

MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (RE- α) SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER PAYUDARA

Muhamad Khudzaifi^{1*}, Saskia Amini Kalsum¹, Ana Zumrotun Nisak²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

²Program Studi Sarjana Kebidanan, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

*Korespondensi: khudzaifi@umkudus.ac.id

Diterima: 27 Agustus 2024

Disetujui: 10 September 2024

Dipublikasikan: 13 Oktober 2024

ABSTRAK. Daun sirsak sudah lama dipercayai penggunaannya sebagai obat tradisional. Salah satu senyawa yang ditemukan dalam daun sirsak adalah flavonoid. Senyawa flavonoid memiliki potensi sebagai sitotoksik. Tamoxifen sebagai obat antikanker payudara memiliki efek samping berupa kanker endometrium, sehingga diperlukan pengembangan lebih lanjut terkait obat antikanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa flavonoid daun sirsak yang paling berpotensi sebagai antikanker payudara berdasarkan *binding energy*. Penelitian eksperimental berbasis *in silico* ini menggunakan sampel hasil isolasi daun sirsak yang berasal dari penelitian sebelumnya. Dengan menggunakan *software* Autodock Vina, ligan senyawa uji akan dilakukan *docking* terhadap reseptor estrogen alfa (PDB ID: 3ERT) dengan *native ligand* berupa 4-hydroxytamoxifen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid daun sirsak dapat berpotensi sebagai antikanker payudara. Hal ini ditunjukkan dengan nilai *docking* terhadap reseptor estrogen alfa bernilai negatif. Senyawa uji yang terbaik secara berurutan berdasarkan *binding energy* yaitu genistein, daidzein, catechin, kaempferol, epicatechin, argetinine, glycitein, robinetin, tangeretin, quercetin, isoferulic acid. Kesimpulan, senyawa uji yang paling berpotensi yaitu genistein dengan nilai *docking* -9.0 kcal/mol. Nilai ini mendekati nilai *docking native ligand* sebesar -9.8 kcal/mol.

Kata kunci: Antikanker Payudara, Daun Sirsak, *Molecular Docking*

ABSTRACT. Soursop leaves have long been believed to be used as traditional medicine. One of the compounds found in soursop leaves is flavonoids. Flavonoid compounds have the potential to be cytotoxic. Tamoxifen, as an anti-breast cancer drug, has side effects in the form of endometrial cancer, so further development is needed regarding anti-breast cancer drugs. This study aims to determine the flavonoid compounds of soursop leaves that have the most potential as anti-breast cancer based on binding energy. This *in-silico*-based experimental study used samples of isolated soursop leaves from previous studies. Using Autodock Vina software, the ligand of the test compound will be docked to the alpha estrogen receptor (PDB ID: 3ERT) with a native ligand in the form of 4-hydroxytamoxifen. The results of the study showed that the flavonoid compounds of soursop leaves can potentially be anti-breast cancer. This is indicated by the docking value against the alpha estrogen receptor, which is negative. The best test compounds in order based on binding energy are genistein, daidzein, catechin, kaempferol, epicatechin, argetinine, glycitein, robinetin, tangeretin, quercetin, isoferulic acid. In conclusion, genistein is the most potential test compound, with a docking value of -9.0 kcal/mol. This value is close to the native ligand docking value of -9.8 kcal/mol.

Keywords: Breast Anticancer, *Molecular Docking*, Soursop Leaf

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang bertumbuh dalam jaringan payudara (Sulastri, 2022). Data dari Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 menunjukkan bahwa 65.85 kasus, atau 16.6% dari 396.914 kasus kanker,

terjadi di Indonesia. Sementara kasus kematian akibat kanker payudara menempati ranking kedua kematian terbanyak akibat kanker dengan 22.430 kasus atau 9.5% dari 234.511 kasus kematian akibat kanker (Kurnisari *et al.*, 2023).

Salah satu pengobatan kanker payudara dengan obat tamoxifen dari golongan *selective estrogen receptor modulator* (SERM). Tamoxifen merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor estrogen untuk berikatan dengan reseptornya. Tamoxifen bersifat antagonis terhadap reseptor estrogen pada sel payudara. Namun, tamoxifen bersifat agonis terhadap reseptor estrogen sel endometrium uterus. Hal tersebut membuat tamoxifen memiliki efek samping berupa kanker endometrium (Hamid *et al.*, 2021). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan penelitian tentang obat kanker payudara baru yang lebih efektif dan memiliki efek samping yang lebih rendah.

