

# Studi In Silico Senyawa Galangin Lengkuas (*Alpinia galanga*) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara

## Computational

Maram Nuraini<sup>1\*</sup>, Ruswanto<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departement Chemical, Faculty of Pharmacy, STIKes BTH, Cilolohan, Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat.

\*Corresponding author email: [maramnuraini64@gmail.com](mailto:maramnuraini64@gmail.com)

Received 28-10-2021

Accepted 11-11-2021

Available online 20-12-2021

## ABSTRAK

Kanker payudara adalah tumor ganas dapat menyerang jaringan payudara dengan tanda dan gejala yang ditimbulkan adalah adanya massa di payudara atau benjolan yang menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali disebabkan kerusakan *deoxyribose nucleic acid* (DNA). Lengkuas (*Alpinia galanga*) secara farmakologis mempunyai potensi sebagai obat, salah satunya sebagai antikanker yaitu kanker payudara sebagai penghambat pertumbuhan tumor secara in-vitro. Lengkuas memiliki potensi untuk digunakan sebagai agen ko-kemoterapi dengan menginduksi penuaan yang berkorelasi dengan peningkatan ROS intraseluler menuju metastasis kanker payudara. Kandungan metabolit sekunder salah satunya galangin turunan flavonoid, dimana memiliki aktivitas terapi sebagai antikanker payudara. Oleh karena itu, perlu dilakukan *virtual screening* menggunakan metode Molecular docking secara *in silico* pada senyawa galangin pada Lengkuas (*Alpinia galanga*) sebagai tahap awal dalam menentukan efektivitas terapi antikanker payudara dengan cara memprediksi ikatan *binding energy* ( $\Delta G$ ), dan interaksi residu asam amino. Keamanan dan efektivitas kandidat obat (drugscan) dievaluasi menggunakan parameter dari *Lipinski's Rule of Five*. Hasil menunjukkan bahwa ikatan *binding energy* yaitu *native ligand* dengan protein HER-2 adalah -8.78 kcal/mol dan senyawa galangin dengan protein HER-2 -7.79 kcal/mol. Residu asam amino berperan penting dalam aktivitas HER-2, uji galangin memiliki ikatan hidrogen terhadap residu asam amino dari protein HER – 2 yaitu (ASP A: 863) dan (MET A: 801). Senyawa uji pada semua komponen memiliki nilai dengan kriteria memenuhi persyaratan *Lipinski's* yang menunjukkan bahwa kelarutan dan toksisitasnya tidak ada masalah serta untuk evaluasi ADME atau sifat farmakokinetik berdasarkan nilai dari CaCo<sub>2</sub> Cells Permeability dan HIA absorption 94.681 %, hasil dari keduanya pada senyawa galangin memenuhi parameter yang menunjukkan bahwa kekuatan penetrasi senyawa galangin dalam menembus dinding lemak baik serta nilai absorpsi pada usus sehingga senyawa galangin baik terhadap penyerapan dalam usus.

**Kata kunci:** Galangin, HER-2, In Silico, Kanker Payudara

## ABSTRACT

*Breast Cancer is a malignant tumor that can attack the breast tissue with signs and symptoms caused by the presence of a mass in the breast or a lump that causes cells and breast tissue to change shape to become abnormal and multiply uncontrollably due to damage to deoxyribose nucleic acid (DNA). Galangal (Alpinia galanga) pharmacologically has potential as a drug, one of which is as an anticancer, namely breast cancer as an inhibitor of tumor growth in vitro. Galangal has the potential to be used as a co-chemotherapeutic agent by inducing aging which is correlated with an increase in intracellular ROS towards breast cancer metastases. The content of secondary metabolites, one of which is flavonoid derivative galangin, which has therapeutic activity as an anticancer of the breast. Therefore, it is necessary to do virtual screening using in silico molecular docking method on galangal compounds in Galangal (Alpinia galanga) as an initial step in determining the effectiveness of breast anticancer therapy by predicting binding energy ( $\Delta G$ ) binding, and amino acid residue interactions. The safety and effectiveness of drug candidates (DrugScan) were evaluated using parameters from Lipinski's Rule of Five. The results showed that the binding energy of the native ligand with HER-2 protein was -8.87 kcal/mol and galangin compound with HER-2 protein was -7.79 kcal/mol. Amino acid residues play an important role in HER-2 activity, galangin test has hydrogen bonds to amino acid residues from HER-2 proteins, namely (ASP: 863) and (MET A: 801). Test compounds on all components have values with criteria meeting the requirements Lipinski's which showed that the solubility and toxicity were not a problem and for the evaluation of ADME or pharmacokinetic properties based on the values of CaCO<sub>2</sub> cells Permeability and HIA absorption of 94.681%, the results of both of the galangin compounds met the parameters indicating that the penetration strength of galangin compounds in penetrating the fat wall was good and absorption value in the intestines so that the galangin compounds were good for absorption in the intestines.*

