memiliki kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* O3Q, tetapi memiliki tiga ikatan hidrogen yaitu ARG<sup>970</sup>, ASP<sup>838</sup> dan GLU<sup>837</sup> yang berikatan dengan sisi aktif reseptor pada gugus OH dan memiliki residu asam amino ARG<sup>968</sup> pada Pi-Cation dan ARG<sup>970</sup> pada Pi-Alkyl. Arginin merupakan salah satu residu dengan sifat hidrofilik yang tinggi jika dibandingkan dengan residu Asparagin. Sifat hidrofilik pada arginin menyebabkan tingkat kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor sehingga memiliki nilai  $\Delta G$  yang rendah yaitu -6,98 kkal/mol. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa Senyawa Metil Galat pada penambatan protein CDK-6 memiliki interaksi antara ligan dan reseptor yang lebih stabil jika dibandingkan dengan penambatan pada HER-2. Hal tersebut karena penambatan protein CDK-6 memiliki residu yang bersifat

hidrofobik (nonpolar) sehingga lebih stabil daripada penambatan protein HER-2 yang bersifat hidrofilik (polar).

#### **3.5.4 Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin**

Hasil penambatan molekul senyawa Taksifolin dan *native ligand* dengan protein target dapat dilihat pada **Tabel 9**.

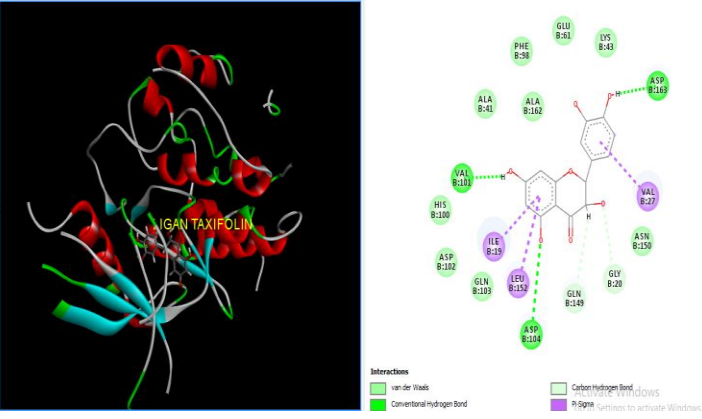
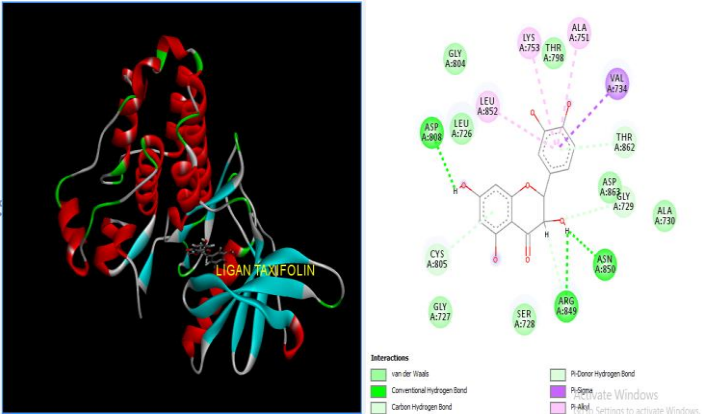
**Tabel 9.** Hasil Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin dan native ligand dengan Protein Target

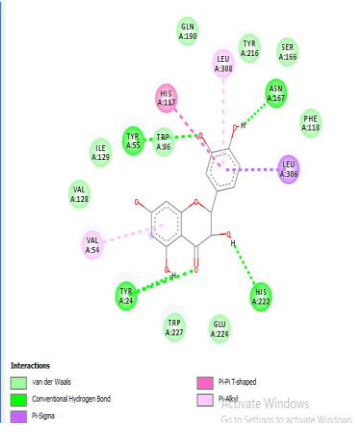
| Protein Target             | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ikatan Hidrogen                                              | Interaksi Hidrofobik   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                       |                                                              | Jenis Ikatan           | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>HER-2</b>               | -7,99                 | ASP <sup>808</sup> , ARG <sup>849</sup> , ASN <sup>850</sup> | Van der Waals          | GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>804</sup> , LEU <sup>726</sup> , THR <sup>798</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>730</sup> , SER <sup>728</sup>                                                                                                                                                    |
|                            |                       |                                                              | Carbon Hydrogen Bond   | ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>729</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                            |                       |                                                              | Pi-Donor Hydrogen Bond | CYS <sup>805</sup> , THR <sup>862</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                            |                       |                                                              | Pi-Sigma               | VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            |                       |                                                              | Pi-Alkyl               | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , ALA <sup>751</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Native ligand</i> (03Q) | -10,76                | SER <sup>783</sup> , THR <sup>862</sup> , ASP <sup>808</sup> | Van der Waals          | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> , ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                            |                       |                                                              | Carbon Hydrogen Bond   | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                            |                       |                                                              | Pi-Sigma               | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                            |                       |                                                              | Pi-Alkyl               | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
|                            |                       |                                                              | Alkyl                  | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                            |               |                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDK-6</b>               | <b>-8,12</b>  | <b>VAL<sup>101</sup>, ASP<sup>104</sup>,<br/>ASP<sup>163</sup></b>                  | <b>Van der Waals</b> | <b>LYS<sup>43</sup>, GLU<sup>61</sup>, PHE<sup>98</sup>, ALA<sup>41</sup>, ALA<sup>162</sup>,<br/>HIS<sup>100</sup>, ASP<sup>102</sup>, GLN<sup>103</sup>, ASN<sup>150</sup></b>                                                   |
|                            |               |                                                                                     | Carbon Hydrogen Bond | GLY <sup>20</sup> , GLN <sup>149</sup>                                                                                                                                                                                             |
| <i>Native ligand (24V)</i> | <b>-11,05</b> | <b>VAL<sup>101</sup></b>                                                            | Pi-Sigma             | ILE <sup>19</sup> , LEU <sup>152</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                                         |
|                            |               |                                                                                     | Van der Waals        | GLN <sup>103</sup> , GLN <sup>149</sup> , ASP <sup>102</sup> , ASP <sup>163</sup> , HIS <sup>100</sup> ,<br>VAL <sup>77</sup> , PHE <sup>98</sup> , LYS <sup>43</sup> , GLY <sup>20</sup> , ASN <sup>150</sup> , GLU <sup>21</sup> |
|                            |               |                                                                                     | Carbon Hydrogen Bond | GLU <sup>99</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
|                            |               |                                                                                     | Pi-Sigma             | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup>                                                                                                                                                                        |
|                            |               |                                                                                     | Pi-Alkyl             | ALA <sup>162</sup> , LEU <sup>152</sup> , ILE <sup>19</sup> , ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                |
| <b>MCF-7</b>               | <b>-7,55</b>  | <b>TYR<sup>24</sup>, TYR<sup>55</sup>,<br/>ASN<sup>167</sup>, HIS<sup>222</sup></b> | Alkyl                | ALA <sup>41</sup> , VAL <sup>27</sup>                                                                                                                                                                                              |
|                            |               |                                                                                     | Van der Waals        | PHE <sup>118</sup> , SER <sup>166</sup> , TYR <sup>216</sup> , GLN <sup>190</sup> , TRP <sup>86</sup> ,<br>TRP <sup>227</sup> , ILE <sup>129</sup> , VAL <sup>128</sup> , GLU <sup>224</sup>                                       |
|                            |               |                                                                                     | Pi-Sigma             | LEU <sup>306</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
|                            |               |                                                                                     | Pi-Alkyl             | LEU <sup>308</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
|                            |               |                                                                                     | Pi-Pi T-shaped       | HIS <sup>117</sup>                                                                                                                                                                                                                 |