Daun Sirsak sudah lama dipercayai penggunaannya sebagai obat tradisional. Salah satu kandungan daun sirsak yaitu flavonoid. Senyawa flavonoid yang mempunyai potensi sitotoksik pada daun sirsak, dapat menetralkan ion radikal bebas untuk mencegah kerusakan sel lebih lanjut yang disebabkan oleh stress oksidatif (Lienggonegoro, 2020).

Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sirsak berdasarkan penelitian (Mutakin *et al.*, 2022) diantaranya argetinine, catechin, daidzein, epicatechin, geniestein, glycitein, robinetin, tangeretin. Senyawa tersebut akan digunakan sebagai ligan uji. Ligan uji akan dilakukan *docking* dengan reseptor target yaitu reseptor estrogen alfa.

Pengujian *in silico* dapat digunakan untuk pengembangan obat baru. Istilah "studi *in silico*" digunakan untuk menggambarkan percobaan pemaanfaat metode simulasi komputer. Uji *in silico* bermanfaat untuk pembuatan prediksi, hipotesis, penemuan obat, dan kemajuan dalam pengobatan dan terapi. *Molecular docking* adalah salah satu teknik pengujian *in silico* (Ethica, 2019).

Proses komputasi untuk menemukan ligan yang sesuai secara geometris dan energi dengan situs pengikatan protein dikenal sebagai studi *molecular docking*. Data hasil *molecular docking* salah satunya adalah *binding energy*. Kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor dipengaruhi oleh nilai *binding energy* (Naufa *et al.*, 2022).

Efek samping tamoxifen sebagai obat antikanker payudara yang mulai mengkhawatirkan memerlukan pencarian obat alternatif yang lebih

aman. Salah satu contoh alternatifnya berupa daun sirsak. Daun sirsak yang mengandung flavonoid memiliki sifat sitotoksik yang dapat melawati kanker. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mencari senyawa flavonoid yang paling berpotensi sebagai kandidat obat antikanker payudara berdasarkan nilai *binding energy*.

METODE

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian menggunakan rancangan eksperimental yang dilakukan dengan menggunakan pendekatan berbasis komputasi (*in silico*).

Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop Lenovo Thinkpad t430 dengan spesifikasi spesifikasi Intel® Core™ i5-3360M CPU @2.80GHz (2 CPUs) dan RAM 10,0 GB. *Webserver* aturan Lipinski melalui scfbio-iitd.res.in. *Software* berupa AutodockTools (versi 1.5.7), ChemDraw (versi 12), Chem3D Ultra (versi 12), Autodock Vina (versi 1.1.2), Discovery Studio Visualizer 2021, PyMOL (versi 3.0.2).

Struktur dua dimensi dari 11 ligan senyawa flavonoid daun sirsak hasil isolasi dari penelitian (Mutakin *et al.*, 2022) yaitu argetinine, catechin, daidzein, epicatechin, geniestein, glycitein, isoflerulic acid, kaempferol, quercetin, robinetin, tangeretin. Ligan diunduh melalui PubChem pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, kemudian digambar pada *software* ChemDraw ultra 12.0 dan disimpan dalam format pdb. Struktur makromolekul berupa reseptor estrogen alfa yang tertambat 4-hydroxytamoxifen (OHT) didapatkan dari Protein Data Bank dengan situs rcsb.org PDBid : 3ERT.

Prosedur Kerja

Pembuatan bentuk 3D senyawa ligan uji

Data senyawa uji didapatkan dari PubChem melalui pubchem.ncbi.nlm.nih.gov dalam bentuk SMILE. SMILE disalin pada *software* ChemDraw dengan *paste special* akan didapatkan struktur 2D ligan uji. Struktur 2D dikonversi menjadi struktur 3D dengan *software* yang sama. Struktur 3D kemudian dioptimasi

menggunakan *software* Chem3D menggunakan metode mm2, kemudian disimpan dalam format .pdb.

Pencarian data senyawa uji berdasarkan aturan Lipinski

Digunakan *webservice* aturan Lipinski scfbio-iitd.res.in. Ligan uji akan diunggah pada laman tersebut. Hasilnya didapatkan log p, donor ikatan hidrogen, penerima ikatan hidrogen, berat molekul, dan refraksi molar dari ligan uji.

