

Uji Aktivitas Senyawa Panduratin A dan Turunannya terhadap Reseptor Estrogen Alfa pada Kanker Payudara Secara *In Silico*

Firda Aulia Jannati & Hilda Aprilia Wisnuwardhani & Taufik Muhammad Fakhri
*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia*
email: firdaaulia0103@gmail.com, hilda.aprilia@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Breast cancer is the leading cause of death in women caused by cancer. Panduratin compound derived from *Boesenbergia pandurata* is a compound that has anticancer activity on MCF-7 breast cancer and HT-29 colon cancer cells. The purpose of this study was to determine the interaction and affinity between the panduratin compound to alpha estrogen receptor. In this study, identification of the physicochemical properties of the Panduratin compound was carried out using ChemBioDraw. The Panduratin compound was geometrically optimized using Gauss View software version 5.0.8 and Gaussian version 09. The conformation of the best Panduratin compound were continued to docking simulation stage for the Alpha Estrogen Receptor which had been separated from its natural ligand and was validated using MGL Tools 1.5.6 software which has been equipped with Autodock Tools version 4.2. Analysis of the molecular docking result was conducted using BIOVIA Discovery Studio software. Toxicity prediction were performed using Toxtree software by looking at the Cramer Rules, The TCC Decision Tree and Benigni/Bossa Rulebase parameters. The result showed that Panduratin F compounds have a better affinity than Panduratin A, Panduratin B1, Panduratin C, Panduratin D, Panduratin E, Panduratin G and Panduratin H compounds and their natural ligand (4-hydroxytamoxifen) with a free energy of binding value $-12,72$ Kcal/mol and inhibition constant $436,45$ pM. So, Panduratin F compound can be used as a breast anticancer candidate.

Keywords: Breast cancer, estrogen receptor alpha, panduratin, in silico.

ABSTRAK: Kanker payudara merupakan penyebab kematian utama pada wanita yang disebabkan oleh kanker. Senyawa Panduratin berasal dari *Boesenbergia pandurata*, merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker payudara MCF-7 dan kanker kolon HT-29. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui interaksi dan afinitas antara senyawa panduratin dengan reseptor estrogen alfa. Pada penelitian ini dilakukan identifikasi sifat fisikokimia pada senyawa uji Panduratin menggunakan ChemBioDraw. Senyawa uji Panduratin dilakukan optimasi geometri menggunakan software Gauss View versi 5.0.8 dan Gaussian versi 09. Konformasi senyawa uji Panduratin terbaik dilanjutkan ke tahap simulasi docking terhadap reseptor estrogen alfa yang telah dipisahkan dengan ligan alaminya dan telah di validasi menggunakan software MGL Tools 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2. dan dilakukan analisis hasil docking menggunakan software BIOVIA Discovery Studio, senyawa dilakukan prediksi toksisitas menggunakan software Toxtree dengan melihat parameter Cramer rules, kroes TCC decision tree dan benigni/bossa rulebase. Dari hasil molecular docking dapat disimpulkan bahwa senyawa Panduratin F memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa Panduratin A, Panduratin B, Panduratin C, Panduratin D, Panduratin E, Panduratin G, Panduratin H dan ligan alaminya (hydroxytamoxifen) dengan nilai energi bebas ikatan $-12,72$ Kcal/mol dan konstanta inhibisi $436,45$ pM sehingga dapat dijadikan sebagai referensi obat antikanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, reseptor estrogen alfa, panduratin, in silico.

1 PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan penyakit yang disebabkan dari pertumbuhan sel jaringan tubuh yang tidak normal yang berubah menjadi sel kanker (Kemenkes, 2018). Kanker payudara merupakan kanker dengan angka kejadian tertinggi di Indonesia pada perempuan dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Untuk itu diperlukan upaya untuk menekan angka kematian ini (Kemenkes, 2019).

Obat kemoterapi (tamoxifen) memiliki banyak efek samping, dimana penggunaan tamoxifen lebih dari satu tahun dapat menyebabkan

timbulnya kanker endometrium, hipertriglisideridemia, penyakit hepar dan *fatty liver* (Aruminingsih dkk., 2015). Panduratin A merupakan turunan kalkan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker payudara MCF-7 dan HT-29 sel adenokarsinoma usus besar manusia dengan IC masing-masing 3,76 dan 6,56 $\mu\text{g/mL}$ (Kirana et al., 2007). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan obat baru yang dapat dijadikan alternatif yang minim efek samping.