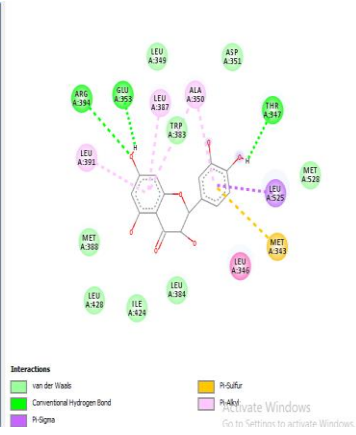
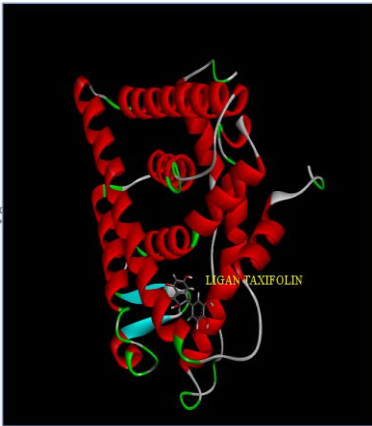
|                            |                    |                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Native ligand (SSD)</i> | -7,76              | -                                                               | Van der Waals        | LEU <sup>306</sup> , LEU <sup>308</sup> , SER <sup>217</sup> , LYS <sup>84</sup> , GLN <sup>190</sup><br>TYR <sup>216</sup> , ASN <sup>167</sup> , TRP <sup>86</sup> , VAL <sup>54</sup> , PHE <sup>311</sup> , ILE <sup>129</sup>         |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Alkyl             | TRP <sup>227</sup> , TYR <sup>24</sup> , TYR <sup>55</sup> , HIS <sup>117</sup> , HIS <sup>222</sup>                                                                                                                                       |
| <b>ERa</b>                 | -8,09              | ARG <sup>394</sup> , GLU <sup>353</sup> ,<br>THR <sup>347</sup> | Van der Waals        | MET <sup>388</sup> , MET <sup>528</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>428</sup> ,<br>ILE <sup>424</sup> , ASP <sup>351</sup> , TRP <sup>383</sup>                                                                   |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Sigma             | LEU <sup>525</sup>                                                                                                                                                                                                                         |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Alkyl             | LEU <sup>387</sup> , LEU <sup>391</sup> , ALA <sup>350</sup> ,                                                                                                                                                                             |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Sulfur            | MET <sup>343</sup>                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Native ligand (OHT)</i> | -11,19             | ARG <sup>394</sup> , GLU <sup>353</sup> ,<br>ASP <sup>351</sup> | Van der Waals        | LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>387</sup> , LEU <sup>391</sup> , PHE <sup>404</sup> , TRP <sup>383</sup> ,<br>MET <sup>528</sup> , GLY <sup>420</sup> , GLY <sup>521</sup> , HIS <sup>524</sup> , VAL <sup>418</sup> ,<br>GLU <sup>419</sup> |
|                            |                    |                                                                 | Carbon Hydrogen Bond | THR <sup>347</sup> , ASP <sup>351</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Sigma             | ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                                                         |
|                            |                    |                                                                 | Pi-Alkyl             | MET <sup>421</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>525</sup> , ALA <sup>350</sup>                                                                                                                                     |
|                            |                    |                                                                 | Alkyl                | MET <sup>388</sup> , MET <sup>421</sup> , LEU <sup>428</sup> , ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                          |
| Pi-Sulfur                  | MET <sup>343</sup> |                                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                                                            |

Visualisasi interaksi residu asam amino dari penambatan molekul protein HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*), CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase*), MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan senyawa Taksifolin dan *Native Ligand* menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2020* dapat dilihat pada **Gambar 17**.

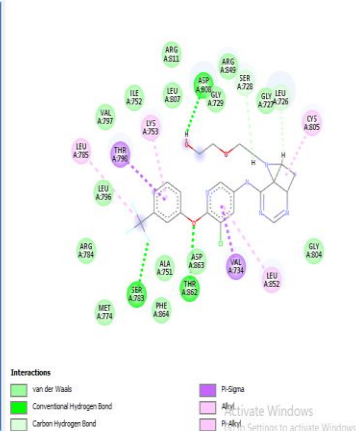
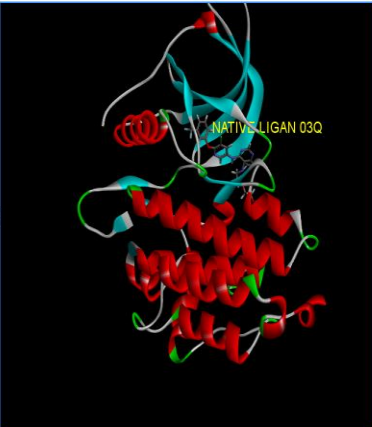




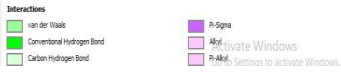
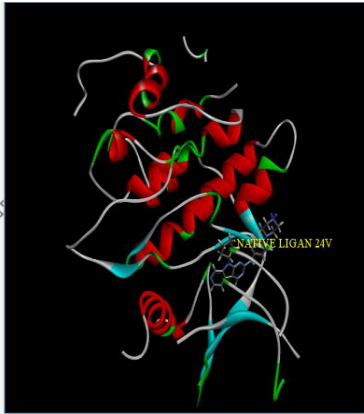
(C)



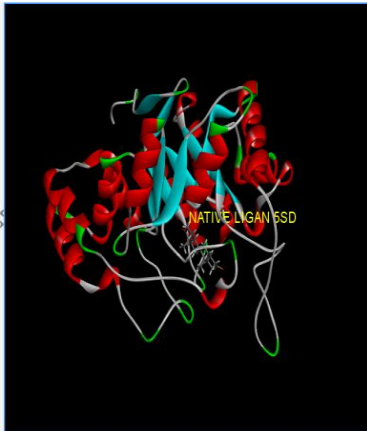
(D)



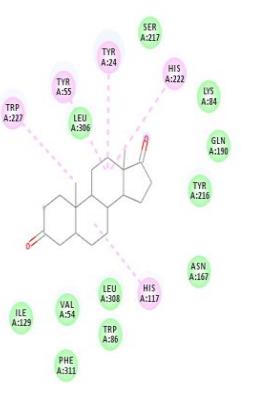
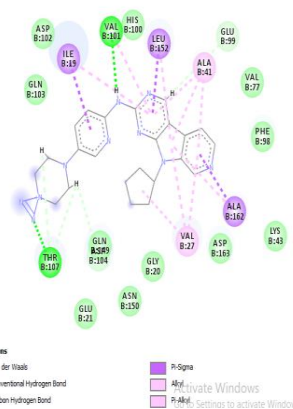
(E)



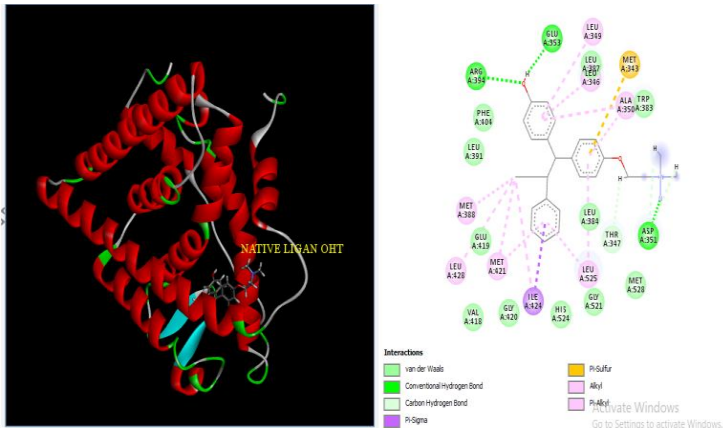
(F)



(G)







(H)

**Gambar 17.** Penambatan Molekul Senyawa Taksifolin Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand O3Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H)

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada **Tabel 9**, senyawa Taksifolin yang berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -7,99; -8,12; -7,55 dan -8,09 kkal/mol. Sementara itu, *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT yang juga berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -10,76; -11,05; -7,76 dan -11,19 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  senyawa Taksifolin lebih besar dibandingkan dengan *native ligand*. Sehingga dapat dikatakan bahwa *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Taksifolin. Penambatan senyawa Taksifolin dengan protein CDK-6 memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah dari protein target lain yaitu -8,12 kkal/mol.

Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 17 (B)**, diketahui bahwa senyawa Taksifolin pada penambatan protein CDK-6 memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* 24V yaitu VAL<sup>101</sup> dengan ikatan hidrogen pada gugus OH, LYS<sup>43</sup>; GLN<sup>103</sup>;

PHE<sup>98</sup>; HIS<sup>100</sup>; ASP<sup>102</sup> dan ASN<sup>150</sup> pada interaksi Van der Waals, ILE<sup>19</sup> dan LEU<sup>152</sup> pada Pi-Sigma. Senyawa Taksifolin pada penambatan protein CDK-6 juga memiliki tiga residu pada ikatan hidrogen yaitu VAL<sup>101</sup>, ASP<sup>104</sup> dan ASP<sup>163</sup> pada gugus OH. Hal tersebut menyebabkan senyawa Taksifolin pada penambatan protein CDK-6 memiliki nilai  $\Delta G$  paling rendah yaitu -8,12 kkal/mol dibandingkan protein target lain. Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in silico* oleh (Ullah *et al.*, 2019) melalui penambatan molekul senyawa kuersetin tanaman kembang telang terhadap protein CDK-6. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kemiripan interaksi residu asam amino pada daerah *binding site* dengan senyawa Taksifolin yaitu VAL<sup>101</sup>, ASP<sup>104</sup> dan ASP<sup>163</sup> pada ikatan hidrogen. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa Taksifolin dengan penambatan protein CDK-6 memiliki potensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara.

Senyawa Taksifolin pada penambatan protein ER $\alpha$  juga memiliki nilai  $\Delta G$  yang rendah yaitu -8,09 kkal/mol. Hal tersebut karena pada penambatan protein ER juga memiliki beberapa kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* OHT, yaitu ARG<sup>394</sup> dan GLU<sup>353</sup> dengan ikatan hidrogen pada gugus OH, MET<sup>528</sup> dan LEU<sup>384</sup> pada interaksi Van der Waals, ALA<sup>350</sup> pada Pi-Alkyl dan MET<sup>343</sup> pada Pi-Sulfur yang dapat dilihat pada **Gambar 17 (D)**. Residu metil, leusin dan alanin termasuk dalam interaksi hidrofobik yang dapat berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan senyawa Metil Galat pada penambatan protein ER $\alpha$  juga memiliki potensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara.