Preparasi Reseptor

Reseptor didapatkan melalui penghapusan air dan pemisahan *native ligand* dari makromolekul yang telah diunduh. Reseptor ditambahkan penambahan hidrogen dan dihitung muatan gaisteier. Reseptor yang sudah dilakukan preparasi akan disimpan dalam bentuk .pdbqt. Preparasi reseptor dilakukan menggunakan *software* Autodock Tools.

Preparasi Ligan

Native ligand dan ligan uji akan melalui prosedur preparasi ligan. *Native ligand* didapatkan melalui penghapusan air dan pemisahan reseptor dari makromolekul yang telah diunduh. Ligan uji didapatkan melalui laman PubChem. Ligan dilakukan pengaturan torsi dengan menggunakan *software* Autodock Tools.

Pembuatan Grid Box

Grid box akan diatur dengan *native ligand* sebagai center. *Size grid box* akan dibentuk berdasarkan ukuran *native ligand*, sehingga ligan akan masuk ke dalam kotak secara tepat. *Spacing* yang digunakan 1.00 Å (Novianty, 2023). Hasil pembuatan *size grid box* dan *grid center* akan disimpan dalam bentuk .txt menggunakan *software* notepad.

Redocking

Disiapkan *file* konfigurasi yang memuat nama reseptor, nama *native ligand*, *grid center*, *grid size*, *exhaustiveness* dan *num modes*. *Exhaustiveness* diatur 64 dan *num modes* 10

(Ariefin & Kalalinggi, 2023). *File* tersebut disimpan dalam bentuk .txt dengan bantuan *software* notepad menjadi sebuah *file* konfigurasi. *File* ligan, reseptor, konfigurasi dijadikan satu dalam satu *folder*. *Redocking* dijalankan melalui *software* Autodock Vina menggunakan bantuan cmd. Pada cmd diketikkan perintah pemrograman dengan perintah `-vina.exe -config conf.txt -cpu 2` dan `-vina_split.exe -input out.pdbqt`. Hasil *docking* berupa file *output*.

Validasi Metode

Validasi metode dilakukan dengan membandingkan *native ligand* hasil *redocking* dan *native ligand* kristalografi dengan *software* PyMol. Dilakukan pencarian nilai RMSD dengan mengetikkan perintah `rms_cur` terhadap kedua ligan. Nilai RMSD yang baik ≤ 2 Å (Sarmoko *et al.*, 2023).

Docking Senyawa Uji

Docking senyawa uji dilakukan dengan menyiapkan *file* ligan uji, reseptor dan konfigurasi dalam satu folder yang sama. *Docking* senyawa uji dijalankan dengan *software* Autodock Vina menggunakan bantuan cmd. Pada cmd diketikkan perintah pemrograman dengan perintah `-vina.exe -config conf.txt -cpu 2` dan `-vina_split.exe -input out.pdbqt`. Hasil *docking* berupa file *output*.

Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino

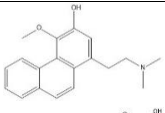

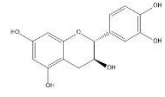
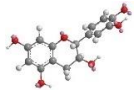
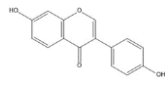
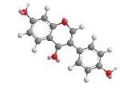
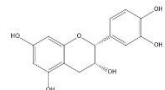
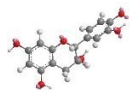
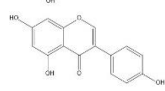

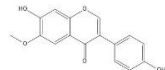

Visualisasi dilakukan dengan membuka reseptor dan ligan dengan *software* Discovery Studio. Visualisasi interaksi residu asam amino disajikan dalam bentuk 2D dan 3D.

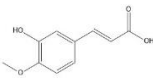

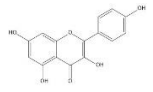
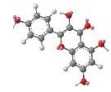
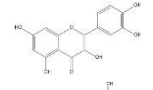

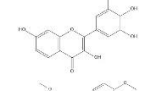
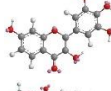
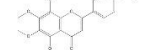
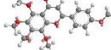
HASIL

Pembuatan Struktur Tiga Dimensi Senyawa Flavonoid Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Struktur dua dimensi digambar dengan menggunakan SMILES pada ChemDraw. SMILES diperoleh melalui situs PubChem. Struktur 2D kemudian diubah menjadi struktur 3D dan dilanjutkan minimasi energi dengan Chem3D melalui metode (mm2). Hasil struktur senyawa uji dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Struktur Senyawa Flavonoid Daun Sirsak Dalam Bentuk Dua Dimensi Dan Tiga Dimensi

