



Molecular Docking Of Compound With Potential As Anti-breast Cancer: Literature Review

Molecular Docking Senyawa Yang Berpotensi Sebagai Antikanker Payudara: Literature Review

Anisa Fauziah¹, Adelia Fatharani¹, Cindhy Maulida Nurawaliah¹, Faizal Auladi Rivianto¹, Irene Virda Sakina¹, Marsah Rahmawati¹, Lina Nurfadhila¹.

Universitas Singaperbangsa Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

e-mail Author : Anisaafziah@gmail.com, Auladirivianto241199@gmail.com,
Cindhymaulida05@gmail.com, Fatharaniadelia@gmail.com, Irenvirda.simdig18@gmail.com.

ABSTRACT

Cancer is a degenerative disease that has claimed many victims. Currently breast cancer is the second most common cancer that causes death after lung cancer and is the most common cancer suffered by women. Treatment of breast cancer is generally done with chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy and surgery. Several synthetic drugs have been used to inhibit the growth of cancer cells. However, these drugs have dangerous side effects for the body so other alternatives are needed, including developing drugs derived from plants. To predict the activity of compounds from plants that have potential as anti-breast cancer, the molecular docking method was used. This review aims to inform compounds that have the potential as anti-breast cancer based on the results of molecular docking. The research method used was a literature study of 15 journals searched on the Google Scholar and Google databases related to molecular docking of breast anticancer compounds. The results of the review show that several compounds have the potential to inhibit breast cancer receptors including mangiferin compounds which are the best at inhibiting HER-2 receptors, quercetin glycoside compounds which are the best at inhibiting Bcl-2 receptors, quinine compounds which are the best at inhibiting ER- α receptors, compounds 6,7 -dihydro-17-hydroxyerisotrin is the best at inhibiting EGFR receptors, curcumin compounds are the best at inhibiting COX-2 receptors and eugenol compounds are the best at inhibiting ER- β receptors..

Keywords : Molecular docking, compounds, breast cancer

ABSTRAK

Kanker adalah salah satu penyakit degenerative yang telah banyak memakan korban. Saat ini kanker payudara menjadi kanker terbanyak kedua yang menyebabkan kematian setelah kanker paru-paru dan merupakan kanker terbanyak yang diderita wanita. Penanganan kanker payudara umumnya dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi, terapi hormon dan pembedahan. Beberapa obat sintesis telah digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Namun obat-obatan tersebut memiliki efek samping berbahaya bagi tubuh sehingga perlu alternatif lain, diantaranya dengan mengembangkan obat yang berasal dari tanaman. Untuk memprediksi aktivitas senyawa dari tanaman yang memiliki potensi sebagai antikanker payudara digunakanlah metode molecular docking. Review ini bertujuan untuk menginformasikan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara berdasarkan hasil molecular docking. Metode penelitian yang dilakukan yaitu studi literature terhadap 15 jurnal yang dicari pada database google scholar dan google yang berkaitan dengan molecular docking senyawa antikanker payudara. Hasil review menunjukkan bahwa beberapa senyawa berpotensi menghambat reseptor kanker payudara diantaranya senyawa mangiferin paling baik dalam menghambat reseptor HER-2, senyawa glikosida kuersetin paling baik dalam menghambat reseptor Bcl-2, senyawa kuinin paling baik dalam menghambat reseptor ER- α , senyawa 6,7-dihidro-17-hidroksierisotrin paling baik dalam menghambat reseptor EGFR, senyawa kurkumin paling baik dalam menghambat reseptor COX-2 dan senyawa eugenol paling baik dalam menghambat reseptor ER- β .

Kata kunci : Molecular docking, senyawa, antikanker payudara

PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyakit degenerative yang telah banyak memakan korban. Jumlah penderita kanker selalu meningkat tiap tahunnya. Saat ini kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua yang menyebabkan kematian setelah kanker paru-paru dan terbanyak menyerang wanita. Menurut WHO lebih dari 1,2 juta orang yang telah terdiagnosis menderita kanker payudara. WHO (2019) melaporkan pada tahun 2019 jumlah penderita kanker payudara dalam data statistik sebanyak 58.256 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 22.692 kasus. Kanker payudara menempati urutan pertama di Indonesia pada tahun 2014 dengan 48.998 kasus.

Kanker payudara umumnya terjadi pada wanita, penyebab utama kanker payudara yaitu tumor ganas yang berkembang dan tumbuh di payudara, saluran susu, jaringan adipose dan

jaringan ikat payudara. 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 karena beberapa factor seperti paparan estrogen, gaya hidup tidak sehat, *nuliparitas*, *menarche* di bawah 12 tahun, *menopause* terlambat, terdapat riwayat penyakit kanker payudara atau kanker ovarium dan pernah terpapar sinar radiasi (Sun *et al.*, 2017). Jika faktor resiko tersebut tidak dikendalikan akan menyebabkan perkembangan pada sel kanker lebih cepat dan akan berdampak buruk pada penderita kanker payudara tersebut.