### 3.5.5 Penambatan Molekul Senyawa Asam Pirokatekuat

Hasil penambatan molekul senyawa Asam Pirokatekuat dan *native ligand* dengan protein target dapat dilihat pada **Tabel 10**.

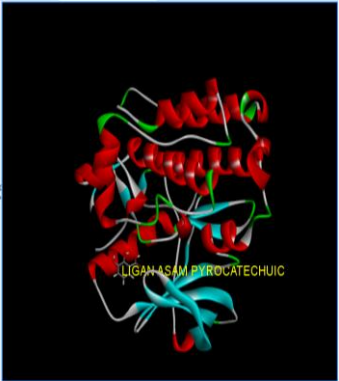
**Tabel 10.** Hasil Penambatan Molekul Senyawa Asam Pirokatekuat dan native ligand dengan Protein Target

| Protein Target                       | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ikatan Hidrogen                                                 | Interaksi Hidrofobik |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      |                       |                                                                 | Jenis Ikatan         | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>HER-2</b>                         | -7,01                 | GLU <sup>766</sup> , GLU <sup>770</sup> ,<br>GLY <sup>865</sup> | Van der Waals        | ARG <sup>756</sup> , ARG <sup>868</sup> , THR <sup>759</sup> , PHE <sup>731</sup> , PHE <sup>864</sup> , LEU <sup>755</sup> ,<br>LYS <sup>753</sup> , ILE <sup>767</sup>                                                                                                                                  |
|                                      |                       |                                                                 | Carbon Hydrogen Bond | GLY <sup>865</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                      |                       |                                                                 | Pi-Alkyl             | ALA <sup>763</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Native ligand</i><br><b>(03Q)</b> | -10,76                | SER <sup>783</sup> , THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> ,<br>ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                                      |                       |                                                                 | Carbon Hydrogen Bond | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                      |                       |                                                                 | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                      |                       |                                                                 | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                      |                       |                                                                 | Alkyl                | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

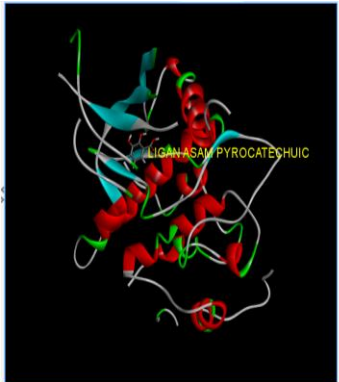
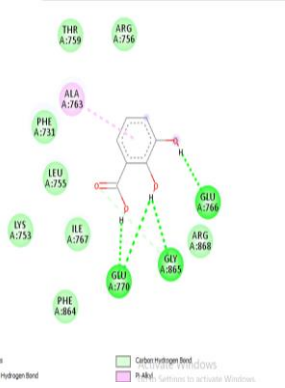
|                                      |               |                                           |                             |                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CDK-6</b>                         | <b>-6,74</b>  | <b>LYS<sup>43</sup>, GLU<sup>61</sup></b> | <b>Van der Waals</b>        | <b>ILE<sup>19</sup>, LEU<sup>152</sup>, VAL<sup>77</sup>, GLU<sup>99</sup>, PHE<sup>88</sup>, PHE<sup>164</sup>, ASP<sup>163</sup></b>                                                                              |
|                                      |               |                                           |                             | <b>ALA<sup>41</sup>, ALA<sup>162</sup>, VAL<sup>27</sup></b>                                                                                                                                                        |
| <i>Native ligand</i><br><b>(24Y)</b> | <b>-11,05</b> | <b>VAL<sup>101</sup></b>                  | <b>Van der Waals</b>        | <b>GLN<sup>103</sup>, GLN<sup>149</sup>, ASP<sup>102</sup>, ASP<sup>163</sup>, HIS<sup>100</sup>, VAL<sup>77</sup>, PHE<sup>98</sup>, LYS<sup>43</sup>, GLY<sup>20</sup>, ASN<sup>150</sup>, GLU<sup>21</sup></b>   |
|                                      |               |                                           | <b>Carbon Hydrogen Bond</b> | <b>GLU<sup>99</sup></b>                                                                                                                                                                                             |
|                                      |               |                                           | <b>Pi-Sigma</b>             | <b>ALA<sup>162</sup>, LEU<sup>152</sup>, ILE<sup>19</sup></b>                                                                                                                                                       |
|                                      |               |                                           | <b>Pi-Alkyl</b>             | <b>ALA<sup>162</sup>, LEU<sup>152</sup>, ILE<sup>19</sup>, ALA<sup>41</sup>, VAL<sup>27</sup></b>                                                                                                                   |
| <b>MCF-7</b>                         | <b>-6,77</b>  | <b>ASP<sup>50</sup></b>                   | <b>Alkyl</b>                | <b>ALA<sup>41</sup>, VAL<sup>27</sup></b>                                                                                                                                                                           |
|                                      |               |                                           | <b>Van der Waals</b>        | <b>THR<sup>23</sup>, TYR<sup>24</sup>, TYR<sup>55</sup>, LEU<sup>268</sup>, LEU<sup>306</sup>, LYS<sup>84</sup>, LYS<sup>270</sup>, GLN<sup>190</sup>, SER<sup>217</sup>, SER<sup>221</sup>, HIS<sup>222</sup></b>  |
|                                      |               |                                           | <b>Carbon Hydrogen Bond</b> | <b>GLY<sup>22</sup></b>                                                                                                                                                                                             |
| <i>Native ligand</i><br><b>(5SD)</b> | <b>-7,76</b>  | <b>-</b>                                  | <b>Pi-Pi Stacked</b>        | <b>TYR<sup>216</sup></b>                                                                                                                                                                                            |
|                                      |               |                                           | <b>Van der Waals</b>        | <b>LEU<sup>306</sup>, LEU<sup>308</sup>, SER<sup>217</sup>, LYS<sup>84</sup>, GLN<sup>190</sup>, TYR<sup>216</sup>, ASN<sup>167</sup>, TRP<sup>86</sup>, VAL<sup>54</sup>, PHE<sup>311</sup>, ILE<sup>129</sup></b> |

|                              |                    |                                                              |                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ER<math>\alpha</math></b> | -6,95              | GLU <sup>353</sup> , LEU <sup>387</sup>                      | <b>Pi-Alkyl</b>      | <b>TRP<sup>227</sup>, TYR<sup>24</sup>, TYR<sup>55</sup>, HIS<sup>117</sup>, HIS<sup>222</sup></b>                                                                                                                                   |
|                              |                    |                                                              | Van der Waals        | ALA <sup>350</sup> , PHE <sup>404</sup> , MET <sup>388</sup> , MET <sup>421</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>391</sup> , LEU <sup>428</sup> , ILE <sup>424</sup> , ARG <sup>394</sup> , LEU <sup>346</sup> |
| <b>Native ligand (OHT)</b>   | -11,19             | ARG <sup>394</sup> , GLU <sup>353</sup> , ASP <sup>351</sup> | Van der Waals        | LEU <sup>384</sup> , LEU <sup>387</sup> , LEU <sup>391</sup> , PHE <sup>404</sup> , TRP <sup>383</sup> , MET <sup>528</sup> , GLY <sup>420</sup> , GLY <sup>521</sup> , HIS <sup>524</sup> , VAL <sup>418</sup> , GLU <sup>419</sup> |
|                              |                    |                                                              | Carbon Hydrogen Bond | THR <sup>347</sup> , ASP <sup>351</sup>                                                                                                                                                                                              |
|                              |                    |                                                              | Pi-Sigma             | ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
|                              |                    |                                                              | Pi-Alkyl             | MET <sup>421</sup> , LEU <sup>346</sup> , LEU <sup>349</sup> , LEU <sup>525</sup> , ALA <sup>350</sup>                                                                                                                               |
|                              |                    |                                                              | Alkyl                | MET <sup>388</sup> , MET <sup>421</sup> , LEU <sup>428</sup> , ILE <sup>424</sup>                                                                                                                                                    |
| Pi-Sulfur                    | MET <sup>343</sup> |                                                              |                      |                                                                                                                                                                                                                                      |

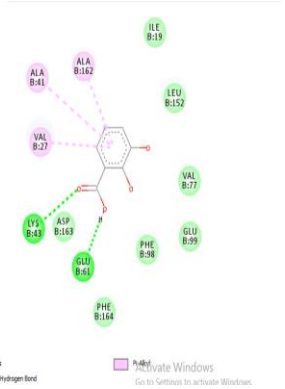
Visualisasi interaksi residu asam amino dari penambatan molekul protein HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor*), CDK-6 (*Cylin Dependent Kinase*), MCF-7 (*Michigan Cancer Foundation-7*) dan ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor  $\alpha$* ) dengan senyawa Asam Pirokatekuat dan *Native Ligand* menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2020* dapat dilihat pada **Gambar 18**.