Senyawa	Struktur 2D	Struktur 3D
Argentinine		
Catechin		
Daidzein		
Epicatechin		
Genistein		
Glycitein		

Isoferulic acid		
Kaempferol		
Quarcetin		
Robinetin		
Tangeretin		

Hasil Analisis Aturan Lipinski Senyawa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Penelitian analisis Lipinski dilakukan menggunakan *webserver* scfbio-iitd.res.in. Hasil analisis aturan lipinski dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Analisis Aturan Lipinski Senyawa Flavonoid Daun Sirsak dan *Native Ligand*

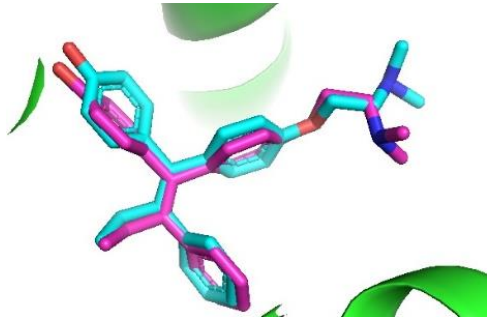
Senyawa	Parameter					Kesesuaian
	Berat Molekul (≤ 500 dalton)	Log P (≤ 5)	Ikatan Hidrogen Donor (≤ 5)	Ikatan Hidrogen Aseptor (≤ 10)	Refraktivitas molar (40-130)	
OHT (<i>Native ligand</i>)	358	3.811	0	2	93.238	Ya (tidak ada penyimpangan)
Argentinine	295	1.546	1	3	91.928	Ya (tidak ada penyimpangan)
Catechin	290	2.408	5	6	72.622	Ya (tidak ada penyimpangan)
Daidzein	254	1.546	2	4	69.344	Ya (tidak ada penyimpangan)
Epicatechin	290	2.114	5	6	72.622	Ya (tidak ada penyimpangan)
Genistein	270	2.722	3	5	71.008	Ya (tidak ada penyimpangan)
Glycitein	284	1.498	2	5	75.701	Ya (tidak ada penyimpangan)
Isoferulic acid	194	2.305	2	4	51.328	Ya (tidak ada penyimpangan)
Kaempferol	286	2.010	4	6	72.385	Ya (tidak ada penyimpangan)
Quarcetin	302	2.010	5	7	74.050	Ya (tidak ada penyimpangan)
Robinetin	302	3.345	5	7	74.050	Ya (tidak ada penyimpangan)
Tangeretin	372	3.345	0	7	98.579	Ya (tidak ada penyimpangan)

Tabel 3. Penentuan Koordinat dan Ukuran *Grid Box* pada *Redocking* antara *Native Ligand* dan Reseptor Estrogen Alfa (PDB ID: 3ERT)

<i>Native Ligand</i>	<i>Number Grid Point</i>			<i>Coordinat Grid Point</i>			<i>Spacing Grid Point</i>	RMSD
	X	Y	Z	X	Y	X		
OHT	12	8	12	30.282	-1.913	24.206	1	1.46 Å

Validasi Metode *Docking* Menggunakan PyMol

Validasi dilakukan dengan *redocking* reseptor estrogen alfa dengan *native ligand*. Hasil validasi metode *docking* yang digunakan dapat dilihat pada tabel berikut.



Gambar 1. Visualisasi hasil *redocking* antara *native ligand* (ungu) dan *native ligand* hasil kristalografi (biru)

Hasil Nilai *Docking* (*Binding Energy*) dengan Autodock Vina

Software Autodock Vina digunakan untuk melakukan simulasi *molecular docking* guna memprediksi afinitas interaksi antara ligan dan reseptor. Nilai *Binding Energy* (energi pengikatan) yang diperoleh dari hasil simulasi menggambarkan potensi kekuatan interaksi molekul ligan dengan situs pengikatan pada target protein. Semakin rendah nilai energi pengikatan, semakin kuat afinitas interaksi antara ligan dengan reseptor tersebut. Hasil nilai *binding energi* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Nilai *Binding Energy Native Ligand*, Senyawa Flavonoid Daun Sirsak