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat ditarik rumusan masalah yaitu bagaimana aktivitas senyawa Panduratin A dan turunannya terhadap sisi pengikatan reseptor estrogen alfa ((ER α))

dibandingkan dengan tamoxifen?. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk membandingkan aktivitas senyawa Panduratin A dan turunannya terhadap sisi pengikatan reseptor estrogen alfa (ER α) dibandingkan dengan tamoxifen secara *in silico*.

2 METODOLOGI

Pada penelitian ini dilakukan dengan cara studi *in silico* dengan melalui beberapa tahapan. Tahap pertama dilakukan penggambaran struktur 2D dan 3D senyawa Panduratin A, Panduratin B1, Panduratin C, Panduratin D, Panduratin E, Panduratin F, Panduratin G dan Panduratin H menggunakan *software ChemBioDraw* versi 16.0, selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan *software GaussView* versi 5.0.8 dan *software Gaussian 09* dengan metode DFT basis set 3-21G.

Tahap kedua dilakukan pengunduhan struktur Reseptor Estrogen Alfa melalui website Protein Data Bank (www.rcsb.org) dengan kode PDB 3ERT. Kemudian dilakukan penghapusan molekul air dan dipisahkan antara ligan alami dan protein menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio*.

Tahap ketiga dilakukan validasi metode *docking* dengan parameter RMSD < 2 Å. selanjutnya dilakukan *docking* antara Reseptor Estrogen Alfa dengan senyawa uji Panduratin menggunakan *software MGLTools* versi 1.5.6 yang telah dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2. dan dilakukan analisis hasil *docking* menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi 2019.

Tahap keempat dilakukannya prediksi toksisitas menggunakan *software ToxTree* versi 3.1.0 dengan menggunakan parameter *Cramer rules*, *Kroes TCC decision tree* dan *Benigni/Bossa rulebase*.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Penentuan Parameter Fisiko Kimia

Pada tahap ini parameter yang dilihat adalah lipofilisitas (ClogP), refraktivitas molar dan bobot molekul yang dibandingkan dengan aturan *Lipinski Rule of Five*, dimana nilai ClogP tidak boleh lebih dari 5 (Lipinski *et al.*, 1997), nilai refraktivitas molar 40 sampai 130 dan nilai bobot molekul kurang dari 500 g/mol, jika nilai berada pada rentang aturan Lipinski, akan

menggambarkan proses penyerapan dari senyawa tersebut baik (Lipinski, 2001).

Tabel 1. Nilai Lipofilisitas, Refraktivitas Molar dan Bobot Molekul

Nama Senyawa	Lipofilisitas (ClogP)	Refraktivitas Molar	Bobot Molekul
Panduratin A	7,08285	122,84	406,21
Panduratin B1	11,21860	169,91	524,34
Panduratin C	6,41585	124,65	422,21
Panduratin D	8,19194	130,71	430,21
Panduratin E	9,08362	147,28	472,26
Panduratin F	11,11460	171,28	540,32
Panduratin G	11,11460	171,28	540,32
Panduratin H	5,82700	92,93	298,19
4-Hydroxytamoxifen	6,81780	119,87	371,52

Berdasarkan Tabel 1, nilai ClogP semua senyawa uji Panduratin memiliki penyerapan yang kurang baik karena nilai ClogP lebih dari 5. Dari kedelapan senyawa uji, senyawa Panduratin C dan Panduratin H memiliki nilai ClogP yang lebih baik dibandingkan dengan ligan alami (4-hydroxytamoxifen) karena memiliki nilai yang lebih rendah. Nilai refraktivitas molar senyawa panduratin B1, Panduratin E, Panduratin F dan Panduratin G menunjukkan aktivitas kontak senyawa yang kurang baik karena tidak berada pada rentang persyaratan Lipinski *rule of five*. Nilai bobot molekul senyawa Panduratin B1, panduratin F dan panduratin G tidak memenuhi persyaratan karena lebih dari 500 g/mol. Dimana bobot molekul ini berpengaruh terhadap mudah atau sulitnya senyawa menembus membran biologis dan semakin kecil bobot molekul, maka semakin mudah menembus membran biologis.

Optimasi Geometri Senyawa Uji

Selanjutnya dilakukan optimasi geometri, pada tahap ini parameter yang dilihat adalah nilai energi total dan selisih HOMO-LUMO.