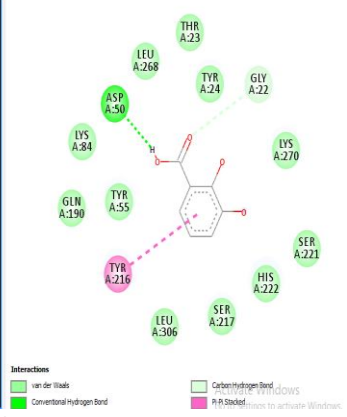


(A)

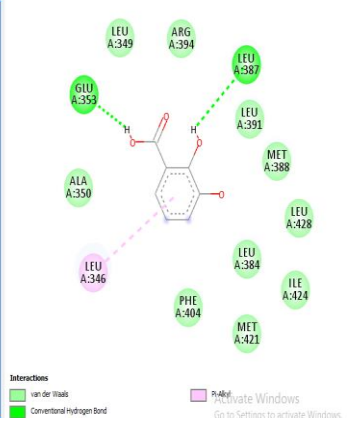


(B)

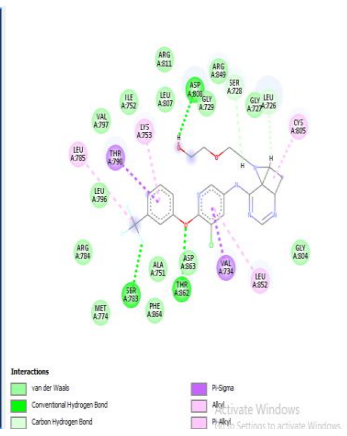
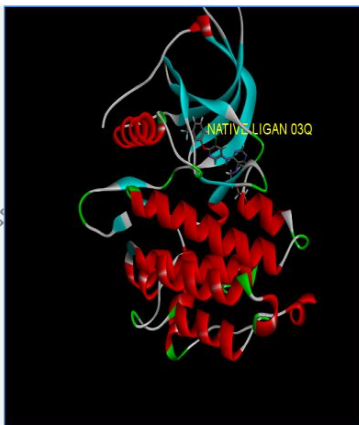




(C)



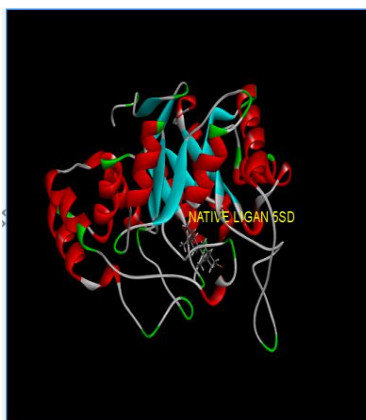
(D)



(E)

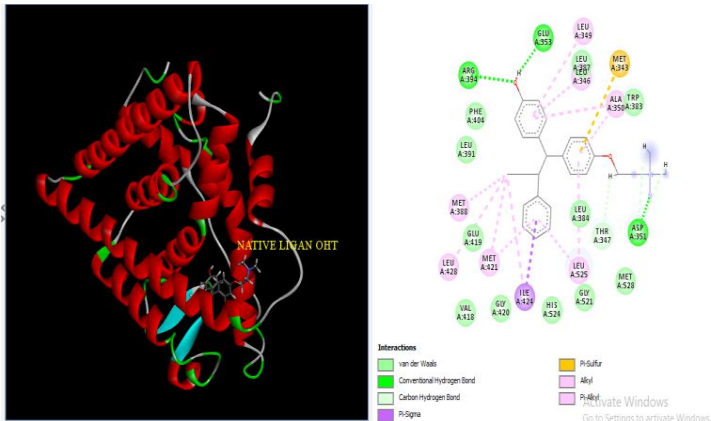


(F)



(G)





(H)

**Gambar 18.** Penambatan Molekul Senyawa Asam Pirokatekuat Terhadap Protein Target HER-2 (A), CDK-6 (B), MCF-7 (C), ER $\alpha$  (D), Native Ligand O3Q (E), Native Ligand 24V (F), Native Ligand 5SD (G) dan Native Ligand OHT (H)

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada **Tabel 10**, senyawa Asam Pirokatekuat yang berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -7,01; -6,74; -6,77 dan -6,95 kkal/mol. Sementara itu, *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT yang juga berinteraksi dengan protein HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$  memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) berturut-turut -10,76; -11,05; -7,76 dan -11,19 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  senyawa Asam Pirokatekuat lebih besar dibandingkan dengan *native ligand*. Sehingga dapat dikatakan bahwa *native ligand* O3Q, 24V, 5SD dan OHT lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Asam Pirokatekuat. Penambatan senyawa Asam Pirokatekuat dengan protein HER-2 memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah dari protein target lain yaitu -7,01 kkal/mol.

Berdasarkan hasil interaksi residu asam amino pada **Gambar 18 (A)**, diketahui bahwa senyawa Asam Pirokatekuat pada penambatan protein HER-2 memiliki kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* O3Q yaitu PHE<sup>864</sup> pada interaksi Van der Waals dan memiliki paling banyak residu

asam amino pada ikatan hidrogen yaitu GLU<sup>766</sup>, GLU<sup>770</sup>, GLY<sup>865</sup> pada gugus OH dibandingkan dengan protein target lain. Semakin banyak residu asam amino yang terikat terutama pada ikatan hidrogen maka ikatan semakin kuat dan stabil (Puspaningtyas, 2012). Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in silico* oleh Kumar *et al* (2021) melalui penambatan molekul protein HER-2. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan kemiripan interaksi residu asam amino pada daerah *binding site* dengan senyawa Asam Pirokatekuat yaitu GLU<sup>766</sup>, GLU<sup>770</sup> dan GLY<sup>865</sup> pada ikatan hidrogen. Sehingga penambatan dengan protein HER-2 memiliki nilai  $\Delta G$  yang paling rendah dari protein target lain yaitu -7,01 kkal/mol. Sehingga senyawa Asam Pirokatekuat dengan penambatan protein HER-2 memiliki potensi sebagai inhibitor dalam aktivitas antikanker payudara.

Selain pada penambatan protein HER-2, senyawa Asam Pirokatekuat pada penambatan protein ER $\alpha$  juga berpotensi dalam aktivitas antikanker payudara. Hal ini karena pada penambatan protein ER $\alpha$  juga memiliki cukup banyak kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* OHT, yaitu PHE<sup>404</sup>; LEU<sup>384</sup> dan LEU<sup>391</sup> pada interaksi Van der Waals dan LEU<sup>346</sup> pada Pi-Alkyl serta memiliki dua ikatan hidrogen yaitu GLU<sup>353</sup> dan LEU<sup>387</sup> pada gugus OH yang dapat dilihat pada **Gambar 18 (D)**. Hal tersebut membuat senyawa Asam Pirokatekuat pada penambatan protein ER memiliki nilai  $\Delta G$  -6,95 kkal/mol.

### **3.6 Potensi Senyawa Uji dan Protein Target**

Berdasarkan dari semua hasil penelitian penambatan molekul senyawa uji (Mangiferin, Asam Galat, Metil Galat, Taksifolin dan Asam Pirokatekuat) terhadap protein target (HER-2, CDK-6, MCF-7 dan ER $\alpha$ ) dapat disimpulkan semua senyawa uji dari tumbuhan *Mangifera casturi* berpotensi dalam aktivitas antikanker payudara. Selain itu, juga terdapat senyawa yang paling berpotensi pada aktivitas antikanker payudara yaitu senyawa Mangiferin. Hal tersebut karena senyawa Mangiferin

memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) paling rendah dibandingkan dengan senyawa uji lain yaitu -8,69 kkal/mol pada protein HER-2; -8,47 kkal/mol pada protein CDK-6; -8,49 kkal/mol pada protein MCF-7 dan -8,26 kkal/mol pada protein ER $\alpha$  yang dapat dilihat pada **Tabel 6**. Namun senyawa Mangiferin memiliki nilai *bioavailability* yang rendah yaitu 0,17. Rendahnya nilai *bioavailability* ini diduga karena Mangiferin hanya memiliki sifat lipofilik yang rendah, permeabilitas yang rendah melalui membran usus dan penyerapan oral yang rendah (Liu *et al.*, 2011). Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai nilai *bioavailability* dari senyawa Mangiferin.

Hasil ini juga didukung dengan penelitian *in vitro* oleh Halbrook *et al* (2005) yang menyatakan bahwa senyawa Mangiferin sebagai senyawa yang dapat digunakan sebagai metode diagnostik dan terapeutik yang berguna dalam bidang terapi kanker. Beberapa literatur telah mengutip dan melaporkan kemampuan senyawa Mangiferin untuk menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis dan telah diamati pada berbagai model hewan yang dapat bertindak sebagai antioksidan kuat dengan mengurangi radikal bebas, sehingga mencegah potensi kerusakan DNA (Jianzhen *et al.*, 2013).

Berdasarkan dari semua hasil penelitian penambatan molekul, protein HER-2 berinteraksi paling baik dengan senyawa uji Mangiferin dan Asam Pirokatekuat. Protein CDK-6 berinteraksi paling baik dengan senyawa uji Metil Galat dan Taksifolin. Protein MCF-7 berinteraksi paling baik dengan senyawa uji Asam Galat. Sehingga dari hasil tersebut protein HER-2 dan CDK-6 yang berinteraksi paling baik dengan senyawa uji. Kemudian untuk menentukan protein yang paling berpotensi dari kedua protein tersebut, dapat dilihat berdasarkan protein yang paling sering muncul dari hasil urutan interaksi paling stabil dengan senyawa uji. Protein HER-2 yang berinteraksi paling baik dibandingkan CDK-6. Hal tersebut karena protein HER-2 lebih sering muncul dari hasil urutan interaksi paling stabil dengan senyawa uji dan memiliki banyak kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand*

03Q yang dapat dilihat pada **Tabel 11**. Sehingga protein HER-2 dapat digunakan sebagai target inhibitor antikanker dalam pengobatan kanker payudara.