Senyawa	Nilai <i>Binding Energy</i> (ΔG_{bind})
OHT (<i>native ligand</i>)	-9.8 kcal/mol
Argentinine	-8.0 kcal/mol
Catechin	-8.6 kcal/mol
Daidzein	-8.9 kcal/mol
Epicatechin	-8.3 kcal/mol
Genistein	-9.0 kcal/mol
Glycitein	-7.6 kcal/mol
Isoferulic acid	-6.3 kcal/mol
Kaempferol	-8.4 kcal/mol
Quarsetin	-6.9 kcal/mol
Robinetin	-7.5 kcal/mol
Tangeretin	-7.1 kcal/mol

Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino Hasil *Docking*

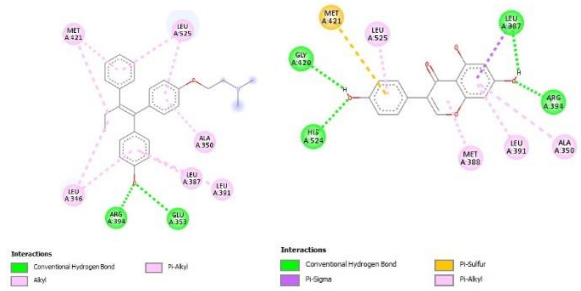
Visualisasi interaksi antara ligan dan residu asam amino pada situs pengikatan protein target akan membantu dalam memahami bagaimana ligan berinteraksi secara spesifik dengan residu-residu penting melalui ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, atau jenis ikatan lainnya. Analisis ini memberikan gambaran mendetail mengenai posisi ligan di dalam situs pengikatan serta potensi residu kunci yang berperan dalam stabilitas kompleks ligan-reseptor. Deskripsi interaksi residu asam amino dengan ligan dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Residu Asam Amino *Native Ligand*, Senyawa Flavonoid Daun Sirsak

Senyawa	Nilai <i>Binding Energy</i> (ΔG_{bind})
OHT (<i>native ligand</i>)	GLU:353, ARG:394, LEU:346, ALA:350, LEU:387, LEU:391, MET:421, LEU:525
Argentinine	THR:347 ASP:351 LEU:346 ALA:350 LEU:384 LEU:387 LEU:391
Catechin	LEU:346 LEU:387 ARG:394 GLU:419 GLY:521 ALA:350 LEU:391 MET:421 LEU:525
Daidzein	LEU:387 GLY:420 HIS:524 ALA:350 LEU:384 MET:388 LEU:391 LEU:525 MET:421
Epicatechin	LEU:346 ALA:350 LEU:387 LEU:391 MET:421 ILE:424 LEU:525
Genistein	LEU:387 ARG:394 GLY:420 HIS:524 ALA:350 MET:388 LEU:391 LEU:525 MET:421
Glycitein	LEU:387 LEU:346 ALA:350 LEU:391 LEU:525 MET:343
Isoferulic acid	LEU:387 ARG:394 MET:343 LEU:346 MET:421
Kaempferol	GLU:353 ARG:394 LEU:346 ALA:350 LEU:384 LEU:387 LEU:391 LEU:525
Quarsetin	GLU:353 LEU:346 ALA:350 LEU:387 LEU:525
Robinetin	GLU:353 THR:347 LEU:387 ARG:394 LEU:346 ALA:350 LEU:384 LEU:391 LEU:525
Tangeretin	LEU:346 GLU:353 ALA:350 LEU:525

Keterangan :

- = Ikatan Hidrogen
- = Interaksi Hidrofobik
- = Interaksi lain



Gambar 2. Visualisasi interaksi residu asam amino hasil *docking native ligand* OHT (kiri) dan senyawa uji geniestein (kanan)

PEMBAHASAN

Penelitian ini dimulai dengan mengunduh SMILE dari masing-masing ligan uji yang kemudian digambar dengan menggunakan ChemDraw dan dilakukan minimasi energi melalui bantuan *software* Chem3D. Minimisasi energi terhadap struktur senyawa flavonoid daun sirsak menghasilkan energi potensial yang rendah dan konformasi dari molekul yang stabil. Tujuan minimisasi energi untuk mengurangi efek sterik dari senyawa 3D sehingga memiliki kemiripan dengan reseptor (protein) dalam tubuh manusia. Proses minimisasi energi dilakukan untuk memastikan molekul hasil *docking* masih berada di target atau *binding site* saat pengikatan (Kelutur, 2022).