Tabel 2. Nilai Energi Total

Nama Senyawa	Energi Total
Panduratin A	-1302,541
Panduratin B1	-1691,118
Panduratin C	-1377,314
Panduratin D	-1378,288
Panduratin E	-1495,609
Panduratin F	-1689,919
Panduratin G	-1689,886
Panduratin H	-923,115

Berdasarkan Tabel 4, Senyawa Panduratin B1 memiliki nilai energi total yang paling rendah, dimana semakin kecil nilai energi total maka menandakan konformasi struktur yang paling stabil.

Tabel 3. Selisih HOMO LUMO

Nama Senyawa	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Selisih (eV)
Panduratin A	-0,21345	-0,05289	0,16056
Panduratin B1	-0,20696	-0,02410	0,18286
Panduratin C	-0,21202	-0,03595	0,17607
Panduratin D	-0,20825	-0,04319	0,16506
Panduratin E	-0,20172	-0,02853	0,17319
Panduratin F	-0,20011	-0,05352	0,14659
Panduratin G	-0,19853	-0,02916	0,16937
Panduratin H	-0,21825	0,00462	0,22287

Berdasarkan Tabel 5, Senyawa Panduratin F memiliki konformasi struktur yang paling stabil karena memiliki nilai selisih yang paling rendah. Dimana jika selisihnya terlalu besar akan menyebabkan aktivitasnya terlalu kuat sehingga mudah dimetabolisme oleh organisme dan menyebabkan efek obat yang sulit dikontrol (Bi *et al.*, 2014).

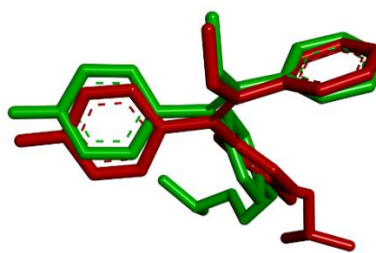
Preparasi Struktur Makromolekul

Pada tahap ini dilakukan pengunduhan struktur makromolekul reseptor estrogen alfa melalui *website* protein data bank (www.rcsb.org) dengan kode PDB 3ERT. Setelah itu dilakukan penghilangan molekul air agar tidak mengganggu proses docking dan dilakukan pemisahan antara ligan alami dengan reseptor.

Validasi Metode Docking

Selanjutnya dilakukan validasi dengan melihat

parameter nilai RMSD, dimana nilai RMSD menunjukkan perbedaan kordinat antara dua ligan, semakin kecil nilai RMSD, semakin mirip kedua struktur ligan yang ditumpangtindihkan. Nilai RMSD yang masih diterima yaitu $< 2 \text{ \AA}$ (Kartasmita *et al.*, 2009). Dari hasil penelitian didapat nilai RMSD $1,38 \text{ \AA}$ hasil ini memenuhi syarat karena nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$.

**Gambar 1.** Visualisasi Ligan alami sebelum dan sesudah dilakukan docking

Validasi ini dilakukan dengan melakukan docking antara ligan alami (4-hydroxytamoxifen) dengan reseptor estrogen alfa. Pada proses validasi ini dilakukan dengan menggunakan *Grid box* yang dipersiapkan secara manual dengan ukuran $54 \times 50 \times 50$ dan didapatkan ukuran grid center $30,282 \times -1,913 \times 24,207$.

Simulasi Docking antara Reseptor dengan senyawa uji

Pada tahap ini simulasi *docking* antara senyawa panduratin dengan reseptor estrogen alfa dilakukan menggunakan *software MGL Tools versi 1.5.6* yang dilengkapi dengan *Autodock Tools versi 4.2.3*. Pada tahap ini parameter yang dilihat adalah nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi.

Tabel 4. Hasil simulasi *docking*

Nama Senyawa	Energi Bebas Ikatan (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
Panduratin A	-9,16	191,85 nM
Panduratin B1	-10,83	11,56 nM
Panduratin C	-10,31	27,65 nM
Panduratin D	-10,44	22,35 nM
Panduratin E	-9,50	108,67 nM
Panduratin F	-12,72	463,45 pM

Panduratin G	-9,84	60,67 nM
Panduratin H	-8,24	669,34 nM
4-Hydroxytamoxifen	-11,69	2,68 nM

Berdasarkan Tabel 6, Senyawa Panduratin F memiliki nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan senyawa panduratin lain dan ligan alaminya. Hal ini menunjukkan Panduratin F memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa Panduratin lain dan ligan alaminya dengan nilai energi bebas ikatan -12,72 dan konstanta inhibisi 463,45 pM.