Interaksi residu pada HER-2 paling banyak yang mirip antara mangiferin dan native ligan, artinya mangiferin mampu menempati daerah binding site pada HER-2. Residu yang berinteraksi dengan mangiferin adalah ASP-808, CYS-805 membentuk ikatan hydrogen; SER-728, GLY-727, GLY-729, GLY-804, ASN-850, ASP-863, LEU-785, LEU-796, VAL-797, ILE-752, THR-798 membentuk ikatan Van der Waals; LEU-726 membentuk ikatan C-H; THR-862 ikatan phi-donor hydrogen; VAL-734 membentuk ikatan pi sigma; LEU-852, ALA-751, LYS-753 membentuk ikatan alkil. Sedangkan residu yang berinteraksi dengan native ligan adalah: SER-783, THR-862, ASP-808 membentuk ikatan hydrogen; VAL-797, ILE-752, LEU-796, LEU-807, ARG-784, ARG-811, ARG-849, GLY-727, GLY-729, GLY-804, ASP-863, ALA-751, PHE-864, MET-774 membentuk ikatan Van der Waals; SER-728, LEU-726 membentuk ikatan C-H; THR-798, VAL-734 membentuk ikatan pi-sigma; LEU852, LYS753, CYS805 membentuk ikatan pi-alkil; LEU-785 membentuk ikatan alkil. Ada 12 residu dari HER-2 yang sama yang berikatan dengan mangiferin dan native ligan, yaitu ASP-808, GLY-727, GLY-729, GLY-804, ASP-863, LEU-796, VAL-797, ILE-752, LEU-726, VAL-734, LEU-852, dan LYS-753.

Tabel 11. Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji dan Native Ligand dengan Protein HER-2

| Senyawa Uji         | $\Delta G$ (kcal/mol) | Ikatan Hidrogen                                                | Interaksi Hidrofobik |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                       |                                                                | Jenis Ikatan         | Residu Asam Amino                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mangiferin          | -8,69                 | ASP <sup>808</sup><br>CYS <sup>805</sup>                       | Van der Waals        | SER <sup>728</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASN <sup>850</sup> , ASP <sup>863</sup> , LEU <sup>785</sup> , LEU <sup>796</sup> , VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , THR <sup>798</sup>                                                                |
|                     |                       |                                                                | C-Hydrogen Bond      | LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                     |                       |                                                                | Pi-Donor Hydrogen    | THR <sup>862</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                     |                       |                                                                | Pi-Sigma<br>Pi-Alkyl | VAL <sup>734</sup><br>LEU <sup>852</sup> , ALA <sup>751</sup> , LYS <sup>753</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| Native ligand (03Q) | -10,76                | SER <sup>783</sup><br>THR <sup>862</sup><br>ASP <sup>808</sup> | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> , ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                     |                       |                                                                | C-Hydrogen Bond      | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                     |                       |                                                                | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                     |                       |                                                                | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
|                     |                       |                                                                | Alkyl                | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                    |               |                                                                      |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asam Galat</b>                  | <b>-7,00</b>  | <b>GLU<sup>766</sup><br/>GLU<sup>770</sup></b>                       | <b>Van der Waals</b>                                                          | <b>ARG<sup>756</sup>, ARG<sup>868</sup>, THR<sup>759</sup>, PHE<sup>731</sup>, PHE<sup>864</sup><br/>LEU<sup>755</sup>, ILE<sup>767</sup>, LYS<sup>753</sup></b>                                                                                                                                          |
|                                    |               |                                                                      |                                                                               | Carbon Hydrogen Bond<br>GLY <sup>865</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Native<br/>ligand<br/>(03Q)</b> | <b>-10,76</b> | <b>SER<sup>783</sup><br/>THR<sup>862</sup><br/>ASP<sup>808</sup></b> | Pi-Alkyl<br>ALA <sup>763</sup>                                                | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> ,<br>PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                                    |               |                                                                      | Carbon Hydrogen Bond<br>SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                    |               |                                                                      | Pi-Sigma<br>THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                    |               |                                                                      | Pi-Alkyl<br>LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                    |               |                                                                      | Alkyl<br>LEU <sup>785</sup>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                    |               |                                                                      | Van der Waals<br>GLU <sup>971</sup> , SER <sup>834</sup> , PHE <sup>969</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Metil Galat</b>                 | <b>-6,98</b>  | <b>ARG<sup>970</sup><br/>ASP<sup>838</sup><br/>GLU<sup>837</sup></b> | Pi-Cation<br>ARG <sup>968</sup>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                    |               |                                                                      | Pi-Alkyl<br>ARG <sup>970</sup>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                               |               |                                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                              |
|-------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Native ligand</i><br>(03Q) | <b>-10,76</b> | SER <sup>783</sup> ,<br>THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> | <b>Van der Waals</b>   | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup><br>ARG <sup>811</sup> , ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> ,<br>ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup>   |                                                              |
|                               |               |                                                                    |                        | Carbon Hydrogen Bond                                                                                                                                                                                                                                                                                      | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                      |
|                               |               |                                                                    |                        | Pi-Sigma                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                      |
|                               |               |                                                                    |                        | Pi-Alkyl                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup> |
| <b>Taksifolin</b>             | <b>-7,99</b>  | ASP <sup>808</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> ,<br>ASN <sup>850</sup> | Alkyl                  | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              |
|                               |               |                                                                    | <b>Van der Waals</b>   | GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>804</sup> , LEU <sup>726</sup> , THR <sup>798</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>730</sup> ,<br>SER <sup>728</sup>                                                                                                                                                       |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Carbon Hydrogen Bond   | ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>729</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Pi-Donor Hydrogen Bond | CYS <sup>805</sup> , THR <sup>862</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Pi-Sigma               | VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Pi-Alkyl               | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , ALA <sup>751</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |
| <i>Native ligand</i><br>(03Q) | <b>-10,76</b> | SER <sup>783</sup> ,<br>THR <sup>862</sup> ,<br>ASP <sup>808</sup> | <b>Van der Waals</b>   | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> ,<br>ALA <sup>751</sup> , PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Carbon Hydrogen Bond   | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Pi-Sigma               | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Pi-Alkyl               | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |
|                               |               |                                                                    | Alkyl                  | LEU <sup>785</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              |

|                                    |                    |                                                                        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asam<br/>Piroteku<br/>at</b>    | <b>-7,01</b>       | <b>GLU<sup>766</sup>,<br/>GLU<sup>770</sup>,<br/>GLY<sup>865</sup></b> | <b>Van der Waals</b> | <b>ARG<sup>756</sup>, ARG<sup>868</sup>, THR<sup>759</sup>, PHE<sup>731</sup>, PHE<sup>864</sup>,<br/>LEU<sup>755</sup>, LYS<sup>753</sup>, ILE<sup>767</sup></b>                                                                                                                                         |
|                                    |                    |                                                                        | Carbon Hydrogen Bond | GLY <sup>865</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Native<br/>ligand<br/>(03Q)</b> | <b>-10,76</b>      | <b>SER<sup>783</sup>,<br/>THR<sup>862</sup>,<br/>ASP<sup>808</sup></b> | Pi-Alkyl             | ALA <sup>763</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                    |                    |                                                                        | Van der Waals        | VAL <sup>797</sup> , ILE <sup>752</sup> , LEU <sup>796</sup> , LEU <sup>807</sup> , ARG <sup>784</sup> , ARG <sup>811</sup> ,<br>ARG <sup>849</sup> , GLY <sup>727</sup> , GLY <sup>729</sup> , GLY <sup>804</sup> , ASP <sup>863</sup> , ALA <sup>751</sup> ,<br>PHE <sup>864</sup> , MET <sup>774</sup> |
|                                    |                    |                                                                        | Carbon Hydrogen Bond | SER <sup>728</sup> , LEU <sup>726</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                    |                    |                                                                        | Pi-Sigma             | THR <sup>798</sup> , VAL <sup>734</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                    |                    |                                                                        | Pi-Alkyl             | LEU <sup>852</sup> , LYS <sup>753</sup> , CYS <sup>805</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
| Alkyl                              | LEU <sup>785</sup> |                                                                        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



## PENUTUP

### 4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Semua senyawa uji dari tumbuhan *Mangifera casturi* berpotensi dalam aktivitas antikanker payudara berdasarkan hasil dari nilai  $\Delta G$  dan interaksi residu asam amino. Selain itu terdapat senyawa yang paling berpotensi yaitu senyawa Mangiferin dengan nilai  $\Delta G$  paling rendah dibandingkan senyawa uji lain; memiliki nilai  $LD_{50}$  2,396 yang termasuk dalam kategori IV (cukup toksik); tidak memiliki sifat *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation*.
2. Protein HER-2 berinteraksi paling baik dengan senyawa uji dari *Mangifera casturi* dibandingkan protein target lain. Hal tersebut karena protein HER-2 lebih sering muncul dari hasil urutan interaksi paling stabil dengan senyawa uji dan memiliki banyak kemiripan interaksi residu asam amino dengan *native ligand* O3Q. Sehingga protein HER-2 dapat digunakan sebagai target inhibitor antikanker dalam pengobatan kanker payudara.