Penanganan kanker saat ini umumnya dilakukan dengan kemoterapi, radioterapi, terapi hormon, dan pembedahan. Namun penggunaan jenis-jenis terapi tersebut masih belum memiliki ke efektifan untuk menangani sebagian besar pasien kanker payudara stadium tinggi. Salah satu reseptor

yang dapat digunakan sebagai target pada kanker payudara adalah protein *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) (Yoshimoto *et al.*, 2020). Beberapa obat sitesis telah digunakan secara komersial untuk dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Namun demikian obat ini memiliki beberapa efek samping yang berbahaya bagi tubuh seperti kerontokan rambut, diare, muntah dan gangguan tidur. Untuk menghadapi tantangan ini, saat ini banyak dikembangkan obat yang berasal dari tanaman herbal. Obat herbal mejadi kecenderungan baru dalam dunia pengobatan pada saat ini karena selain telah diketahui secara turun menurun juga memiliki aktifitas yang baik dalam menyembuhkan penyakit, namun demikian obat herbal tersebut perlu dikarakterisasi lebih lanjut dan di optimasi dengan cara mengambil senyawa murni yang berperan sebagai senyawa aktif.

Rational Drug Design (RRD) memfasilitasi dan mempercepat proses rancangan obat, yang melibatkan berbagai metode untuk mengidentifikasi senyawa baru. Salah satu contoh metode yang digunakan adalah penambatan molekul obat dengan reseptor yang sering disebut *molecular docking*. Reseptor disini merupakan sisi aktif dari kerja obat

yang berperan terhadap efek farmakologi. Penambatan (*Docking*) adalah proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D.

Review ini bertujuan untuk menginformasikan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara berdasarkan hasil *molecular docking*.

METODE PENELITIAN

Dalam penulisan review artikel kali ini diawali dengan studi literatur dan pengumpulan jurnal yang akan di review. Jurnal yang digunakan 15 jurnal yang berasal dari database google dan google scholar dengan tahun terbit 2012-2022 yang relevan dengan tujuan penelitian. Dengan kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal adalah "Senyawa Anti Kanker Payudara, *Molecular Docking*". Sumber data primer yang didapatkan berupa jurnal nasional yang selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak, serta pengkajian jurnal secara keseluruhan. Literature review ini ditulis berdasarkan semua jurnal yang dikaji secara menyeluruh.

HASIL DAN DISKUSI

No.	Referensi	Tanaman/Senyawa	Software	Reseptor	Hasil
1.	Adawiyah., <i>et al</i> 2021	Tanaman : Buah Kasturi Senyawa : Taxifolin	Mozilla firefox, USF Chimera 1.15, Discovery studio Visualizer	HER-2	Taxifolin $\Delta G = -7.99$ kkal/mol. Ligan alami (03Q) $\Delta G = -10.76$ kkal/mol.
2.	Fita., <i>et al</i> 2015	Ekstrak methanol daun kenikir dengan doksorubisin Senyawa: Glikosida kuersetin	Software PLANTS 1.1 manual, Co-PendriveLinux-KDE, YASARA dan MarvinSketch.	Bcl-2	Aglikon flavonoid Energi ikatan: -63,3359 kkal/mol Glikosida kuersetin Energi ikatan: -67,0414 kkal/mol Doksorubisin Energi ikatan: -84,9083 kkal/mol

3.	Ikhtiarudin., <i>et al</i> 2022	4'-metoksi flavonol (TF4)	ChemDraw Professional 15 (PerkinElmer Informatics, Inc), MOE 205.21.0901 (Chemical Computing Group), dan Discovery Studio Visualizer 2021 (Biovia).	<i>Estrogen receptor alpha</i> (ER- α) • ER- α 3ERT ER- α 1A52	ER- α 3ERT a) Senyawa TF4 • Energi bebas pengikatan: -9.14 kcal/mol • Nilai RMSD: 1.56 b) Senyawa TAM (pembanding) • Energi bebas pengikatan: -8.89 kcal/mol • Nilai RMSD: 1.61 c) Senyawa TOR (pembanding) • Energi bebas pengikatan: -10,08 kcal/mol • Nilai RMSD: 1.25 d) Senyawa 4-OHT (ligan bawaan) • Energi bebas pengikatan: -11.25 kcal/mol • Nilai RMSD: 1.67 ER- α 1A52 a) Senyawa TF4 • Energi bebas pengikatan: -9.50 kcal/mol • Nilai RMSD: 1.57 b) Senyawa E_2 (Ligan alami) • Energi bebas pengikatan: -8.74 kcal/mol Nilai RMSD: 1.57
4.	Komari., <i>et al</i> 2022	Tanaman: Buah kasturi Senyawa: Mangiferin	SwissDock dan Discovery studio visualizer	HER-2	Mangiferin $\Delta G = -8.69$ kkal/mol. Native ligand (03Q) $\Delta G = -10.76$ kkal/mol.
5.	Komari, <i>et al</i> 2022	Tanaman: Kelakai Senyawa: β -sitosterol	AutoDockTools 1.5.6 dan BIOVIA Discovery	Estrogen reseptor (ER)	β -sitosterol $\Delta G = -5,27$ kkal/mol. Ki = 137,32 μM