Analisis Interaksi Residu Asam Amino

Setelah dilakukan simulasi *docking*, kemudian dilakukan analisis hasil *docking* menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*. Parameter yang dilihat pada tahap ini adalah interaksi residu asam amino antara senyawa panduratin yang berikatan dengan reseptor estrogen alfa. Pada tabel interaksi asam ini terdapat residu asam amino yang ditebalkan, dimana residu asam amino tersebut memiliki tipe ikatan yang sama dengan ligan alaminya.

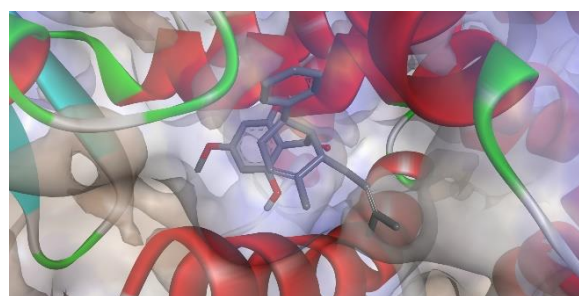
Tabel 5. Interaksi Ligan alami terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	ARG394	Ikatan Hidrogen	2,91436
2	GLU353	Ikatan Hidrogen	3,20818
3	LEU387	Ikatan Hidrogen	3,11188
4	THR347	Ikatan Hidrogen	3,70355
5	MET388	Interaksi Hidrofobik	4,61505
6	MET421	Interaksi Hidrofobik	4,68722
7	ILE424	Interaksi Hidrofobik	5,15637
8	LEU428	Interaksi Hidrofobik	4,84655
9	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,23278
10	LEU387	Interaksi Hidrofobik	4,42078
11	ALA350	Interaksi Hidrofobik	3,6967
12	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,15608
13	MET421	Interaksi Hidrofobik	5,29642

14	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,86975
-----------	---------------	-----------------------------	----------------

Tabel 6. Interaksi Panduratin A terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	LEU346	Ikatan Hidrogen	2,02839
2	PHE404	Ikatan Hidrogen	2,93766
3	ILE424	Interaksi Hidrofobik	3,99078
4	LEU346	Interaksi Hidrofobik	4,62580
5	ALA350	Interaksi Hidrofobik	3,80154
6	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,47439
7	MET343	Interaksi Hidrofobik	4,46784
8	LEU346	Interaksi Hidrofobik	5,11868
9	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,47722
10	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,65203
11	LEU346	Interaksi Hidrofobik	5,15897
12	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,08442
13	LEU387	Interaksi Hidrofobik	4,95148
14	LEU391	Interaksi Hidrofobik	5,44366
15	MET421	Interaksi Hidrofobik	5,27989
16	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,79275

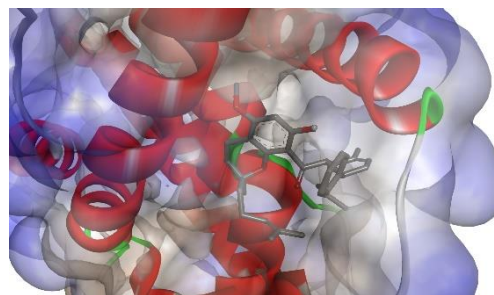


Gambar 2. Interaksi Senyawa Panduratin A terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 8, interaksi senyawa Panduratin A terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 16 interaksi. Dimana terdapat 9 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (ILE424, ALA350, LEU525, LEU 387 dan MET421).