### 4.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian ini adalah perlunya dilakukan pembuktian pengujian secara *in vivo* dan *in vitro* lebih lanjut mengenai kandungan senyawa yang terdapat dalam buah *Mangifera casturi* untuk membuktikan hasil prediksi aktivitas senyawa uji dan protein target menggunakan simulasi *docking* yang telah diperoleh sebelumnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Accelrys Enterprise Platform. 2005. *Introduction to the Discovery Studio Visualizer*. Accelrys Software Inc, California.
- Adawiyah, R., & Komari, N. (2021). Interaksi Senyawa Taxifolin dari Buah Kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai Antikanker Payudara: Evaluasi Docking Molekular. *Jurnal Natural Scientiae*, 1(1).
- American Cancer Society (ACS). 2013. *Breast Cancer*. American Cancer Society, Atlanta.
- American Cancer Society (ACS). 2015. *Cancer Facts & Figures*. American Cancer Society, Atlanta.
- A, I. T. L., Luminal, B., Bakri, N., Kurniasari, N., & Fauziah, D. (2019). Analisis Ekspresi p21 dan CDK6 pada Karsinoma Payudara. 28(1), 39–44.
- Andrade, R. J., Robles, M., Fernández-Castañer, A., López-Ortega, S., López-Vega, M. C., & Lucena, M. I. (2007). Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 13, Issue 3). <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i3.329>
- Aouali, N., Morjani, H., Trussardi, A., Soma, E., Giroux, B., & Manfait, M. (2003). Enhanced cytotoxicity and nuclear accumulation of doxorubicin-loaded nanospheres in human breast cancer MCF7 cells expressing MRP1. *International Journal of Oncology*, 23(4), 1195–1201. <https://doi.org/10.3892/ijo.23.4.1195>
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1). <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Ayala-Silva, T., Gubbuk, H., & Urbina, C. (2013). Physico-chemical Evaluation of 'Casturi' Mango. *Proc. Fla. State Hort. Soc.* 126:, 126, 17–20.
- Babiker, F. A., De Windt, L. J., Van Eickels, M., Grohe, C., Meyer, R., & Doevendans, P. A. (2002). Estrogenic hormone action in the heart: Regulatory network and function. *Cardiovascular Research*, 53(3), 709–719. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00526-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00526-0)
- Baswarsiaty, N., & Yuniarti, N. (2016). Karakter Morfologis dan Beberapa Keunggulan Mangga Podang Urang (*Mangifera indica* L.). *Buletin Plasma Nutfah*, 13(2), 62. <https://doi.org/10.21082/blpn.v13n2.2007.p62-69>

- Butt, A. J., Firth, S. M., King, M. A., & Baxter, R. C. (2000). Insulin-like growth factor-binding protein-3 modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275(50), 39174–39181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M908888199>
- Carter, P., Presta, L., Gorman, C. M., Ridgway, J. B. B., Henner, D., Wong, W. L. T., Rowland, A. M., Kotts, C., Carver, M. E., & Shepard, H. M. (1992). Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(10). <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4285>
- Chen, X., Gu, N., Xue, C., & Li, B. R. (2018). Plant flavonoid taksifolin inhibits the growth, migration and invasion of human osteosarcoma cells. *Molecular Medicine Reports*, 17(2). <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8271>
- Couse, J. F., Lindzey, J., Grandien, K., Gustafsson, J. Å., & Korach, K. S. (1997). Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and estrogen receptor- $\beta$  (ER $\beta$ ) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER $\alpha$ -knockout mouse. *Endocrinology*, 138(11), 4613–4621. <https://doi.org/10.1210/endo.138.11.5496>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againsts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2). <https://doi.org/10.24198/ijpst.v6i2.18168>
- Eccles, S. A. (2002). *The Role of c- erb B-2 / HER2 / neu in Breast Cancer Progression and Metastasis*. 6(4).
- Edriss, E., Ali, E., & Feng, W. Z. (2016). Breast Cancer Classification using Support Vector Machine and Neural Network. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 5(3), 1–6. <https://doi.org/10.21275/v5i3.nov161719>
- Ekaprasada, M. T., Nurdin, H., Ibrahim, S., & Dachriyanus, D. (2010). Antioxidant Activity Of Methyl Gallate Isolated From The Leaves of Toona Sureni. *Indonesian Journal of Chemistry*, 9(3), 457–460. <https://doi.org/10.22146/ijc.21515>
- Elzaawely, A. A., & Tawata, S. (2010). Preliminary Phytochemical Investigation on Mango Leaves. In *World Journal of Agricultural Sciences* (Vol. 6, Issue 6, pp. 735–739).

- Ericson, K. K., Krull, D., Slomiany, P., & Grossel, M. J. (2003). Expression of cyclin-dependent kinase 6, but not cyclin-dependent kinase 4, alters morphology of cultured mouse astrocytes. *Molecular Cancer Research*, 1(9), 654–664.
- Faqih, K. (2019). *Skrining Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya Menggunakan Molecular Docking*. 3(1), 34–44. <https://doi.org/10.17977/um0260v3i12019p034>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Docking molekularand structure-based drug design strategies. In *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Foster, J. S., Henley, D. C., Ahamed, S., Wimalasena, J., Foster, J. S., Henley, D. C., & Wimalasena, J. (2001). *Estrogens and cell-cycle regulation in breast cancer*. 12(7), 320–327.
- Fuqua, S. A. W. (2002). *The Role of Estrogen Receptors in Breast Cancer Metastasis*. 6(4).
- Goebel, C., Diepgen, T. L., Krasteva, M., Schlatter, H., Nicolas, J. F., Blömeke, B., Coenraads, P. J., Schnuch, A., Taylor, J. S., Pungier, J., Fautz, R., Fuchs, A., Schuh, W., Gerberick, G. F., & Kimber, I. (1970). Quantitative risk assessment for skin sensitisation: Consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64(3). <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.10.004>
- Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr366>
- Hasanah, N., Keperawatan, P. S., Kesehatan, F. I., & Pekalongan, U. (2015). Aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun salam. *Nunung Hasanah JURNAL PENA MEDIKA*, Vol 5, No., 55–59.
- Hedenfalk, I. A., Ringnér, M., Trent, J. M., & Borg, A. (2002). Gene expression in inherited breast cancer. *Advances in Cancer Research*, 84, 1–34. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(02\)84001-5](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(02)84001-5)
- Imran, M., Arshad, M. S., Butt, M. S., Kwon, J. H., Arshad, M. U., & Sultan, M. T. (2017). Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0449-y>
- Jumain, J., Syahrini, S., & Farid, F. (2018). Uji Toksisitas Akut Dan LD50 Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Euphatorium Odoratum Linn*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*, 14(1). <https://doi.org/10.32382/mf.v14i1.82>

- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Khurana, S., Kruhlak, M. J., Kim, J., Tran, A. D., Liu, J., Nyswaner, K., Shi, L., Jailwala, P., Sung, M. H., Hakim, O., & Oberdoerffer, P. (2014). A macrohistone variant links dynamic chromatin compaction to BRCA1-dependent genome maintenance. *Cell Reports*, 8(4), 1049–1062. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.024>
- Kolawole, O. A., & Adewale, A. S. (n.d.). via *Molecular Modelling Approach Asian Journal of Organic & Medicinal Chemistry*. 1–7.
- Komari, N., Adawiyah, R., & Suhartono, E. (2022). Evaluasi Molecular Docking Senyawa Mangiferin Dari Buah Kasturi (*Mangifera Casturi*) Sebagai Antikanker Payudara. In *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*. 7(1).
- Korach, K. S. (1994). *Insights from the Study of Animals Lacking Functional Estrogen Receptor*. 266(December).
- Kulkarni, V. M., & Rathod, V. K. (2018). Exploring the potential of *Mangifera indica* leaves extract versus mangiferin for therapeutic application. *Agriculture and Natural Resources*, 52(2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2018.07.001>
- Kumalo, H. M., Bhakat, S., & Soliman, M. E. S. (2015). Theory and applications of covalent docking in drug discovery: Merits and pitfalls. *Molecules*, 20(2), 1984–2000. <https://doi.org/10.3390/molecules20021984>
- Kumar, D. T., Kumar, S. U., & Magesh, R. (2021). Investigating mutations at the hotspot position of the ERBB2 and screening for the novel lead compound to treat breast cancer e a computational approach. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (Vol. 123). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2020.10.001>
- Lacroix, M., Toillon, R., & Leclercq, G. (2006). *p53 and breast cancer , an update*. 293–326. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01172>
- Lee, C. H., Huang, H. C., & Juan, H. F. (2011). Reviewing ligand-based rational drug design: The search for an ATP synthase inhibitor. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(8), 5304–5318. <https://doi.org/10.3390/ijms12085304>
- Lelita, R., Gunawan, R., & Astuti, W. (2017). Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 ( Michigan