					Raloxifene (pembanding) $\Delta G = -5.71$ kkal/mol. $K_i = 64.89$ μM
6.	Pratama, M. R. F., 2016	Senyawa turunan kuinolin	Autodock 4.2.3, GaussView 3.08, Gaussian 03W, OpenBabel 2.3.2, AutoDockTools 1.5.6.rc3	ER- α	Kuinin $\Delta G = -8.73$ kkal/mol. $k_i = 0,398$ μM 4-hidroksitamoksifen (ligand <i>co-crystal</i>) $\Delta G = -11.91$ kkal/mol. $k_i = 0,00185$ μM
7.	Mardianingrum, Herlina, & Supratman, 2015	Isokuinolin Daun Dadap Belendung	EGFR 2	<i>MarvinSketch 5.2, ArgusLab, grid box.</i>	Senyawa 6,7-dihidro-17-hidroksierisotrin didapatkan nilai ΔG (kkal/mol) yaitu -8,11457 dan nilai K_i (nM) $1,12.10^{-6}$
8.	Pratama, Ambarsari, & Sumaryada, 2017	Senyawa kurkumin dan senyawa santorizol	COX-2	<i>Marvinsketch 6.0, VMD 1.9.1 (Virtual Molecular Dynamic), Open Babel 2.3.1, Autodock Tools 1.5.6, AutoDock Vina, PyRx, Discovery Studio 4.0, Ligplot, Pymol 1.3.</i>	kurkumin $\Delta G = -9.3$ Kkal/mol, santorizol $\Delta G = -8.5$ Kkal/mol.
9.	Mohtar, Rumondor, Datu, & Tallej, 2021	Senyawa Eugenol	ER- α , ER- β DAN HER-2	<i>OS Windows 10, Paket Autodock Tools (The Scripp Research Institute), Open Babel 2.3.2, Discovery Studio Visualizer 2020</i>	Energi ikatan ER- α , ER- β DAN HER-2 berturut-turut yaitu -5.7 kkal/mol, -6.3 kkal/mol, dan -6,3 kkal/mol

				(Dessault Systemes BIOVIA), Autodock Vina (The Scripp Research Institute).	
10.	Pratama <i>et al.</i> , 2022	Minyak atsiri bunga <i>Michelia alba</i> Kontrol : Kuersetin	HER-2 (PDB 3PP0)	MCULE, Indigo, OpenBabel, ChemAxon, AutoDock Tools	Skor docking (kcal/mol) Senyawa : a. α -terpineol = -6,6 b. geraniol = -6,5 c. β -pinena = -6,3 d. limonena = -6,2 e. linalool = -6,2 f. β -fenil etilaalkohol = -5,9 g. 1,8-cineol = -5,4 h. Metil 2-metilbutirat = -4,6 Kontrol : Kuersetin = -5,3
11.	Pratoko, 2012	Senyawa turunan kalkon Kontrol : Genistein	Estrogen- β (PDB 1QKM)	Molegro Virtual Docker (MVD)	MolDockScore Senyawa : Kalkon XII = -129,009 Kontrol : Genistein = -107,581
12.	Rastini <i>et al.</i> , 2019	Senyawa kuersetin	HER-2 (PDB 3PP0)	Hyperchem, Chimera, AutoDock Tools	Energi ikatan (kcal/mol) Senyawa : Kuersetin = -8,24 Native ligand : -10,45
13.	Reynaldi & Setiawansyah, 2022	Tanaman Songga (<i>Strychnos lucida R.Br</i>)	Estrogen- α (PDB 3ERT)	AutodockVina, Biovia Discovery Studio, MGL Tools, dan Notepad#.	Skor docking (kcal/mol) ligan : 1. Loganin : -7,2 2. Phyllamycin A : -6,7 3. Strychnine n-oxide : -9,6 4. Strychnine : -9,4 5. Secoxyloganin : -7,0 6. Diaboline : -8,7 7. Chlorogenic acid : -7,3 8. Brucine : -7,5 9. Brucine N-oxide: -7,7 10. Beta colubrine : -8,3