Tabel 7. Interaksi Panduratin B1 terhadap reseptor estrogen alfa

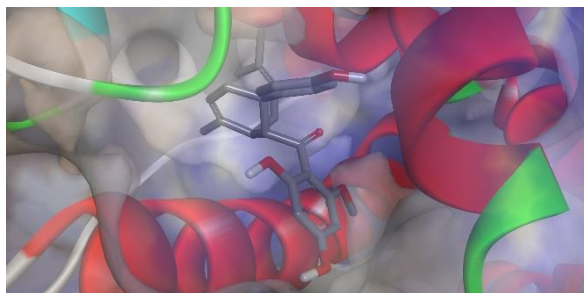
No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	LEU346	Ikatan Hidrogen	3,64294
2	CYS530	Ikatan Hidrogen	3,56411
3	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,86205
4	TRP383	Interaksi Hidrofobik	3,86059
5	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,16970
6	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,36064
7	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,12325
8	LYS529	Interaksi Hidrofobik	4,87359
9	LEU354	Interaksi Hidrofobik	5,26215
10	LEU354	Interaksi Hidrofobik	4,57641
11	LEU536	Interaksi Hidrofobik	3,55904
12	MET522	Interaksi Hidrofobik	3,65334
13	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,32807
14	MET522	Interaksi Hidrofobik	4,90242
15	LEU536	Interaksi Hidrofobik	4,74881
16	LEU536	Interaksi Hidrofobik	4,65328
17	VAL533	Interaksi Hidrofobik	4,51194
18	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,36391
19	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,18431
20	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,53557
21	TRP383	Interaksi Hidrofobik	3,91655
22	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,49876
23	LYS529	Interaksi Hidrofobik	4,77691
24	CYS530	Interaksi Hidrofobik	4,18312

**Gambar 3.** Interaksi Senyawa Panduratin B1 terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 9, interaksi senyawa Panduratin B1 terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 24 interaksi, dimana terdapat 4 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (LEU 525 dan ALA350).

Tabel 8. Interaksi Panduratin C terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	HIS524	Ikatan Hidrogen	3,34847
2	THR347	Ikatan Hidrogen	2,04943
3	MET343	Ikatan Hidrogen	2,23485
4	GLY521	Ikatan Hidrogen	1,86241
5	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,99261
6	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,62051
7	LEU346 THR347	Interaksi Hidrofobik	4,67335
8	LEU346	Interaksi Hidrofobik	3,76503
9	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,25749
10	LEU346	Interaksi Hidrofobik	4,04986
11	LEU349	Interaksi Hidrofobik	4,00285
12	LEU387	Interaksi Hidrofobik	5,35510
13	MET388	Interaksi Hidrofobik	4,07531
14	LEU391	Interaksi Hidrofobik	3,73403
15	LEU387	Interaksi Hidrofobik	4,54777
16	LEU391	Interaksi Hidrofobik	3,98064
17	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,51453
18	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,56421



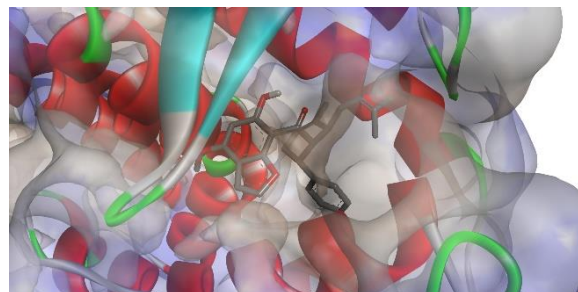
Gambar 4. Interaksi Senyawa Panduratin C terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 10, interaksi senyawa Panduratin C terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 18 interaksi, dimana terdapat 1 ikatan hidrogen (THR347) dan 7 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (LEU525, ALA350 dan LEU387).

Tabel 9. Interaksi Panduratin D terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	ARG394	Ikatan Hidrogen	2,83284
2	LEU346	Ikatan Hidrogen	3,12520
3	GLU353	Ikatan Hidrogen	2,85591
4	PHE404	Interaksi Hidrofobik	5,24567
5	PHE404	Interaksi Hidrofobik	5,44066
6	LEU346 THR347	Interaksi Hidrofobik	4,17221
7	LEU384	Interaksi Hidrofobik	4,90681
8	LEU384	Interaksi Hidrofobik	4,60318
9	MET388	Interaksi Hidrofobik	5,10262
10	ILE424	Interaksi Hidrofobik	4,96280
11	MET343	Interaksi Hidrofobik	4,61967
12	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,99362
13	HIS524	Interaksi Hidrofobik	4,65694
14	HIS524	Interaksi Hidrofobik	3,70680
15	LEU346	Interaksi Hidrofobik	5,22069
16	LEU391	Interaksi Hidrofobik	4,22370
17	LEU346	Interaksi Hidrofobik	4,05016

18	LEU349	Interaksi Hidrofobik	4,65693
19	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,09362
20	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,77431