Hukum Lipinski digunakan untuk mengevaluasi sifat mirip obat dari suatu ligan secara umum. Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa semua senyawa uji memenuhi syarat aturan lipinski. Ligan yang memiliki berat molekul lebih dari 500 dalton lebih sulit menembus membran sel. Nilai LogP lebih dari 1 dan kurang dari 5 akan memudahkan obat dalam penggunaannya secara oral. Jumlah aseptor dan donor hidrogen menggambarkan semakin besar kapasitas ikatan hidrogen, semakin banyak energi yang diperlukan untuk proses absorpsi. Ikatan aseptor hidrogen bersyarat ≤ 10 dan ikatan donor hidrogen ≤ 5 . Nilai refraksi molar yang memenuhi persyaratan menurut aturan lipinski berada di rentang 40 - 130. Permeabilitas senyawa akan meningkat dengan nilai refraksi molar yang lebih tinggi (Abdul *et al.*, 2023). Senyawa uji yang memenuhi aturan Lipinski menandakan bahwa obat dapat dibuat dalam bentuk oral (Imanudin *et al.*, 2022).

Validasi metode merupakan penilaian terhadap suatu parameter tertentu dengan tujuan

untuk memastikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan. sehingga hasil dari analisis dapat dipercaya. Parameter validasi dari *molecular docking* berupa nilai RMSD. RMSD merupakan nilai penyimpangan posisi atau konformasi *native ligand* pada protein sebelum dan setelah *redocking* (Ni Luh Ari Krisma Anjani & Ni Putu Linda Laksmiani, 2023).

Software Autodock Vina digunakan untuk melakukan analisis *molecular docking*. Penentuan koordinat dan pembuat ukuran *grid box* atau tempat dimana ligan melakukan konfirmasi akan berpengaruh terhadap *binding energy* ligan terhadap reseptor. Pada *software* Autodock Tools penentuan dan pembuatan ukuran *grid box* didasarkan pada *binding site* protein (Pratama *et al.*, 2021). Hal tersebut memungkinkan untuk ligan melakukan konformasi pada area dengan energi terendah dimana ligan tersebut dapat berinteraksi dengan optimal melalui residu-residu asam amino pada protein.

Tujuan dari pembuatan *grid box* untuk memperoleh koordinat berupa sumbu x, y, dan z. Koordinat tersebut digunakan sebagai koordinat uji. *grid size* dan *grid center* diatur dalam pembuatan *grid box*. *Size x*, *size y*, dan *size z* merupakan bagian yang diatur dalam *grid size* untuk menentukan besar kecilnya *grid box*. Sementara, *grid center* diatur untuk menentukan letak *grid box* reseptor target dengan cara mengatur *center x*, *center y*, *center z*. Hasil validasi yang dilakukan dengan *redocking* antara *native ligand* dan reseptor estrogen alfa dengan nilai RMSD 1.46 Å. Nilai ini ≤ 2 Å menandakan metode *docking* yang digunakan dapat diterima (Sarmoko *et al.*, 2023). Dengan nilai RMSD yang lebih rendah, posisi tumpang tindih antara ligan dan reseptor akan meningkat (Fadillah *et al.*, 2023). Tumpang tindih antara *ligand redocking* dengan ligan hasil kristalografi dapat dilihat pada gambar 1.

Reseptor dan ligan berikatan secara selektif yang didasarkan pada energi pembentukan ikatan ligan dan reseptor. Ligan yang paling berpotensi adalah ligan yang memiliki *binding energy* terkecil. *Binding energy* merupakan energi yang dibutuhkan untuk dapat berikatan dengan reseptor target (Wulandari *et al.*, 2023).

Hasil *docking* senyawa uji bernilai negatif yang berada di rentang -9.0 kcal/mol sampai -6.3 kcal/mol. Hasil nilai *docking* terbaik berturut-turut yaitu OHT (*native ligand*), genistein, daidzein, catechin, kaempferol, epicatechin, argetinine, glycitein, robinetin, tangeretin, quercetin, isoferulic acid. Genistein menghasilkan nilai terbaik dibandingkan senyawa uji lainnya. Nilai *docking* genisetein mendekati nilai dari *native ligand* (OHT). Hal ini menunjukkan bahwa potensi antikanker payudara dimiliki oleh senyawa uji flavonoid daun sirsak.