					4-hydroxytamoxifen : -9,9
14.	Shofi, 2021	Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (<i>Ruellia tuberosa</i> L.)	Sirtulin (PDB 4151)	AutodockVina, Biovia Discovery Studio 2016 Visualizer.	Binding affinity : -7,3 kkal/mol
15.	Suherlan <i>et al</i> , 2021	Senyawa Andrografolida dari tumbuhan Sambilotto (<i>Andrographis paniculata</i> (Burn F) Ness.)	HER-2 (PDB 3PP0)	Swiss-ADME, Avogadro, Toxtree 3.1.0, HyperChem Professional 8.0, MGL Tools 1.5.6, Autodock Tools 4.2 dan BIOVIA Discovery Studi 2019.	Energi Ikatan Senyawa (kkal/mol) 1. Andrografolida : -5,42 Dendronpholide G : -3,67

Molecular docking merupakan metode berbasis genetika yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. Ligan sendiri merupakan molekul sinyal kecil yang terlibat dalam kedua proses anorganik dan biokimia. Sedangkan, reseptor merupakan protein target untuk melihat aktivitas suatu senyawa sebagai suatu agen farmakologi (Setiawan dan Irawan, 2017).

Beberapa reseptor yang menjadi target senyawa antikanker payudara dalam *literature review* ini adalah reseptor HER-2, Estrogen- α , Estrogen- β , Sirtulin, dan Bcl-2. Peran protein HER-2 adalah membantu mengendalikan pertumbuhan proliferasi dan pertumbuhan sel payudara dalam kondisi normal. HER-2 menjadi target pengobatan kanker (Komari *et al.*, 2021). ER- α merupakan salah satu reseptor estrogen yang mengatur proses transkripsi dan mempengaruhi aktivitas biologi hormon estrogen. Hormon dan reseptor ini diketahui berperan penting dalam proses genesis dan perkembangan keganasan kanker payudara luminal A dan B (Ikhtiarudin *et al.*, 2022). Reseptor estrogen- β (ER- β) merupakan faktor penting dalam

penghambatan dan invasi terhadap sel kanker payudara (Pratoko, 2012). Enzim Sirtulin1 berperan dalam regulasi siklus sel yang dapat mempengaruhi kestabilan p53 (Shofi, 2021). Bcl-2 adalah suatu reseptor yang memiliki peran untuk memicu apoptosis sel kanker payudara (Fita *et al.*, 2015).

Molecular docking diawali dengan preparasi ligan dan reseptor dimana berdasarkan 15 artikel yang direview, pada proses preparasi ligan dan reseptor terdapat beberapa *software* yang dipakai, antara lain *Chimera*, *MarvinSketch*, dan *BIOVIA Discovery Studio* untuk menghilangkan komponen-komponen yang tidak diinginkan seperti air, ligan, dan heteroatom hingga diperoleh struktur polos agar tidak mengganggu pada proses validasi *molecular docking*.

Tahap selanjutnya, yaitu validasi metode *molecular docking*. Dalam *molecular docking* proses ini dilakukan dengan tujuan untuk memastikan kepastian proses *molecular docking*. Diujikan dengan melakukan *docking* ligan natif dari reseptornya terhadap protein target. Dalam validasi metode *molecular docking* parameter keberhasilannya ditentukan oleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Proses validasi metode

molecular docking dikatakan valid dan dapat dipakai apabila diperoleh nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$ (Suherlan *et al.*, 2021).

Selanjutnya, dilakukan proses *molecular docking* antara senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara dengan reseptor (HER-2 dan estrogen- β). Proses ini dilakukan biasanya menggunakan aplikasi *AutoDock Tools*. Dalam *molecular docking* dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan ligan terbaik dilihat dari pengikatan molekul terhadap reseptor dengan mempertimbangkan hasil nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang paling baik. Nilai energi ikatan dari ligan uji yang lebih rendah dibandingkan ligan natif memberikan hasil bahwa ligan uji berdaya afinitas lebih tinggi terhadap reseptor (Reynaldi dan Setiawansyah, 2022; Suherlan *et al.*, 2021). Kemudian, nilai konstanta inhibisi menandakan juga adanya afinitas antara senyawa dengan penguraian. Dengan ketentuan bahwa semakin rendah nilai konstanta inhibisi menunjukkan terjadinya kesetimbangan yang mengarah kepada pembentukan kompleks antara senyawa dengan reseptor (Mardianingrum *et al.*, 2015).