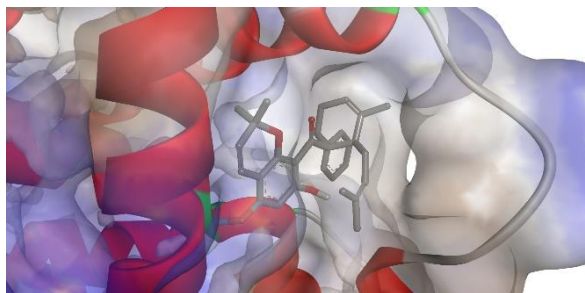
Gambar 5. Interaksi Senyawa Panduratin D terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 11, interaksi senyawa Panduratin D terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 20 interaksi, dimana terdapat 2 ikatan hidrogen (ARG394 dan GLU353) dan 5 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (LEU525, ALA350, MET388 dan ILE424).

Tabel 10. Interaksi Panduratin E terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	ALA350	Ikatan Hidrogen	3,12846
2	MET522	Interaksi Hidrofobik	3,87590
3	MET522	Interaksi Hidrofobik	3,78802
4	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,20737
5	TRP383	Interaksi Hidrofobik	3,86429
6	ALA350	Interaksi Hidrofobik	3,64747
7	MET522	Interaksi Hidrofobik	5,20436
8	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,74600
9	LYS529	Interaksi Hidrofobik	3,32404
10	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,64370
11	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,72611
12	LEU536	Interaksi Hidrofobik	3,93658
13	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,46297
14	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,49298

15	LEU536	Interaksi Hidrofobik	5,46934
16	LEU536	Interaksi Hidrofobik	5,28723



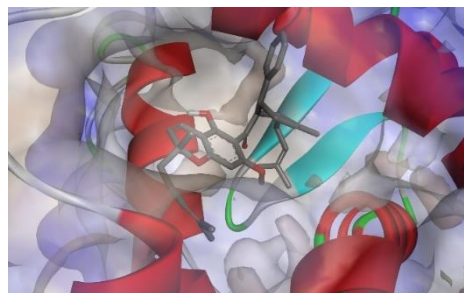
Gambar 6. Interaksi Senyawa Panduratin E terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 12, interaksi senyawa Panduratin D terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 16 interaksi, dimana terdapat 5 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (LEU525 dan ALA350).

Tabel 11. Interaksi Panduratin F terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR347	Ikatan Hidrogen	2,12552
2	TRP383	Interaksi Hidrofobik	3,58844
3	TRP383	Interaksi Hidrofobik	3,26138
4	LEU346 THR347	Interaksi Hidrofobik	4,58202
5	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,36965
6	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,24119
7	LEU384	Interaksi Hidrofobik	4,97567
8	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,76218
9	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,26267
10	LEU384	Interaksi Hidrofobik	5,48197
11	MET388	Interaksi Hidrofobik	3,82096
12	LEU391	Interaksi Hidrofobik	5,48308
13	LEU391	Interaksi Hidrofobik	3,64163
14	LEU346	Interaksi Hidrofobik	3,63576
15	LEU349	Interaksi Hidrofobik	4,80526

16	LEU354	Interaksi Hidrofobik	3,23400
17	LEU387	Interaksi Hidrofobik	5,12695
18	LEU354	Interaksi Hidrofobik	3,84629
19	LEU536	Interaksi Hidrofobik	4,25671
20	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,16413
21	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,94998
22	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,16473
23	PHE404	Interaksi Hidrofobik	5,46021
24	PHE404	Interaksi Hidrofobik	4,67751
25	ALA350	Interaksi Hidrofobik	3,22965
26	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,11598
27	MET421	Interaksi Hidrofobik	5,21902
28	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,85262



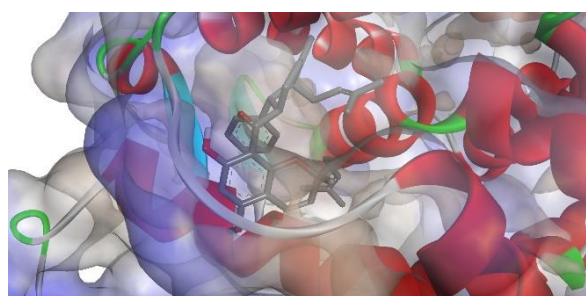
Gambar 7. Interaksi Senyawa Panduratin F terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 13, interaksi senyawa Panduratin F terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 28 interaksi, dimana terdapat 1 ikatan hidrogen (THR347) dan 10 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (ALA350, LEU525, MET388, LEU387 dan MET421).