Visualisasi interaksi residu asam amino dilakukan guna melihat hasil *molecular docking* berupa interaksi reseptor estrogen alfa dengan ligan uji senyawa flavonoid daun sirsak. Interaksi kimia yang terbentuk melalui *molecular docking* dapat digunakan untuk melihat kestabilan. Interaksi kimia yang sama pada reseptor target dengan *native ligand* membuktikan bahwa senyawa aktif diprediksi berpotensi memiliki sifat penghambat dan interaksi yang kuat (Shofi, 2021).

Berdasarkan hasil tabel 5 ditunjukkan bahwa senyawa flavonoid daun sirsak mampu berinteraksi dengan reseptor estrogen alfa. Bentuk dari interaksi tersebut merupakan interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan interaksi pi-sulfur. Hal ini berpengaruh terhadap kekuatan pengikatan antara obat (ligan) dan reseptor.

Interaksi residu asam amino yang dibentuk oleh reseptor estrogen alfa dengan *native ligand* (OHT) membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor pada residu Glu353 dan Arg394. Menurut (Rahmadani *et al.*, 2024), residu Glu353 atau Arg394 ditunjukkan sebagai antagonis reseptor estrogen alfa dengan ikatan hidrogen. Hal tersebut menunjukkan bahwa OHT berpotensi mampu bekerja sebagai antagonis reseptor estrogen alfa sebagai obat antikanker. Sementara, senyawa uji yang berikatan hidrogen dengan residu Glu353 adalah kaempferol, quercetin, robinetin, dan tangeretin. Senyawa uji yang berikatan hidrogen dengan Arg394 yaitu catechin, genistein, isoferulic acid, kaempferol, robinetin.

Selain ikatan hidrogen, *native ligand* berupa OHT juga berinteraksi melalui interaksi hidrofobik dengan reseptor estrogen alfa. Pada tabel 5, OHT berinteraksi hidrofobik dengan

Leu346, Ala350, Leu387, Met388, Leu391, Met421, Leu525. Adanya interaksi hidrofobik menandakan kesamaan kemampuan obat untuk menembus membran biologis sehingga diprediksi dapat berikatan dengan baik dengan Era, dan jumlah interaksi pi-sigma (pi-alkil dan pi-sulfur), yang sebagian besar melibatkan transfer muatan, membantu dalam interaksi obat di tempat pengikatan reseptor (Ruswanto *et al.*, 2024).

Ligan uji diprediksi memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor target apabila ligan uji mengikat erat melalui ikatan hidrogen dan mengikat dengan satu residu asam amino dari sisi aktif, serta dibandingkan dengan ikatan residu asam amino pada *native ligand*. Selain itu, ligan diprediksi memberikan kemampuan yang kuat dalam menghambat reseptor jika ditemukan persamaan residu asam amino dengan *native ligand* (Iktiarani *et al.*, 2022). Dengan demikian, senyawa flavonoid daun sirsak dapat digunakan sebagai kandidat obat antikanker payudara, dikarenakan terdapat kesamaan asam amino dengan *native ligand*.

SIMPULAN

Senyawa flavonoid daun sirsak berpotensi sebagai obat antikanker payudara dikarenakan terdapat nilai *binding energy* yang mendekati tamoxifen. Senyawa uji yang memiliki potensi antikanker payudara terbaik adalah genistein dengan nilai *binding energy* paling negatif yaitu 9,0 kcal/mol. Genistein berinteraksi dengan Leu387, Arg394, Gly420, His524 dengan ikatan hidrogen. Selain itu, terdapat interaksi hidrofobik pada Ala350, Met388, Leu391 Leu525 dan interaksi pi-sulfur pada Met421.

REFERENSI

- Abdul, A., Winih Kinasih, A. A., & Qonitah, F. (2023). Analisis *In Silico* Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease 6lu7 dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1). <https://doi.org/10.47701/djp.v3i1.2904>
- Ariefin, M., & Kalalinggi, S. Y. (2023). *Inhibition Mechanism Of Component Extract Of Bawang Dayak On Diabetes Via Molecular Docking Study*. <https://doi.org/10.20414/spin.v5i2.8641>