Dalam proses *molecular docking* juga dihasilkan interaksi yang terbentuk dari penambatan senyawa dengan suatu reseptor, diantaranya interaksi hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik. Interaksi-interaksi tersebut mempengaruhi nilai energi ikatan (Adawiyah *et al.*, 2021; Komari *et al.*, 2022). Interaksi hidrogen merupakan interaksi antara atom hidrogen dengan atom elektronegatif donor dengan atom elektronegatif lain yang berperan sebagai reseptor yang berikatan secara kovalen. Terbentuknya ikatan hidrogen antara suatu ligan dengan asam amino menandakan adanya interaksi molekular secara spesifik. Lalu, interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang terbentuk antara molekul non polar dari asam amino reseptor dengan atom dari ligan. Dengan hasil bahwa interaksi hidrofobik yang baik dapat meningkatkan afinitas obat dan meningkatkan efek dari obat (Pratama *et al.*, 2015). Kemudian, dapat diketahui juga jumlah ikatan residu asam

amino yang menandakan bahwa semakin banyak ikatan yang terbentuk maka ikatan dengan reseptor dikatakan baik dan stabil (Suherlan *et al.*, 2021).

Energi bebas Gibbs (ΔG *binding*) merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Dari hasil simulasi *docking* akan dipilih energi ikatan bebas yang paling negatif karena memiliki sifat yang stabil dan interaksi yang kuat. Untuk energi bebas ikatan berguna untuk menggambarkan bagaimana pengikatan ligan uji terhadap reseptor. Jika semakin rendah nilai energi bebas ikatannya, maka ikatan ligan dengan reseptor akan semakin stabil (Pebriana *et al.*, 2012). Semakin rendah energi bebas suatu molekul, maka molekul tersebut semakin stabil dan reaksi berjalan secara spontan. Inilah yang disebut kesetimbangan termodinamika, semakin negatif energi bebas maka reaksi akan semakin spontan atau akan cepat membentuk konformasi yang stabil (Nelson *et al.* 2008).

Skринing Lipinski dilakukan untuk memudahkan dalam menentukan suatu molekul atau senyawa dengan mengidentifikasi obat dengan melihat sifat permeabilitas dan absorpsinya. *Skринing Lipinski* diperlukan dalam penelitian guna memprediksi ligan pembanding dan ligan senyawa aktif yang memenuhi kualifikasi aturan Lipinski. Sebelum dilakukan simulasi *docking* perlu dilakukan pengecekan sifat-sifat dari ligan yang digunakan, apakah memenuhi aturan Lipinski. Adapun aturan lipinski tersebut adalah suatu molekul dapat dilanjutkan simulasi *docking* apabila (1) berat molekul kurang dari 500 Da (2) nilai logP kurang dari 5, (3) jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10.

Pada review jurnal yang dilakukan analisa terhadap 12 jurnal yang membahas senyawa kimia yang berpotensi sebagai obat antikanker payudara melalui simulasi *docking*. Terdapat ligan dan reseptor yang bervariasi yang ditemukan dalam jurnal dengan tujuan serupa yaitu sebagai obat antikanker payudara. Berikut merupakan reseptor

serta senyawa kimia yang dinilai memiliki potensi terbaik untuk mengobati kanker payudara.

1. HER2

Reseptor HER2 menjadi salah satu target terapeutik dalam pengobatan kanker karena beberapa alasan, yaitu peningkatan kadar HER-2 yang berlebihan dapat menimbulkan tumoregenesis dan gen HER-2 memiliki tingkat ekspresi yang jauh lebih tinggi pada sel kanker daripada sel normal yang dewasa, ekspresi HER-2 yang berlebihan ditemukan pada tumor primer dan organ metastasis. Disamping itu, HER-2 merupakan pasangan utama pada jalur aktivasi sinyal HER dan mempunyai potensi mitogenik tertinggi dibandingkan semua kompleks HER. Dengan melakukan inhibisidimerisasi HER2 dapat mencegah aktivasi beberapa kaskade sinyal intraseluler yang dapat menimbulkan karsinogenesis. Berdasarkan jurnal yang telah dikaji, senyawa mangiferin dari tumbuhan katsuuri memiliki potensi sangat baik sebagai obat antikanker. Diketahui memiliki nilai $\Delta G = -8.69$ kkal/mol.