Tabel 12. Interaksi Panduratin G terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	CYS530	Ikatan Hidrogen	2,99987
2	ASP351	Ikatan Hidrogen	3,10288
3	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,90904
4	LEU525	Interaksi Hidrofobik	3,70925

5	ALA350	Interaksi Hidrofobik	4,42089
6	ALA350	Interaksi Hidrofobik	3,81636
7	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,16313
8	LYS529	Interaksi Hidrofobik	4,98530
9	LEU536	Interaksi Hidrofobik	3,87800
10	MET522	Interaksi Hidrofobik	4,00459
11	LEU525	Interaksi Hidrofobik	5,30480
12	LEU536	Interaksi Hidrofobik	3,97752
13	MET522	Interaksi Hidrofobik	5,09175
14	LEU536	Interaksi Hidrofobik	4,47637
15	LEU354	Interaksi Hidrofobik	3,46812
16	TRP383	Interaksi Hidrofobik	5,08961
17	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,28379
18	TRP383	Interaksi Hidrofobik	4,57303
19	CYS530	Interaksi Hidrofobik	4,67548



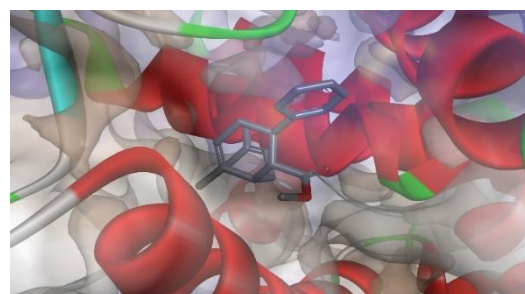
Gambar 8. Interaksi Senyawa Panduratin G terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 14, interaksi senyawa Panduratin G terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 19 interaksi, dimana terdapat 4 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (LEU525 dan ALA350).

Tabel 13. Interaksi Panduratin H terhadap reseptor estrogen alfa

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR347	Ikatan Hidrogen	3,31956
2	LEU346	Interaksi Hidrofobik	3,86167

3	ALA350	Interaksi Hidrofobik	5,37905
4	LEU346	Interaksi Hidrofobik	3,73321
5	LEU349	Interaksi Hidrofobik	4,34898
6	LEU387	Interaksi Hidrofobik	4,98911
7	MET388	Interaksi Hidrofobik	4,29793
8	LEU391	Interaksi Hidrofobik	3,93166
9	LEU387	Interaksi Hidrofobik	3,95864
10	LEU525	Interaksi Hidrofobik	4,63584



Gambar 9. Interaksi Senyawa Panduratin H terhadap Reseptor Estrogen Alfa 3D

Berdasarkan Tabel 15, interaksi senyawa Panduratin H terhadap reseptor estrogen alfa menghasilkan 19 interaksi, dimana terdapat 1 ikatan hidrogen (THR347) dan 5 interaksi hidrofobik yang sama dengan ligan alami (ALA350, LEU387, MET388 dan LEU525).

Berdasarkan tabel residu asam amino antara senyawa uji panduratin dengan reseptor estrogen alfa, terdapat ikatan hidrogen (THR347, ARG394 dan GLU353) dan interaksi hidrofobik (ILE424, ALA350, LEU525, LEU387, MET421 dan MET388). Dimana dari hasil interaksi ini dapat diprediksi residu asam amino yang sama pada senyawa uji Panduratin dan ligan alaminya berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor estrogen alfa yang merupakan molekul target.

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Tahap terakhir pada penelitian ini adalah prediksi toksisitas senyawa uji dengan menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 dengan melihat parameter *Cramer rules* untuk melihat tingkat toksisitas yang dilihat dari gugus fungsi senyawa, *Benigni-Bossa rulebase* untuk melihat apakah senyawa dapat menyebabkan karsinogenitas dan

mutagenitas dan Kroes TCC untuk memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa obat terhadap manusia.