- Ethica, S. N. (2019). *Pengantar Bioinformatika untuk Mahasiswa Laboratorium Medis*. Deepublish.
- Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2023, April 1). *Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2*. / *Jurnal Agroindustri Halal | EBSCOhost*. <https://doi.org/10.30997/jah.v9i1.6753>
- Hamid, N., Razak, R., & Najib, A. (2021). *Virtual Screening pada Senyawa Kimia Tumbuhan Terap (Artocarpus elasticus) Terhadap Reseptor Alpha Estrogen*. Penerbit NEM.
- Iktiarani, A., Damayanti, D. S., & Wulandari, D. N. (2022). *Prediksi Mekanisme Antihipertensi Senyawa Fitokimia Daun Pepaya (Carica papaya) melalui Inhibisi Endothelin Converting Enzyme-1 Dan Calcium Channel secara In Silico*. 12(1).
- Imanudin, N., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2022). Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmannii*) sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reductase secara *Molecular Docking*. *JRST (Jurnal Riset Sains dan Teknologi)*, 6(2), 171. <https://doi.org/10.30595/jrst.v6i2.14262>
- Kelutur, F. J. (2022). *Sterol Constituents of Sea Fan (Gorgonia mariae) as Potential Candidates of MPro Protein SARS-CoV-2 Inhibitor: In silico Study*. *Indo. J. Chem. Res.*, 9(3), 185–196. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2022.9-kel>
- Kurnisari, D., Anggraini, N. N., Indrawati, N. D., & Nur, F. (2023). *Hubungan Tingkat Pengetahuan Wanita Usia Subur Tentang Kanker Payudara Terhadap Perilaku Deteksi Dini Kanker Payudara Melalui Sadari Di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Kecamatan Tembalang Kota Semarang*. 1.
- Lienggonegoro, L. A. (2020). *Daun sirsak (Annona muricata) dan potensinya sebagai anti kanker*. 6, 653–657. <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m060128>
- Mutakin, M., Fauziati, R., Fadhillah, F. N., Zuhrotun, A., Amalia, R., & Hadisaputri, Y. E. (2022). Pharmacological Activities of Soursop (*Annona muricata* Lin.). *Molecules*, 27(4), 1201. <https://doi.org/10.3390/molecules27041201>
- Naufa, F., Mutiah, R., & Indrawijaya, Y. Y. A. (2022). *Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (Camellia sinensis) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y)*.
- Ni Luh Ari Krisma Anjani & Ni Putu Linda Laksmani. (2023). Potensi Isokuersitrin Sebagai Agen Antihiperpigmentasi Secara In Silico dengan Metode Molecular Docking. *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi, 1*, 171–181. <https://doi.org/10.24843/WSNF.2022.v01.i01.p14>
- Novianty, R. (2023). Analisis Interaksi Senyawa Guvakolin dan Homoarekolin Terhadap MAO-A secara In Silico. *Photon: Jurnal Sain dan Kesehatan*, 13(1). <https://doi.org/10.37859/jp.v13i1.5042>
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmasetik*, 17(2), 233. <https://doi.org/10.22146/farmasetik.v17i2.59297>
- Rahmadani, A., Tasya, I., Lestari, W. Y., Kadir, N. A., Saputri, M., Erika, F., Usman, U., Sukemi, S., Arifian, H., Salam, S., Herman, H., & Rijai, L. (2024). Sintesis, *Molecular Docking* dan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Analog Kalkon Berbasis Alfa Tetralone terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7: Synthesis, *Molecular Docking*, and Cytotoxic Activity of Alpha Tetralone Based Chalcone Analogue Compounds against MCF-7 Breast Cancer Cells. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 6(1), 149–157. <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i1.2092>
- Ruswanto, Nofianti, T., Lestari, T., & Septiana, D. (2024). Potential Active Compounds of Propolis as Breast Anticancer Candidates: In Silico Study. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 17(01), 153–161. <https://doi.org/10.54319/jjbs/170115>
- Sarmoko, S., Pratama, A. H., Choironi, N. A., & Fareza, M. S. (2023). Bioinformatic Study of the Active Compound of Morusin in Mulberry (*Morus alba*) against Breast Cancer. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 14(1), 60. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev14iss1pp60-71>

-
- Shofi, M. (2021). *Analisis Senyawa a-spinasterol Pada Biji Trembesi (Samanea saman (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico*. 2.
- Sulastris, S. (2022). Efektivitas Edukasi Kesehatan Deteksi Dini Kanker Payudara Terhadap Pengetahuan Pemeriksaan Payudara Sendiri Di Desa Pondok Batu. *JMNS*, 4(1), 18–24.
<https://doi.org/10.57170/jmns.v4i1.83>
- Wulandari, Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S., Prameswari, N., & Pribadi, A. P. A. (2023). *In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (Petroselinum crispum) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2*.