- Cancer Docking molekular Studies Quercetin , Chalcone and Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 ( Michigan Cancer Foundat. *Jurnal Atomik*, 7, 190–196.
- Lestari, D. M., Mahmudati, N., Sukarsono, S., Nurwidodo, N., & Husamah, H. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Fenol Daun Gayam (*Inocarpus fagiferus* Fosb). *Biosfera*, 35(1), 37. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2018.35.1.596>
- Lia Marliani, Anni Naimah, A. R. (2009). Penetapan Kadar Fenolat Total Dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun, Kulit Batang Dan Kulit Buah Kasturi (*Mangifera casturi* ) Lia. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., April 2016, 20–21.
- Liao, N. (2016). HER2-positive breast cancer, how far away from the cure?-on the current situation of anti-HER2 therapy in breast cancer treatment and survival of patients. In *Chinese Clinical Oncology* (Vol. 5, Issue 3). <https://doi.org/10.21037/cco.2016.05.10>
- Lobley, A., Pierron, V., Reynolds, L., Allen, L., & Michalovich, D. (2003). Reproductive Biology and Endocrinology. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1, 53.
- Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudyanti, D., & Siahaan, P. (2017). Docking molekular of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH2) Simulated on 20 ns. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 20(1), 30–36. <https://doi.org/10.14710/jksa.20.1.30-36>
- Marisa, D., Hayatie, L., Juliati, S., Suhartono, E., & Komari, N. (2021). Molecular docking of phytosterol compounds from kelakai (*Stenochlaena palustris*) as anti-breast cancer. *Acta Biochimica Indonesiana*, 4(2), 59-59.
- Masud Parvez, G., & Masud Parvez, C. G. (2016). Pharmacological Activities of Mango (*Mangifera Indica*): A Review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry JPP*, 1(53), 1–7.
- Mooney, L. M., Al-sakkaf, K. A., Brown, B. L., & Dobson, P. R. M. (2002). Apoptotic mechanisms in T47D and MCF-7 human breast cancer cells. 909–917. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600541>
- Mustikasari, K., & Ariyani, D. (2008). Studi Potensi Binjai (*Mangifera caesia*) Dan Kasturi (*Mangifera casturi*) Sebagai Antidiabetes Melalui Skrining Fitokimia Pada Akar dan Batang. *Sains Dan Terapan Kimia*, 2(2).
- Muthia, R., & Wati, H. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*.

- Núñez Sellés, A. J., Vélez Castro, H. T., Agüero-Agüero, J., González-González, J., Naddeo, F., De Simone, F., & Rastrelli, L. (2002). Isolation and quantitative analysis of phenolic antioxidants, free sugars, and polyols from mango (*Mangifera indica* L.) stem bark aqueous decoction used in Cuba as a nutritional supplement. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *50*(4), 762–766. <https://doi.org/10.1021/jf011064b>
- Oi, N., Chen, H., Kim, M. O., Lubet, R. A., Bode, A. M., & Dong, Z. (2012). Taksifolin suppresses UV-induced skin carcinogenesis by targeting EGFR and PI3K. *Cancer Prevention Research*, *5*(9), 1103–1114. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0397>
- Ouzounis, C. A. (2012). Rise and demise of bioinformatics? promise and progress. *PLoS Computational Biology*, *8*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002487>
- Pada, T., Kanker, P., Di, P., & Sanglah, R. (2020). Karakteristik sosiodemografi, paparan hormon, dan tumor pada pasien kanker payudara di rsup sanglah, denpasar (kasus september – november 2016). *9*(12), 78–84.
- Pardede, A., & Koketsu, M. (2017). Antioxidant and antileukemic activity of chemical components from bark of *Mangifera casturi*. *Comparative Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1007/s00580-016-2387-x>
- Parveen, S. (2021). In silico drug repurposing of fda-approved artemisinins as potent chemotherapeutics targeting BCL-2, CDK-6 & VEGFR-2: Density functional exploration and docking molekularstudy. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, *11*(2), 9604–9618. <https://doi.org/10.33263/BRIAC112.96049618>
- Petterson, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Piñero, J., Furlong, L. I., & Sanz, F. (2018). In silico models in drug development: where we are. *Current Opinion in Pharmacology*, *42*, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.007>
- Potentials, I., Interactions, S., Interactions, E., Interactions, I., Interactions, D., Coefficients, D., Calculations, I., Set, B., Error, S., Potentials, E., Systems, S., Studies, S., Studies, M. I., & Case, S. (1988). *Theoretical Studies of van der Waals Molecules and Intermolecular Forces*. 963–988.
- Prasetiawati, R., Permana, B., Soni, D., & Agung, S. N. (2017).

- Docking Molekularstudy Of Xanthone Derivative Compounds Of Mangosteen Rind ( Garcinia Mangostana L .) To Er- A ( Estrogen Receptor Alfa ) And Er - B ( Estrogen Receptor Beta ) As Anti-Breastcancer Studi Penambatan Molekul Sen. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari 45–52.*
- Prianto, B. (2007). Pemodelan Kimia Komputasi. *Berita Dirgantara*, 8(1), 4.
- Puspaningtyas, A. R. (2012). Molekular Docking Dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon Sebagai Antimikroba. *Stomatognatic (J.K.G Unej)*, 9(1), 39–47.
- Rahma, H., Nisa, K., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Lampung, U., Molekuler, B. B., Fisiologi, B., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2018). Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada Kanker Payudara Role of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 in Breast Cancer. *Jurnal Agromedicine Unila*, 5(2).
- Ramadhan, H., Rezky, D. P., & Susiani, E. F. (2021). Penetapan Kandungan Total Fenolik-Flavonoid pada Fraksi Etil Asetat Kulit Batang Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterman). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(1), 58. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i12021.58-67>
- Ramírez, N. M., Farias, L. M., Santana, F. A., Leite, J. P. V., Dantas, M. I. D. S., Toledo, R. C. L., De Queiroz, J. H., Martino, H. S. D., & Ribeiro, S. M. R. (2016). Extraction of mangiferin and chemical characterization and sensorial analysis of teas from *mangifera indica* l. Leaves of the ubá variety. *Beverages*, 2(4). <https://doi.org/10.3390/beverages2040033>
- Rashedy, A. A., El-Kheshin, M. A., & Allatif, A. M. A. (2014). Histological parameters related to dwarfism in some mango cultivars. *World Journal of Agricultural Sciences*, 10(5), 216–222. <https://doi.org/10.5829/idosi.wjas.2014.10.5.1826>
- Ribeiro, S. M. R., Barbosa, L. C. A., Queiroz, J. H., Knödler, M., & Schieber, A. (2008). Phenolic compounds and antioxidant capacity of Brazilian mango (*Mangifera indica* L.) varieties. *Food Chemistry*, 110(3), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.067>
- Rohmah, M. K. (2017). Studi In Silico Kompleks Ligand-Reseptor Eugenol Daun Basil (*Ocimum Basilicum* L.) Pada Non-Small Cell Lung Cancer. In *Studi Kompleks, Silico Daun, Ligand-Reseptor Eugenol Ocimum, Basil Dengan, L Her, Reseptor Cell, Pada Non-Small Cancer, Lung Her, L With On, Receptor Lung, Non-Small Cell*, 3(2), 71–78.
- Rosyidah, K., Nurmuhamina, S. A., Komari, N., & Astuti, M. D. (2012). Aktivitas Antibakteri Fraksi Saponin Dari Kulit Batang



- Tumbuhan Kasturi (*Mangifera casturi*). *ALCHEMY*.  
<https://doi.org/10.18860/al.v0i0.1674>
- Ruiz-Garcia, A., Bermejo, M., Moss, A., & Casabo, V. G. (2008). Pharmacokinetics in drug discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(2), 654–690.  
<https://doi.org/10.1002/jps.21009>
- Shaban, A. E. A. (2009). Vegetative growth cycles of some mango cultivars in relation to flowering and fruiting. *World Journal of Agricultural Sciences*, 5(6), 751–759.
- Sharp, K. A., & Honig, B. (1990). *Electrostatic Interactions in Macromolecules: Theory and Applications*. February.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.bb.19.060190.001505>
- Sherif, Y. E., Gabr, S. A., Hosny, N. M., Alghadir, A. H., & Alansari, R. (2021). *Phytochemicals of Rhus spp. as Potential Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease: Docking molekularand Drug-Likeness Study*. 2021(March 2020), 1–15.
- Sherr, C. J., Beach, D., & Shapiro, G. I. (2016). Targeting CDK4 and CDK6: From discovery to therapy. *Cancer Discovery*, 6(4), 353–367. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0894>
- Siswandono, Widiandani, T., & Hardjono, S. (2017). Docking and Cytotoxicity Test on Human Breast Cancer Cell Line (T47d) of N-(Allylcarbamothioyl)-3-chlorobenzamide and N-(Allylcarbamothioyl)-3, 4-dichlorobenzamide. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1909), 1909–1914.
- Slomiany, P., Baker, T., Elliott, E. R., & Grossel, M. J. (2006). Changes in motility, gene expression and actin dynamics: Cdk6-induced cytoskeletal changes associated with differentiation in mouse astrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 99(2), 635–646.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.20966>
- Suhartono, E., Viani, E., Rahmadhan, M. A., Gultom, I. S., Rakhman, M. F., & Indrawardhana, D. (2012). Total flavonoid and Antioxidant Activity of Some Selected Medicinal Plants in South Kalimantan of Indonesian. *APCBEE Procedia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.11.039>
- Suherlan, S., Rohayah, R., & Fakhri, T. M. (2021). Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2).  
<https://doi.org/10.29313/jiff.v4i2.7784>