2. Bcl-2

Sebagai suatu oncogene, pada awalnya Bcl-2 ditemukan memiliki sedikit atau tidak ada kemampuan untuk meningkatkan progresi siklus sel atau proliferasi sel. Tetapi peristiwa ekspresi yang berlebih dari Bcl-2 secara spesifik dapat menghambat sel dalam proses apoptosis dalam responnya terhadap sebuah rangsangan. Kemudian, introduksi gen yang menghambat fungsi Bcl-2 dapat menginduksi apoptosis pada sejumlah tipe tumor. Hal tersebut menimbulkan hipotesis bahwasannya kebanyakan tumor secara kontinyu bergantung pada produk gen Bcl-2 atau gen yang berkaitan dengan Bcl-2 untuk mencegah kematian sel. Sesuai dengan hipotesis tersebut, ekspresi Bcl-2 telah berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker prostat, kanker kolon, dan neuroblastoma. (Rochman Naim, 2006). Berdasarkan jurnal yang diperoleh, senyawa Glikosida kuersetin memiliki Energi ikatan: $-67,0414$ kkal/mol sehingga potensinya sangat baik sebagai obat antikanker.

3. Estrogen- α (ER- α)

Estrogen- α (ER- α) berhubungan dengan stimulasi estrogen pada ekspresi gen dan proliferasi sel. ER- α berperan penting dalam perkembangan kanker payudara, bekerja sebagai ligand-inducible transcription factor, dan dapat digunakan untuk menentukan pertumbuhan, survival, serta diferensiasi sel kanker payudara (Anggorowati, 2013).

Sekitar 70% dari penderita kanker payudara telah terdeteksi ER α -positif (estrogen receptor α), menjadikan inhibitor ER α merupakan salah satu fokus pengobatan kanker payudara. ER α merupakan subtype ER utama dalam epitel mamal dan memainkan peran penting dalam biologis kelenjar mammae, serta dalam pengembangan dan pengobatan kanker payudara. Setelah melakukan perbandingan pada setiap jurnal yang membahas reseptor estrogen- α , senyawa Kuinin dengan nilai $\Delta G = -8.73$ kkal/mol dan nilai $K_i = 0,398 \mu M$ memiliki potensi paling baik dibandingkan senyawa lainnya sebagai obat antikanker.

4. EGFR

Reseptor protein EGFR memiliki peran dalam aktivitas sel kanker yang berupa apoptosis, proliferasi, angiogenesis dan invasi metastasis sel kanker. Pada 40% hingga 80% kasus Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) diamati adanya ekspresi berlebih oleh EGFR (Galvani et al., 2013). Oleh karena itu, reseptor protein EGFR dapat menjadi target untuk terapi pengobatan pada kanker paru-paru yang ideal (Kitchen et al., 2004). Dari kajian pada jurnal yang telah dipilih, diperoleh Senyawa 6,7-dihidro-17-hidroksierisotrin didapatkan nilai ΔG (kkal/mol) yaitu $-8,11457$ dan nilai K_i (nM) $1,12 \cdot 10^{-6}$. Nilai tersebut sangat bagus menunjukkan senyawa tersebut cocok dikembangkan sebagai antikanker.

5. COX-2

Ekspresi COX-2 pada kanker payudara berperan dalam berbagai proses karsinogenesis seperti meningkatkan proliferasi sel, menekan apoptosis, meningkatkan kemampuan invasi dan meningkatkan kemampuan metastasis (Divvela et al., 2010). Kajian

yang telah dilakukan pada jurnal yang telah dipilih dapat disimpulkan bahwasannya senyawa kurkumin dengan nilai $\Delta G = -9.3$ Kkal/mol mempunyai potensi yang baik sebagai obat antikanker.

6. Estrogen Beta

Pallotini et al (2008) dalam tulisannya menyimpulkan bahwa estrogen dapat memiliki efek langsung terhadap adiposit dan konstituen seluler jaringan adiposa, seperti efek sentral terhadap konsumsi makanan dan energi expenditure yang berkontribusi pada seluruh efek deposisi adiposa. Meskipun hubungan antara estradiol (E2) dan obesitas telah diketahui, akan tetapi mekanisme pasti bagaimana E2 mempengaruhi adiposit dan distribusinya belum dipahami sepenuhnya. Kebanyakan aksi estrogen diperantarai oleh 2 tipe estrogen reseptor (ER α dan β), tetapi ekspresi ER berubah pada obesitas, mengindikasikan pentingnya rasio ER- α dan ER- β pada sinyaling E2. Peran yang berbeda ditunjukkan oleh ER- α dan ER- β dalam memediasi efek E2. ER- α merupakan intermediari utama pada pertumbuhan dan proliferasi adiposit yang direduksi E2, sedangkan ER- β penting untuk efek E2 setelah maturasi seksual. Lebih jauh, sejumlah mekanisme molekuler dapat menjelaskan peranan yang berbeda pada ER α dan ER β , meliputi perbedaan dalam afinitas ligan dan transaktivasi, penentuan interaksi kofaktor dan heterodimerisasi putatif dan aktivasi jalur sinyal yang diawali dari membran. Selain itu variasi isoform ER juga penting dalam modulasi respon seluler. Senyawa eugenol dengan nilai energi ikatan bebas sebesar -6,3 menunjukkan bahwa senyawa ini punya potensi yang bagus untuk dikembangkan sebagai obat antikanker.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil review diketahui bahwa beberapa senyawa berpotensi menghambat reseptor yang menjadi target senyawa antikanker payudara. Reseptor yang dihambat terdiri dari HER-2, Estrogen- α , Estrogen- β , EGFR, COX-2 dan Bcl-2. Senyawa-senyawa yang paling baik dalam