**Key words:** Galanga, HER-2, In Silico, Breast Cancer

### Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar di Indonesia dan menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah penyakit kardiovaskuler. Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan angka kematian yang semakin tinggi setiap tahunnya di hampir seluruh negara (Sung et al., 2021). Untuk total kasus baru tertinggi di Indonesia mencapai 396.914 kasus dan total kematian sebesar 234.511 kasus (WHO, 2020). Globocan (Global Burden of Cancer Study) dalam WHO (2020) di

seluruh dunia, angka kejadian kanker payudara merupakan kasus tertinggi sebesar 2.261.419 kasus atau 24,5% dari total 9.227.484 kasus. Di Indonesia, total kasus kanker payudara sebesar 65.858 kasus atau 16,6% dari total 396.914 kasus kanker (Sung et al., 2021).

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal yang tidak terkendali. Penyebab kanker yang pasti termasuk faktor eksternal (gaya hidup) seperti penggunaan tembakau dan kelebihan berat badan, dan faktor internal yang

tidak dapat dimodifikasi, seperti mutasi genetik yang diturunkan. Faktor risiko ini dapat bertindak secara bersamaan atau berurutan untuk memulai dan/atau mendorong pertumbuhan kanker (American Cancer Society, 2017); (Gradishar et al., 2020).

Kanker payudara adalah tumor ganas dapat menyerang jaringan payudara (kelenjar susu/ kelenjar pembuat air susu, saluran kelenjar/ saluran air susu, dan jaringan penunjang payudara. Tanda dan gejala kanker payudara adalah adanya massa di payudara atau benjolan. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak terkendali (American Cancer Society, 2017). Penyebab mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel karena adanya pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali disebabkan kerusakan *deoxyribose nucleic acid* (DNA). Kanker payudara terjadi karena aktivasi onkogen, inaktivasi gen penekan kanker, kehilangan kendali dalam siklus sel, ketidakstabilan genomik, dan resistensi apoptosis (Amalina et al., 2020).

Lengkuas (*Alpinia galanga*) merupakan tanaman *Zingiberaceae*. Tanaman ini biasa digunakan dan dicampur sebagai obat herbal untuk beberapa penyakit. Secara farmakologis, lengkuas mempunyai potensi sebagai obat, salah satunya sebagai antikanker yaitu kanker payudara sebagai penghambat pertumbuhan tumor secara in-vitro (Ahlina et al., 2020). Rimpang lengkuas bertahun-tahun sudah digunakan sebagai bumbu masak dan tidak pernah menimbulkan masalah (Ismail, 2016).

Senyawa kimia yang terkandung dalam lengkuas adalah senyawa flavonoid, terpenoid, fenilpropanoid dan

minyak atsiri. Lengkuas memiliki potensi untuk digunakan sebagai agen kemoterapi dengan menginduksi penuaan yang berkorelasi dengan peningkatan ROS intraseluler menuju metastasis kanker payudara (Ahlina et al., 2020)

Senyawa galangin merupakan salah satu golongan flavonoid yaitu dari klasifikasi flavonol. Senyawa galangin dari genus *galanga* ini berpotensi sebagai agen kemoterapi alami dengan mempengaruhi proliferasi sel melalui interaksi dengan NF- $\kappa$ B (Amalina et al., 2020).

Pada uraian diatas, potensi aktivitas antikanker payudara pada Lengkuas menarik untuk dipelajari. Oleh karena itu, penelitian ini memaparkan hasil analisis kandungan senyawa galangin lengkuas dilakukan melalui metode komputasi (*in silico*) secara penambatan molekul dan dinamika molekular terhadap reseptor. Oleh karena itu perlu dilakukan prediksi aktivitas melalui interaksi suatu protein tertentu terhadap ligan dengan menggunakan metode *molecular docking* terhadap protein tersebut.

## Metode Penelitian

### Alat

Seperangkat komputer dengan spesifikasi *Windows 10 64-bit* (10.0, Build 19042) processor 11<sup>th</sup> Gen Intel(R) Core™ i5 yang dilengkapi program perangkat lunak *MGLTools win 32 1.5.6*, *npp 7.8.5*, *python 2.5.4*, *BIOVIA, Discovery Studio, MMV 7.0.0* atau *Molegro Molecular Viewer, Marvin skecth, pcksm* dan aplikasi *AutoDock Tool 1.5.6* (*Autodock 4.2* dan *Autogrid*) serta *Lipinski's rule of five*.