Tabel 14. Prediksi Toksisitas

Nama Senyawa	Cramer Rules	Kroes TCC	Binigni/Bossa Rulebase
Panduratin A	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin B1	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin C	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin D	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin E	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin F	High (Class III)	Substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Panduratin G	High (Class III)	-0,02916	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity

Panduratin H	Low (Class I)	0,00462	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
--------------	---------------	---------	---

Berdasarkan parameter *Cramer rules*, senyawa Panduratin H termasuk ke dalam tingkatan kelas I (*Low*) yang berarti senyawa ini memiliki tingkat toksisitas yang paling rendah, sedangkan senyawa Panduratin A, Panduratin B, Panduratin C, Panduratin D, Panduratin E, Panduratin F dan Panduratin G termasuk ke dalam tingkatan kelas III (*High*) yang berarti memiliki tingkat toksisitas yang paling tinggi. Berdasarkan parameter Kroes TCC, semua senyawa uji panduratin masih berada pada ambang batas paparan dengan resiko paparan yang masih rendah. Berdasarkan parameter *Benigni/Bossa rulebase* semua senyawa uji panduratin tidak dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenitas.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil disimpulkan bahwa senyawa Panduratin H memiliki sifat fisiko kimia yang lebih baik dibandingkan ketujuh senyawa panduratin lain dengan nilai ClogP 5,927, nilai refraktivitas molar 92,83 dan nilai bobot molekul 298,19 g/mol. Senyawa Panduratin F memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan ketujuh senyawa panduratin lain dan ligan alaminya (hydroxytamoxifen) dengan nilai energi bebas ikatan -12,72 Kcal/mol dan konstanta inhibisi 436,45 pM dan senyawa Panduratin F memiliki jumlah interaksi yang paling banyak dibandingkan senyawa Panduratin lain dan ligan alaminya yaitu sebanyak 28 interaksi. Hasil prediksi toksisitas Panduratin F memiliki potensi toksisitas yang tinggi, berada dalam ambang batas paparan dengan resiko paparan yang masih rendah dan tidak bersifat karsinogenik atau mutagenitas. Maka dapat disimpulkan senyawa Panduratin F memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan ligan alaminya dan dapat dijadikan sebagai kandidiat obat antikanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

Aruminingsih, S.I., Choridah, L., Supriatna, Y., 2015. *Perbandingan Kejadian Fatty Liver pada Ultrasonografi Penderita Kanker*

- Payudara Dengan dan Tanpa Terapi Tamoxifen*. J. Radiol. Indones. 1, 23–30.
- Bi, H.M., Hu, J.P., You, F.Y., Gao, M.M., Dong, C.H., 2014. *QSAR studies of biological activity with phenylpropyl aldehyde thiosemicarbazone compounds*. Asian J. Chem. 26.
- Eng-Chong, T., Yean-Kee, L., Chin-Fei, C., Choon-Han, H., Sher-Ming, W., Li-Ping, C.T., Gen-Teck, F., Khalid, N., Abd Rahman, N., Karsani, S.A., Othman, S., Othman, R., Yusof, R., 2012. *Boesenbergia rotunda: From ethnomedicine to drug discovery. Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2012.
- Kartasasmita, R.E., Herowati, R., Harmastuti, N., Gusdinar, T., 2009. *QUERCETIN DERIVATIVES DOCKING BASED ON STUDY OF FLAVONOIDS INTERACTION TO CYCLOOXYGENASE-2 Docking Turunan Kuersetin Berdasarkan Studi Interaksi Flavonoid Terhadap Enzim*. Indo.J.chem.
- Kemenkes RI, 2019. *Artikel Hari Kanker Sedunia 2019*. Hari Kanker Sedunia 2019.
- Kirana, C., Jones, G.P., Record, I.R., McIntosh, G.H., 2007. *Anticancer properties of panduratin A isolated from Boesenbergia pandurata (Zingiberaceae)*. J. Nat. Med. 61, 131–137.
- Limpens, M., 2018. *Kanker*. PodoPost 31, 5–5.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 2001. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. Adv. Drug Deliv. Rev.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 1997. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3–25.
- Muchtaridi, M., Megantara, S., Dermawan, D., Yusuf, M., 2019. *Antagonistic mechanism of α -mangostin derivatives against human estrogen receptor α of breast cancer using molecular dynamics simulation*. Rasayan J. Chem. 12, 1927–1934.
- Paterni, Iliaria. Granchi, C., Katzenellenbogen, J., Minutolo, F., 2011. *Estrogen Receptors Alpha and Beta Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential* 18, 1492–1501.
- Smoot, B., Wampler, M., Topp, K.S., 2009. *Breast cancer treatments and complications: Implications for rehabilitation*. Rehabil. Oncol. 27, 16–26.
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). *Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (Aegle Marmelos (L.)Correa) dengan Metode DPPH*. Jurnal Riset Farmasi, 1(1), 1-8.