menghambat reseptor kanker payudara diantaranya yaitu senyawa mangiferin yang berasal dari tanaman kasturi paling baik dalam menghambat reseptor HER-2, senyawa glikosida kuersetin paling baik dalam menghambat reseptor Bcl-2, senyawa kuinin paling baik dalam menghambat reseptor ER- α , senyawa 6,7-dihidro-17-hidroksierisotrin paling baik dalam menghambat reseptor EGFR, senyawa kurkumin paling baik dalam menghambat reseptor COX-2 dan senyawa eugenol paling baik dalam menghambat reseptor ER- β .

REFERENSI

- Taslim, Salim R, Monica T. 2021. Kadar Kalium Dalam Buah Pisang Ambon. *Jurnal Farmasi Udayana*, Vol 10, No 1, Tahun 2021, 100-106.
- Maharani Endanh Triwahyuni, Mukaromah Ana Hidayati, Susilo Jatmiko. 2012. Analisis Kalium dan Prosentase Daya Larut Calsium Oksalat oleh Kalium dalam Air The Daun Sukun (*Artocarpus altilis*). LPPM UNIMUS 2012.
- Taslim Tuty, Suryani, Fardani Shinta, Salim Reny. 2020. Analisis Kalium Pada Buah Semangka (*Citrullus Lanatus* Matsum dan Nakai) dengan Spektrofotometer Serapan Atom. *Jurnal Katalisator*. Vol 5 No. 2 (2020) 137-145.
- Bastian Mochamad Farhan, Marselina. 2022. Perbedaan Kadar Kalium dalam Kentang Merah dan Kentang Kuning (*Solanum tuberosum* L.) Menggunakan Spektrofotometri Serapan Atom. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, Vol. 9 No. 2, 2022.
- Sanjaya Ari Susandy, Prajaka Juniar Arya, Aini Nur, Soerawidjaja Tatang Hernas. 2017. Penentuan Kadar Kalium dalam Abu Tandan Kosong Kelapa Sawit Daerah Tepian Langsung Kutai Timur dengan Menggunakan Metode Ekstraksi. *Jurnal Integritas Proses* Vol. 6, No. 4 (2017) 07-12.
- Cicik Fitriani, N. L., Walanda, D., & Rahman, N. (2012). Penentuan Kadar Kalium (K) Dan Kalsium (Ca) Dalam Labu Siam (*Sechium*