### Bahan

Struktur tiga dimensi senyawa galangin diunduh pada situs *PubChem* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

kemudian masukkan kedalam *ChemDraw* dalam bentuk dua dimensi lalu disimpan. Struktur protein target *HER-2* (PDB ID: 3PP0) diunduh di *RCSB Protein Data Bank* pada website <https://www.rcsb.org>

### Jalannya Penelitian

#### 1. Preparasi Ligan dan Protein

Reseptor yang digunakan diunduh terlebih dahulu dari situs *Protein Data Bank* (PDB) yang kemudian dipisahkan dengan ligan dan air serta ditambahkan muatan (Ruswanto et al., 2021). Molekul air dihilangkan karena dapat menghambat ikatan antara ligan uji dan protein reseptor pada binding pocket dan menambahkan atom hidrogen yang bersifat polar (Dwirosalia et al., 2021).

#### 2. Preparasi Struktur 3 Dimensi Protein *HER-2*

Preparasi protein dilakukan menggunakan program *software AutoDock* dengan dihilangkan airnya dan ditambahkan atom hidrogen polar. Lalu menggunakan *software Molegro Molecular Viewer* dengan memisahkan antara *native ligand* dengan protein *HER-2* dan dihilangkan kofaktor jika ada.

Tahap akhir preparasi protein adalah mendapatkan file dengan format .pdbqt yang dapat digunakan untuk simulasi *docking*. Ligan 3D galangin yang diperoleh dari PubChem dengan bentuk .pdb. Penyiapan dilanjutkan dengan program *AutodockTool* untuk menentukan titik-titik rotasi ligan dan menyimpan dalam format .pdbqt (Dwirosalia et al., 2021).

#### 3. Preparasi Struktur 2D Senyawa Galangin

Struktur 2 dimensi ligan yaitu senyawa galangin dioptimasi dan

diprotonisasi menggunakan *software MarvinSkecth*. Selanjutnya dilakukan *Conformation search* sehingga dapat memperoleh posisi molekul yang paling stabil untuk berinteraksi dengan sisi aktif reseptor (Ruswanto, Garna, et al., 2018); (Ruswanto et al., 2021).

#### 4. Validasi Metode

Validasi metode *molecular docking* dengan men-docking-kan kembali (*redocking*) *native ligand* dan protein dari reseptor *HER-2* yang sebelumnya dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan *software Autodock Tools* (*Autodock 4.2* dan *Autogrid*). Hasil nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang merupakan output dari validasi *molecular docking* atau parameter validasi metode dengan syarat  $\leq 2 \text{ \AA}$ , sehingga hasil dapat diterima. Jika nilai RMSD yang diperoleh  $\geq 2 \text{ \AA}$  maka metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Ruswanto et al., 2015); (Ruswanto et al., 2021).

#### 5. Drug Scan (Screening Ligan Based Drugs Likeness)

Analisis Drug Scan menunjukkan bahwa senyawa galangin memenuhi syarat atau untuk menilai kelayakan untuk dijadikan sebagai obat yang baik dengan mengikuti aturan *Lipinski's rule of five* pada situs [www.scfio.res/in](http://www.scfio.res/in). Hasil Drug Scan menurut aturan *Lipinski's* :

Tabel 1. Aturan *Lipinski's*

No.	Parameter	Ketentuan
1.	Berat Molekul	< 500 g/mol
2.	High Lipophilicity Log p	< 5
3.	Pendonor ikatan hidrogen	< 5
4.	Molar Refractivity	40 – 130
5.	Akseptor ikatan hidrogen	< 10

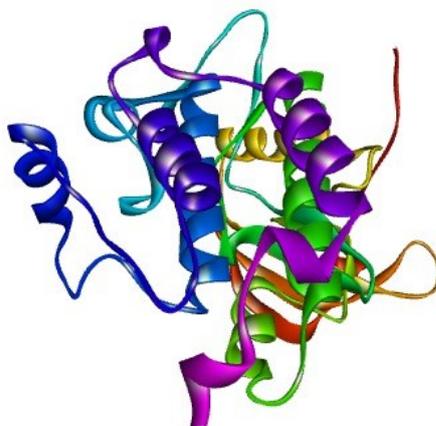
## 6. Penambatan Ligan Uji Galangin terhadap Protein Reseptor HER-2

Senyawa galangin yang telah dioptimasi selanjutnya di-*docking*-kan pada protein HER-2 yang sudah dipisahkan antara *native ligand* dengan ligand alaminya (dihilangkan *native ligand*-nya) dengan menggunakan *AutoDock Tools* 1.5.6 dengan prosedur yang sama seperti pada saat validasi metode. Output yang didapat dari hasil penambatan yaitu adanya konformasi ikatan senyawa antara protein HER-2 dan ligan uji dengan nilai energi ikatan serta ikatan hidrogen.