- Sukmana, B. I., Edyson, Thahir, H., Achmad, H., Huldani, & Bokov, D. O. (2020). Research review on secondary metabolite compounds of mangifera casturi bark and their functions. *International Journal of Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.03.309>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. In *International Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Sutomo, S., Meliawati, G., & Arnida, A. (2019). Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat Buah Kasturi (*Mangifera Casturi* Kosterm) Terhadap Toksisitas Akut, Gambaran Makroskopis Dan Mikroskopis Jantung Tikus Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*. <https://doi.org/10.36387/jiis.v4i2.345>
- Sutomo, Wahyuono, S., Rianto and, S., & Setyowati, E. P. (2013). Isolation and Identification of active compound of n-hexane fraction from kasturi (*Mangifera casturi* Konsterm.) against antioxidant and immunomodulatory activity. *Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.3923/jbs.2013.596.604>
- Topal, F., Nar, M., Gocer, H., Kalin, P., Kocyigit, U. M., Gülçin, I., & Alwasel, S. H. (2016). Antioxidant activity of taksifolin: An activity-structure relationship. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(4), 674–683. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1057723>
- Ullah, A., Prottoy, N. I., Araf, Y., Hossain, S., Sarkar, B., & Saha, A. (2019). Docking molekularand Pharmacological Property Analysis of Phytochemicals from &lt;i>Clitoria ternatea&lt;/i> as Potent Inhibitors of Cell Cycle Checkpoint Proteins in the Cyclin/CDK Pathway in Cancer Cells. *Computational Molecular Bioscience*, 09(03), 81–94. <https://doi.org/10.4236/cmb.2019.93007>
- Ump, F. F. (2018). *Isolasi Senyawa Penangkap...Nisa Nurulmala, Fakultas Farmasi Ump, 2018*. 1–20.
- Wahyuni, W. T., Zalvianita, R., & Heryanto, R. (2019). Pembuatan Recycle Screen Printed Carbon Electrode dan Aplikasinya untuk Deteksi Asam Galat dengan Teknik Voltametri. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 22(5), 164.
- Walum, E. (2015). *Acute Oral Toxicity*. May 1998. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106497>
- Widia I., marline A., A. Y. C. dan taufik R. (2018). Aspek Kimia Medisinal Senyawa Xanton Sebagai Anti Kanker. *Farmaka*, 16, 213–221.

- Widowati, L., & Mudahar, H. (2009). Ujiaktivitas ekstrak etanol 50% umbi keladi tikus (*typhoniumflagelliforme (lood) bi*) terhadap sel kanker payudara mcf-7 in vitro. *XIX*, 3–8.
- Yang, S. C., Chang, S. Sen, & Chen, C. Y. C. (2011). Identifying HER2 inhibitors from natural products database. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028793>
- Zeng, Z., & Jessen, K. (2014). Disrupts Survival Signaling and Triggers Apoptosis in AML. *Blood*, 124(21), 3613. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3613.3613>

## Glosarium

- Antioksidan : Molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain
- Asam galat : Senyawa golongan asam fenolik C6-C1 (phenolic acid) atau hidroksibenzoat, yaitu asam 3,4,5-trihidroksibenzoat.
- Asam pirokatekuat : Senyawa 2,3-Dihydroxybenzoic acid yang merupakan turunan dari asam galat.
- CDK-6 : Cyclin-dependent kinase 6 (CDK-6) merupakan salah satu faktor intraseluler dalam siklus sel yang bekerja melalui ikatan dengan kelompok protein (siklin).
- Chimera : Program UCSF Chimera dapat digunakan untuk menyiapkan file protein dan ligan dan visualisasi hasil docking.
- Discovery Studio Visualizer : Perangkat lunak untuk menganalisis dan memodelkan molekul struktur, urutan, dan data lain yang relevan bagi peneliti ilmu biosains.
- Docking molekular : Simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor
- Fenolik : Kelompok senyawa yang banyak mengandung gugus fenol yang umumnya berperan sebagai antioksidan alami pada Tumbuhan
- Flavonoid : Polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6 -C3 -C6, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan

oleh 3 atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga

- HER-2 : Singkatan dari Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 / reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia.
- in silico : Metode riset yang memanfaatkan teknologi komputasi dan database untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut.
- Kanker payudara : Sel-sel pada jaringan yang ada di payudara tumbuh tidak terkendali dan mengambil alih jaringan payudara yang sehat dan sekitarnya.
- Ligan : Molekul kecil yang akan ditambahkan pada protein reseptor pada proses docking molekular dapat berupa obat, senyawa bahan alam atau peptide.
- Mangifera casturi  
Mangiferin : buah mangga spesifik Kalimantan  
(1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone-C-2- $\beta$ -D-glucoside) merupakan salah satu senyawa derivat xanton yaitu C-glicosylxanthenes yang terdistribusi.
- MCF-7 : Salah satu model sel kultur yang banyak digunakan untuk penelitian kanker payudara.
- Metil galat : Senyawa fenolik golongan asam fenolat.
- pkCSM : Server web terintegrasi yang tersedia secara gratis untuk memprediksi sifat farmakokinetik molekul kecil.
- RCSB-PDB : Bank Data Protein tentang bentuk 3D protein, asam nukleat, dan rakitan kompleks yang membantu siswa dan peneliti memahami semua aspek biomedis dan pertanian, mulai dari sintesis protein hingga kesehatan dan penyakit.

- Saponin : Glikosida dengan berat molekul tinggi, sebagian tersusun dari gula yang terhubung dengan triterpen atau steroid aglikon.
- Swiss ADME : Web server untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat mirip obat dan keramahan kimia obat dari satu atau beberapa molekul kecil untuk mendukung penemuan obat.
- SwissDock : Layanan web untuk memprediksi interaksi molekuler yang mungkin terjadi antara protein target dan molekul kecil (ligan).
- Taksifolin : (5,7,3',4'-flavan-on-ol), dikenal sebagai dihydroquercetin, termasuk subkelas flavanonol, kelas flavonoid.
- Terpenoid : Produk alami yang strukturnya dibagi menjadi beberapa unit isoprene, karena itu senyawa ini disebut juga isoprenoid (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>).

## Indeks Buku

- antioksidan, vii, 1, 2, 3, 8, 9,  
10, 11, 12, 33, 34, 98, 102
- asam galat, 2, 10, 11, 12, 33
- asam pirokatekuat, 2, 12
- CDK-6, iii, v, xii, xiii, 4, 15,  
16, 27, 30, 34, 35, 41, 45,  
48, 50, 55, 57, 60, 63, 66,  
68, 70, 73, 76, 77, 78, 81,  
83, 86, 87, 90, 92, 95, 97,  
98, 106
- Chimera, xii, 24, 27, 28, 30,  
31, 40, 43, 106
- Discovery Studio Visualizer*,  
xii, 30, 31, 32, 99
- docking molekular*, iii, vii, 4,  
23
- ER, 4, 15, 16, 17, 30, 34, 36,  
46, 88, 97, 106
- fenolik, 1, 9, 10, 33
- flavonoid, vii, 1, 9, 11, 33,  
100, 108
- HER-2, iii, iv, v, vi, xi, xii,  
xiii, 3, 15, 27, 29, 34, 41,  
45, 47, 50, 55, 56, 59, 63,  
66, 67, 70, 73, 76, 77, 78,  
80, 83, 86, 89, 92, 95, 96,  
97, 98, 99, 100, 98, 109
- in silico*, vii, 3, 4, 18, 19, 35,  
36, 37, 56, 67, 77, 87, 96,  
102
- Kanker payudara, iii, 2, 13,  
14
- ligan, iii, viii, ix, 16, 17, 23,  
24, 26, 28, 31, 32, 35, 36,  
40, 42, 43, 44, 45, 56, 77,  
78, 88, 99
- Mangifera casturi*, i, ii, iii,  
iv, v, vi, vii, viii, ix, xii, 1,  
2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,  
28, 33, 37, 40, 97, 98, 104,  
105, 107, 108, 109
- mangiferin, iii, iv, v, vi, 2,  
10, 99, 103, 107
- MCF-7, iii, v, xii, xiii, 4, 15,  
17, 27, 28, 30, 34, 36, 41,  
45, 48, 50, 55, 57, 60, 63,  
66, 67, 71, 73, 76, 77, 81,  
83, 86, 87, 90, 92, 95, 97,  
98, 105
- metil galat, 2, 10, 11
- pkCSM, iii, v, ix, x, xi, xii,  
20, 21, 22, 23, 37, 38
- RCSB PDB, 26, 27, 34, 40
- saponin, 9
- Swiss ADME, ix, x, xi, 20,  
21, 22, 23, 37
- SwissDock, vii, ix, xii, 24,  
25, 26, 43, 102
- taksifolin, 2, 12, 100, 109
- terpenoid, vii, 1, 9