- Edule) Serta Pengaruh Tempat Tumbuhnya. *Jurnal Akademika Kimia*, 1(4), 224-128.
- Fajar Nugraha, Apridamayanti, P., Kurniawan, H., Fajriaty, I., Nurbaeti, S. N., Pratiwi, L., & Anggraeni, S. (2021). Analisis Kadar Kalium Ekstrak Kombinasi Kulit Pisang (*Musa paradisiaca* L.) dan Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) Secara Spektrofotometri Serapan Atom. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(6), 846–852. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i6.791>
- Musfiroh, I., Susanti, N. N., & Sukmawardani, Y. (2016). Analisis Kalium dan Kalsium pada Ikan Kembung dan Ikan Gabus. *Ijps*, 3(1), 26–30.
- Safitri, D., Wirasti, W., Rahmasari, K. S., & Slamet, S. (2021). Analisis Kadar Kalium Sorbat Dalam Minuman Ringan Yang Dijual Bebas Di Kabupaten Pekalongan Dengan Metode Hplc. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan*, 1(36), 943–952. <https://doi.org/10.48144/prosiding.v1i.774>
- Sinta, T., Ilmu, J., Vol, K., Fakultas, M., Keolahragaan, I., Negeri, U., Edukatif, S., Ilmu, F., Universitas, K., & Medan, N. (2021). *Penulis adalah Mahasiswa Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan. Penulis adalah Staf Edukatif Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan*. 211. 20(2), 211–217.
- Rosniawati Fitri, Zackyah, Supriyanti Titin Maria Florentina. 2018. Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Sebagai Sumber Kalium pada Fortifikasi Yoghurt. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Pendidikan Sains XI*. 30-38
- Fahlia Nur, dkk. 2021. Karakteristik Tepung Kulit Kentang (*Solanum tuberosum*) Sebagai Bahan Pangan Alternatif Sumber Kalium Bagi Penderita Hipertensi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Vol. 07(1), 21-29
- Mustofa Hana Choiril, Sunyoto. Analisis Kadar Kalium Pada Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) Dengan Metode Spektrofotometri Serapan Atom. Program Studi DIII Farmasi STIKes Muhammadiyah Klaten
- Gunawan Dewi Citra Delima, Astriana Kuntari. 2021. Karakteristik San Kadar Kalium Es Krim Buah (*Beta Vulgaris* L.). Seminar Nasional UNRIYO
- Supriadi, Kurnianingsih Andi. 2022. Analisis Kadar Kalium (K) pada Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Menggunakan Metode Spektrofotometri. *Media Eksakta*. Vol. 18(1): 58-63
- Adawiyah, R., & Komari, N. (2021). Interaksi Senyawa Taxifolin Dari Buah Kasturi (*Mangifera Casturi*) Sebagai Antikanker Payudara: Evaluasi Docking Molekular. *Jurnal Natural Scientiae*, 1(1).
- Fita, F. E., Listianingsih, D., Hapsari, Y. A., Pradana, R. G., Safitri, E. I., & Arifin, I. (2017). Efek Sitotoksik Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus*, Kunth) Dan Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Secara In-Vitro Dan In-Silico. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 51-56.
- Ikhtiarudin, I., Dona, R., Frimayanti, N., Utami, R., Susianti, N., & Septama, A. W. (2022). Sintesis, Karakterisasi Struktur, Dan Kajian Molecular Docking Senyawa Turunan 4'-Metoksi Flavonol Sebagai Antagonis Reseptor Estrogen Alpha (ER-A) Pada Kanker Payudara. *Jurnal Riset Kimia*, 13(2), 236-248.
- 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* (Vol. 7, No. 1).
- Komari, N., Safarina, T., Ahmad, M. M., Maulana, N., Suhartono, E., & Hadi, S. (2022). Evaluasi Docking Molekular Potensi B-Sitosterol Dari Kelakai (*Stenochlaena Palustris*) Sebagai Inhibi-Tor Estrogen Receptor. *Jurnal Pharmascience*, 9(2), 248-257.
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen-A (Molecular Docking

- Study Of Quinoline Derivatives Towards Estrogen-A Receptor). *Jurnal Surya Medika*, 2(1).
- Pratama, P. R., Isman, F., & Fadlan, A. (2022). Penyelidikan Aktivitas Antikanker Payudara Oleh Minyak Atsiri Bunga *Michelia Alba* Secara In Silico. *Al Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan*, 9(1), 1-9.
- Pratoko, D. K. (2012). Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Reseptor Estrogen B (ER-B) Sebagai Antikanker Payudara. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 14(1), 20-25.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), 180-184.
- Reynaldi M. A, Setiawansyah A. 2022. Otensi Anti-Kanker Payudara Tanaman Songga (*Strychnos Lucida* R.Br): Tinjauan Interaksi Molekuler Terhadap Reseptor Estrogen-A In Silico. *Sasambo Journal Of Pharmacy*, Vol 3 (1) 30-35.
- Shofi M. 2021. Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *J. Sintesis*, Vo.2 (1), 2021.
- Suherlan Et Al. 2021. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambilotto (*Andrographis Paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, Vol 4 (2) 39-50.
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 6(2), A68-A72.
- Anggorowati, L. (2013). Faktor Resiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Universitas Negeri Semarang. 8 (2) (2013) 121-126.
- Cox, M. M., & Nelson, D. L. (2000). *Fifth Edition*
- CHAPTER 19 *Oxidative Phosphorylation*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-08289-8>
- Divvela, A. K. C., Challa, S. R., & Tagaram, I. K. (2010). Pathogenic role of cyclooxygenase-2 in cancer. *Journal of Health Science*, 56(5), 502–516. <https://doi.org/10.1248/jhs.56.502>
- Meiyanto, E. (2012).). Docking Kurkumin Dan Senyawa Analognya Pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya Sebagai Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(2), 55–60. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v13i2.10>
- Pallottini, V., Bulzomi, P., Galluzzo, P., Martini, C., & Marino, M. (2012). Estrogen Regulation of Adipose Tissue Functions: Involvement of Estrogen Receptor Isoforms. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 8(1), 52–60. <https://doi.org/10.2174/187152608784139631>