## Hasil dan Pembahasan

### Preparasi Struktur 3D Protein dan Ligan Serta Preparasi Struktur 2D Senyawa Galangin

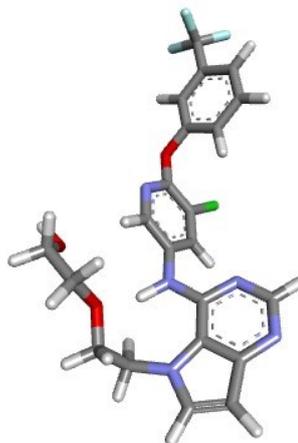
Pada penelitian ini digunakan reseptor protein HER-2 (Gambar 1). Penelitian sebelumnya sudah melakukan atau menguji aktivitas anti kanker dari senyawa *native ligand* menggunakan reseptor ini dan memiliki penghambatan yang baik. Protein dari HER-2 ditambahkan hidrogen dan dihilangkan air beserta kofaktornya, setelah protein dari HER-2 dipisahkan dari *native ligand* nya menggunakan software Molegro Molecular Viewer. Pemisahan dari protein dengan *native ligand* bertujuan agar menyediakan tempat untuk ligan uji yaitu galangin untuk dapat berikatan dengan protein HER-2. Rantai protein yang diambil dalam pengujian ini yaitu rantai A yang berikatan dengan *native ligand* O3Q (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl) phenoxy] pyridin-3 yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin-5 yl]ethoxy} ethanol) yang dapat berfungsi sebagai inhibitor HER – 2 (Rastini et al., 2019).



**Gambar 1.** Visualisasi 3 Dimensi protein setelah dipisahkan dari *native ligand*.

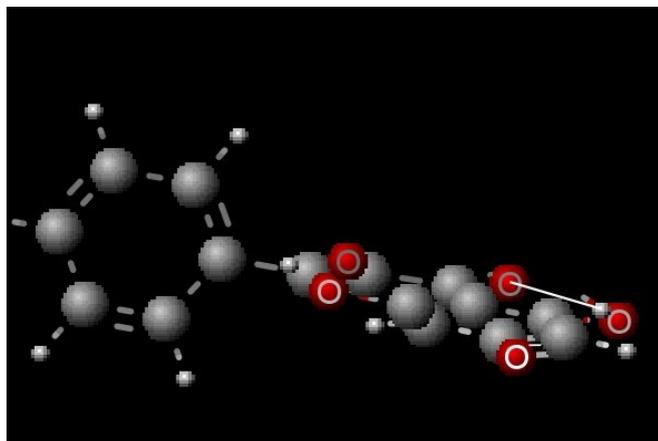
## 7. Analisis Data

Hasil *molecular docking* adalah energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk. Energi ikatan digunakan untuk menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan protein. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil. Jenis ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk (Rastini et al., 2019).



**Gambar 2.** Visualisasi 3 Dimensi native ligand setelah dipisahkan dengan protein dari HER-2

Hasil truktur 2D galangin dari *ChemDraw* gambar 3 yang diambil dari Pubchem yang berupa struktur *SMILES* dioptimasi geometri dan protonisasi dengan menggunakan software *MarvinSkech* dengan diprotonisasi pada pH 7,4 dengan metode *Major Microspecies* agar sesuai dengan pH darah. Setelah itu struktur dari galangin dilakukan *Conformational search* agar didapatkan struktur dari galangin yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor atau protein dari HER-2 (Ruswanto, 2015). Metode *conformers* digunakan untuk mendapatkan konformasi struktur ligan dari senyawa galangin, didapatkan sekitar 10 konformasi ligan lalu diambil konformasi ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 25.74 kcal/mol.

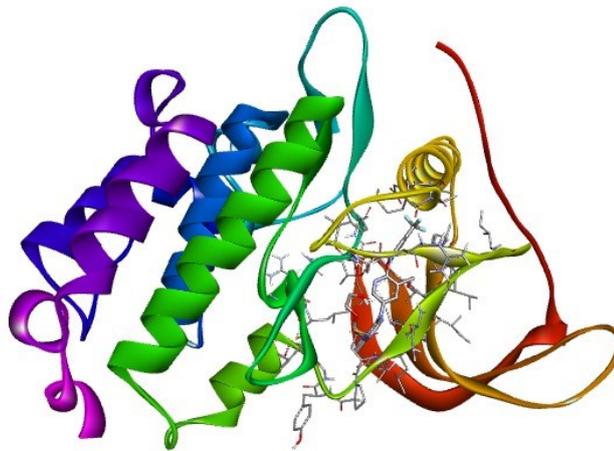


**Gambar 3.** Visualisasi 2 Dimensi hasil protonisasi dan optimisasi senyawa Galangin.

### Validasi Metode

Tahap validasi ini dilakukan menggunakan software AutoDock Tools dengan tujuannya agar diperoleh parameter yang sesuai dalam proses penambatan molekul. Pada validasi metode ini melibatkan *redocking* antara *native ligand* dengan protein dari reseptor HER-2, prosedur validasi metode ini juga akan digunakan pada saat penambatan antara protein dengan ligan uji.

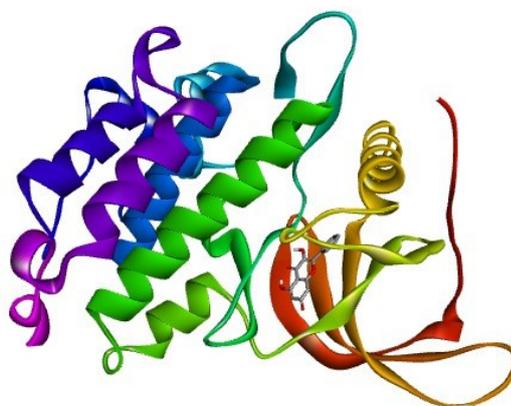
Output yang didapatkan dari validasi metode ini adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD digunakan untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul selama proses simulasi berlangsung (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Nilai RMSD merupakan jarak yang ditimbulkan akibat interaksi antara ligan internal dengan protein target mulai nilai paling rendah hingga paling tinggi. Jadi, semakin kecil nilai RMSD dari ketentuan nilai spesifik RMSD maka semakin baik aplikasi tersebut digunakan untuk penambatan. Pada hasil didapatkan nilai RMSD dari native ligand yaitu 0.87 Å yang berarti bahwa metode *molecular docking* dapat diterima atau tervalidasi, sehingga penambatan antara galangin dan HER-2 bagus. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 4. visualisasi dari validasi metode.



**Gambar 4.** Visualisasi hasil validasi metode *docking*

#### **Penambatan Ligan Uji Galangin Terhadap Protein Reseptor HER – 2**

Hasil penambatan dapat diamati menggunakan Biovia Discovery Studio *Visualizer* dengan membandingkan antara interaksi ligan internal dengan senyawa inklusi (Shofi, 2021). Ligan uji yaitu senyawa galangin yang telah dioptimasi dan diprotonisasi selanjutnya di tambatkan dengan protein dari reseptor HER – 2 yang telah dipreparasi menggunakan metode yang sama seperti validasi metode *docking* reseptor, hanya saja titik koordinat yang dipakai pada saat menjalankan grid box disamakan dengan hasil validasi metode *docking* reseptor yang telah tervalidasi yaitu ( $X = 16.151$ ,  $Y = 17.394$  dan  $Z = 26.218$ ). Hasil visualisasi dari penambatan ligan uji dan protein dapat dilihat pada gambar 5.



**Gambar 5.** Visualisasi hasil penambatan ligan uji dan protein HER – 2

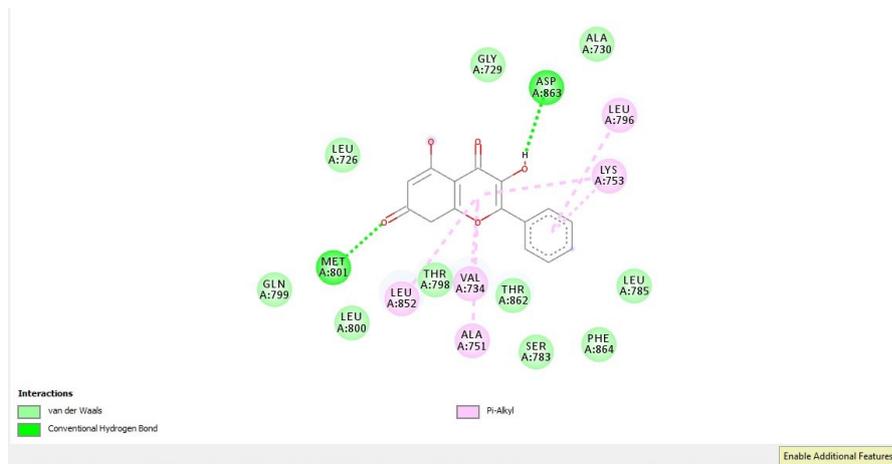
**Tabel 2.** Hasil *Docking Native Ligand* pada Protein HER – 2 dengan Ligan Uji Galangin

Protein Target	Ligand	Binding Energy ( $\Delta G$ )	Hydrogen Bond
HER – 2	Native Ligand	-8.78 kcal/mol	MET A:801 ASP A:863
	Galangin	-7.79 kcal/mol	MET A:801 ASP A:863

Pada tabel 2. semakin kecil nilai  $\Delta G$  maka semakin stabil dan semakin tinggi nilai afinitasnya. Hasil *binding affinity* yang diperoleh dari penambatan antara senyawa galangin terhadap protein HER-2. *Binding affinity* ini merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor (Shofi, 2021).

Berdasarkan hasil *binding affinity* ( $\Delta G$ ) dari senyawa galangin dan native ligan diperoleh konformasi ligan yang bernilai negatif dari keduanya, akan tetapi nilai dari binding energi ligan uji lebih besar yaitu (-7.79 kcal/mol) dibandingkan dengan *binding energy* dari *native ligand* (-8.78 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa ikatan dari ligan uji lebih lemah dibandingkan dengan ikatan *native ligand* terhadap protein HER – 2, meskipun ikatan dari ligan uji lemah akan tetapi ligan uji dapat berikatan dengan reseptor dari HER – 2. Galangin menunjukkan aktivitas sebagai antikanker payudara dengan mekanisme penghambatan HER-2 melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan afinitas yang ditunjukkan oleh energi ikatan yang bernilai negatif (Rastini et al., 2019). Nilai  $\Delta G$  pada hasil yang didapat menunjukkan besarnya energi yang dilepaskan oleh suatu senyawa untuk berinteraksi atau membentuk ikatan dengan reseptornya. Semakin kecil atau semakin besar minusnya menandakan semakin banyak energi yang digunakan untuk membentuk ikatan sehingga ikatannya semakin kuat (Kelutur et al., 2020).

Menurut Ruswanto dalam Muh. Shofi (2021) Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat atau lemah, biasanya bersifat reversibel. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah.



**Gambar 6.** Visualisasi interaksi antara ligan uji dengan protein

Pada gambar 6 Ikatan Van der Waals antara senyawa uji dan *native ligand terhadap reseptor*, uji galangin memiliki ikatan hidrogen terhadap residu asam amino dari protein HER – 2 yaitu (ASP A: 863) dan (MET A: 801) dan merupakan asam amino yang paling crucial dalam aktivitas inhibisi protein HER-2.

### DrugScan

*DrugScan* atau screening prediksi *Lipinski's rule of five* yang mengacu pada pemberian obat secara oral terdapat hubungannya dengan proses absorpsi dan distribusi obat dan untuk parameter atau kriteria yang baik harus berdasarkan aturan *Lipinski's*. diakses melalui website : <http://www.scfbio-iitd.res.in>. Data penerapannya dapat dilihat pada tabel 3, hasil yang didapatkan dari pengujiannya bahwa senyawa galangin memenuhi semua kriteria aturan *Lipinski's Rule of Five* yang digunakan untuk menjadi calon obat dan berpotensi untuk dapat diadministrasikan secara oral.

**Tabel 3.** Hasil *DrugScan Lipinski's* senyawa galangin

Senyawa	Molecular Mass	High Lipophilicity	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptor	Molar Refractivity
	<500 g/mol	Log P <5	<5	<10	40 – 130
HER – 2	269 g/mol	1	2	5	69,398

Keterangan dari setiap parameter menunjukkan bahwa nilai berat molekul yang berhubungan dengan proses distribusi obat yang terjadi dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Senyawa dengan berat molekul >500 g/mol akan sulit menembus membran biologis sehingga waktu absorpsi obat akan membutuhkan waktu yang lama (Ruswanto et al., 2021). Dari hasil senyawa galangin berat molekulnya lebih kecil dari yaitu 269 g/mol jadi akan lebih mudah menembus membran biologi dan waktu yang dibutuhkan akan lebih cepat.

Nilai log P (logaritma koefisien partisi) merupakan yang ada kaitannya dengan lipofilisitas atau hidrofobisitas suatu senyawa (dapat larut dalam minyak, lemak, dan pelarut non polar). Semakin besar nilai log P maka senyawa akan bersifat hidrofobik yang akan menyebabkan senyawa tersebut akan lebih lama tinggal di *lipid bilayer* dan

terdistribusi lebih luas di dalam tubuh. Karena senyawa ini akan melewati membran *lipid bilayer* maka nilai log P ini tidak boleh negatif dan kemungkinan akan terjadi interaksi dengan pelarut air (Ruswanto et al., 2021). Hasil yang didapat adalah 1 maka hal ini menyebabkan memenuhi syarat ketentuan *Lipinski's* dan selektivitas ikatan terhadap target menjadi lebih baik dan tidak memiliki toksisitas yang tinggi.

Jumlah ikatan hidrogen pada donor dan akseptor berkorelasi dengan aktivitas biologis suatu senyawa. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat kimia-fisika (titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan keasaman) yang dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis. Hasil yang didapat memenuhi semua kriteria dari *Lipinski's* untuk Hydrogen bond donor <5 hasil yang didapat yaitu 2 dan Hydrogen bond akseptor <10 dan hasil yang di dapat yaitu 5. Sehingga semakin kecil kriteria kapasitas ikatan pada donor dan akseptor, maka akan semakin kecil pula energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi.

Menurut Mardianingrum, et. al (2021) *Refractory molar* adalah suatu nilai total polarisabilitas dari suatu nilai total polarisabilitas dari suatu molekul obat, dimana suatu senyawa non polar dapat membentuk momentum agar senyawa dapat berikatan dengan reseptor dan sifat polar berfungsi agar sisa dari metabolisme senyawa dapat diekskresikan dari tubuh. Hasil yang didapat pada gambar telah memenuhi syarat yang baik dalam membentuk momentum supaya dapat berikatan dengan reseptor dan senyawanya dapat di metabolisme dengan baik pula.

### **Pcksm**

Pengujian aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya merupakan suatu usaha yang harus dilakukan dalam pengembangan obat baru sebelum dilakukannya uji klinik. Parameter sifat farmakokinetik dapat di cek melalui uji *in silico* meliputi sifat farmakokinetiknya dan dilihat pada toksisitasnya. Hasil dari *Pcksm* dapat dilihat dari tabel 4, parameter  $CaCo_2$  digunakan untuk menentukan nilai permeabilitas senyawa atau banyak digunakan untuk memprediksi absorpsi obat pada manusia melalui barrier sel epitelial usus dan HIA (*Human Intestinal Absorption*) digunakan untuk memprediksi % obat yang terabsorpsi dari rasio ekskresi atau ekskresi kumulatif pada urin, empedu, dan feses (Kelutur et al., 2020).

**Tabel 4.** Hasil *Pcksm* senyawa galangin

<b>Ligands</b>	<b>CaCo<sub>2</sub> Cells Permeability</b>	<b>HIA Absorption</b>
<b>Galangin</b>	0.775 Log Papp in 10 <sup>-6</sup> cm/s	94.681 %

Rentang nilai % HIA yang sangat baik adalah 70 – 100%. Pada parameter  $CaCo_2$  rentang yang bagus adalah (40 – 70 nm sec<sup>-1</sup>), hasil dari keduanya pada hasil ADME senyawa galangin memenuhi parameter mulai dari permeabilitas yang menunjukkan bahwa kekuatan penetrasi senyawa galangin dalam menembus dinding lemak baik serta nilai absorpsi pada usus menunjukkan bahwa senyawa galangin baik terhadap penyerapan dalam usus.

### **Kesimpulan**

Berdasarkan pendekatan kimia komputasi metode *In silico* senyawa galangin telah memenuhi kriteria dan berpotensi sebagai aktivitas antikanker payudara serta dapat dilanjutkan sebagai calon obat dimulai dari *DrugScan Lipinski rule of five* dan

*Pcksm*. Ikatan energy *native ligand* dan senyawa galangin masing-masing secara berurutan adalah 8.78 kcal/mol dan -7.79 kcal/mol. Terkait *Lipinski's rule of Five* berupa nilai refraktivitas molar, bobot molekul, donor, nilai Log P dan akseptor hidrogen pada semua ligan uji memenuhi persyaratan sehingga untuk toksisitasnya aman. Ligan uji dari senyawa galangin juga memiliki kemampuan sebagai penghambat protein dari reseptor HER – 2 dengan adanya ikatan hidrogen dengan residu asam amino meskipun tidak sebaik *native ligand*-nya.

#### Daftar Pustaka

- Ahlina, F. N., Nugraheni, N., Salsabila, I. A., Haryanti, S., Da'i, M., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the reversal effect of galangal (*Alpinia galanga* L.) extract against oxidative stress in metastatic breast cancer cells and normal fibroblast cells intended as a Co-chemotherapeutic and anti-ageing agent. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(1), 107–117. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.107>
- Amalina, N. D., Suzery, M., Cahyono, B., & Bima, D. N. (2020). Mengungkap Potensi Metabolit Sekunder Tanaman Herbal Indonesia untuk Menghentikan Metastasis Kanker Payudara: Pendekatan in-silico. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(3), 155–159.
- American Cancer Society. (2017). Cancer Facts & Figures. In *World Health Organization - Technical Report Series* (pp. 1–72). American Cancer Society.
- Dwirosalia, D., Yustisia, I., Arsyad, A., Natsir, R., Cangara, M. H., & Patellongi, I. (2021). Studi in Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2. *Original Article Majalah Farmasi Farmakologi*, 25(2), 84–87. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13648>
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Blair, S. L., Burstein, H. J., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., L.J.Goldstein, S.J.Isakoff, J.Krishnamurthy, J.Lyons, P.K.Marcom, J.Matro, I.A.Mayer, ... Young, J. S. (2020). *NCCN Clinical Guidelines Breast Cancer (Version 5.2020): Invasive Breast Cancer*. National Comprehensive Cancer Network.
- Ismail, S. (2016). *Efektivitas Ekstrak Rimpang Lengkuas dalam Menghambat Aktivitas Cendawan *Oncobasidium theobromae**.
- Kelutur, F. J., Mustarichie, R., & Umar, A. K. (2020). Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (*Gorgonia mariae*) sebagai Anti-Asma. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), 48. <https://doi.org/10.20961/alchemy.16.2.39965.48-59>
- 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. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., & Aas Nuraisah, A. N. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83–95.

- <https://doi.org/10.20961/alchemy.17.1.43979.83-95>
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuarsetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In Silico Study Of The Active Compounds In Bitter Melon (*Momordica charantia* L) As Antidiabetic Medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>
- Ruswanto, Ratnasari, A., & Tuslinah, L. (2015). SINTESIS SENYAWA N'-(3,5-DINITROBENZOYL)-ISONICOTINOHYDRAZIDE DAN STUDI INTERAKSINYA PADA *Mycobacterium tuberculosis* ENOYL ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (INH). *Jurnal Ahlina*, F. N., Nugraheni, N., Salsabila, I. A., Haryanti, S., Da'i, M., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the reversal effect of galangal (*Alpinia galanga* L.) extract against oxidative stress in metastatic breast cancer cells and normal fibroblast cells intended as a Co-chemotherapeutic and anti-ageing agent. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(1), 107–117. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.107>
- Amalina, N. D., Suzery, M., Cahyono, B., & Bima, D. N. (2020). Mengungkap Potensi Metabolit Sekunder Tanaman Herbal Indonesia untuk Menghentikan Metastasis Kanker Payudara: Pendekatan in-silico. *Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 14(1), 63. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v14i1.112>
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara In Silico Study Quarcetine Compounds from Kencana Ungu Leaves (*Ruellia tuberosa* L.) Agent as An Anti-Cancer Breast. *J. Sintesis*, 2(1), 1–9.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- WHO. (2020). *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(3), 155–159.
- American Cancer Society. (2017). Cancer Facts & Figures. In *World Health Organization - Technical Report Series* (pp. 1–72). American Cancer Society.
- Dwirosalia, D., Yustisia, I., Arsyad, A., Natsir, R., Cangara, M. H., & Patellongi, I. (2021). Studi in Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2. *Original Article Majalah Farmasi Farmakologi*, 25(2), 84–87. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13648>
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Blair, S. L., Burstein,

- H. J., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., L.J.Goldstein, S.J.Isakoff, J.Krishnamurthy, J.Lyons, P.K.Marcom, J.Matro, I.A.Mayer, ... Young, J. S. (2020). *NCCN Clinical Guidelines Breast Cancer (Version 5.2020): Invasive Breast Cancer*. National Comprehensive Cancer Network.
- Ismail, S. (2016). *Efektivitas Ekstrak Rimpang Lengkuas dalam Menghambat Aktivitas Cendawan *Oncobasidium theobromae**.
- Kelutur, F. J., Mustarichie, R., & Umar, A. K. (2020). Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (*Gorgonia mariae*) sebagai Anti-Asma. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), 48. <https://doi.org/10.20961/alchemy.16.2.39965.48-59>
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksyani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), 180–184. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., & Aas Nuraisah, A. N. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83–95. <https://doi.org/10.20961/alchemy.17.1.43979.83-95>
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Antikanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In Silico Study Of The Active Compounds In Bitter Melon (*Momordica charantia* L) As Antidiabetic Medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>
- Ruswanto, Ratnasari, A., & Tuslinah, L. (2015). SINTESIS SENYAWA N'-(3,5-DINITROBENZOYL)-ISONICOTINOHYDRAZIDE DAN STUDI INTERAKSINYA PADA Mycobacterium tuberculosis ENOYL ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (INH). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 14(1), 63. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v14i1.112>
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuersetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara In Silico Study Quarcetine Compounds from Kencana Ungu Leaves (*Ruellia tuberosa* L.) Agent as An Anti-Cancer Breast. *J. Sintesis*, 2(1), 1–9.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3),

209–249.

<https://doi.org/10.3322/caac.2166>

0

WHO. (2020). *International Agency for  
Research on Cancer (IARC)*.

