

Studi *In Silico* Senyawa yang Terkandung dalam Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Sebagai Antikanker Payudara

Saeful Amin, Riyan Aryanti*, Ade Yeni Aprilia
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Jl. Cilolohan No. 36, 321013,
Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: rianaryanti01@gmail.com

Abstract

Breast cancer is an uncontrolled growth of breast cells, mostly occurring in the ductal epithelium and breast lobules. Testing the activity of the mangosteen rind plant (*Garcinia mangostana L.*) as a breast cancer anticancer candidate. The aim of this study was to determine the anticancer activity of xanthone compounds in mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) peel as anti-breast cancer and to determine the toxicity of xanthenes compounds in mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) rind with breast cancer receptors *in silico*. Virtual screening was carried out using the PLANTS program, then tethering was carried out using AmberTools. The results of molecular docking contained in the rind of mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) were 31 compounds tested against 1QKM, 1X7J, 6QGG receptors. Of the 31 compounds tested, the 3 best compounds with the best binding affinity values were obtained, namely Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin, and Demethylcalabaxanthone. The results of the research showed that the three compounds better and more stable than native ligand receptor 1X7J, but not better than native ligand receptor 1QKM, 6QGG. So in conclusion the compounds contained in mangosteen rind (*Garcinia mangostana L.*) are known to have better and more stable anticancer activity than the native 1X7J receptor ligand. But not good enough on the other two receptors. So it can not be shown as an anticancer breast

Keywords: Mangosteen Skin, Breast Cancer, Molecular Docking

Abstrak

Penyakit kanker payudara merupakan suatu pertumbuhan sel-sel payudara yang tidak terkontrol, sebagian besar terjadi pada epitel duktus dan lobulus payudara. Pengujian aktivitas dari tanaman kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebagai kandidat antikanker payudara. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antikanker dari senyawa golongan xanton dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebagai antikanker payudara serta untuk mengetahui toksisitas senyawa golongan xanton dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan reseptor kanker payudara secara *in silico*. Virtual skrining dilakukan dengan menggunakan program PLANTS, kemudian dilakukan penambatan menggunakan AmberTools. Hasil *molecular docking* yang terkandung dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebanyak 31 senyawa yang diujikan terhadap reseptor 1QKM, 1X7J, 6QGG. Dari 31 senyawa yang diuji didapatkan 3 senyawa terbaik yang memiliki nilai *binding affinity* yang paling baik yaitu Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin, dan Demethylcalabaxanthone. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut lebih baik dan lebih stabil dari native ligand reseptor 1X7J, tetapi tidak lebih baik dari native ligand reseptor 1QKM, 6QGG. Jadi kesimpulannya senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) ini diketahui memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik dan stabil dari native ligand reseptor 1X7J. Namun belum cukup baik pada kedua reseptor lainnya. Sehingga belum bisa ditunjukkan sebagai antikanker payudara.

Kata kunci: Kulit Buah Manggis, Antikanker Payudara, Molekular Docking

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit penyebab kematian pada masyarakat dunia adalah kanker. Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak

terkendali serta menekan sel-sel yang normal. Kanker payudara sekarang menjadi kanker paling umum dengan 2,3 juta kasus didiagnosis setiap tahun di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa 41% risiko kanker payudara yang

diturunkan dan 18% risiko kanker payudara bisa disebabkan dari faktor genetik (Loveday et al. 2022). Pengobatan kanker yang paling banyak digunakan hingga saat ini yaitu kemoterapi, radiasi, dan pembedahan. Kombinasi obat kemoterapi kanker payudara yang telah menjadi standar lini pertama yaitu Cyclophosphamide, Tamoxifen, dan Trastuzumab. Penggunaan Cyclophosphamide, Tamoxifen, dan Trastuzumab dalam jangka waktu yang lama memberikan efek yang berbahaya bagi tubuh, seperti mual, sakit kepala, rambut tipis dan hilang nya gairah seksual terutama pada pria. Obat dari bahan alam juga memiliki efek samping namun efek sampingnya relatif rendah dan aman (Karokaro et al. 2020).

Salah satu tumbuhan yang telah diteliti terkait potensinya sebagai agen sitotoksik pada sel kanker payudara adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*). Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) mengandung senyawa golongan xanton yang berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antitumor, dan antikanker. Sifat antioksidan xanton melebihi vitamin E dan vitamin C, yang selama ini terkenal sebagai antioksidan tingkat tinggi dan jumlah senyawa dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) golongan xanton yaitu 31 senyawa (Silalahi, 2021).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) yang berjumlah 31 senyawa, obat pembanding Cyclophosphamide, Tamoxifen dan Trastuzumab. Reseptor yang digunakan estrogen- β , estrogen- α dan protein BCL-2 dengan kode PDB (1QKM, 1X7R, 1X7J, 6QGG, 2QA8).

Alat

Perangkat keras (*hardware*) berupa laptop dengan spesifikasi Processor AMD Ryzen 3 5300U CPU @ 3.8GHz, memori (RAM) 8.00 GB, SSD 512 GB, AMD Radeon Graphics, *type system* 64-bit *Operating system* dan perangkat lunak yang digunakan yaitu *MarvinSketch*, *YASARA*, *PLANTS*, *Discovery Studio*.

Metode

Analisis Reseptor

Reseptor yang digunakan yaitu reseptor yang bekerja di *Main protase (Mpro)* dengan kode PDB (1QKM, 1X7R, 1X7J, 6QGG, 2QA8) yang diunduh dari website PDB (*Protein Data Bank*) (<https://www.rcsb.org/>). Untuk mengetahui reseptor itu baik atau tidaknya pada analisis reseptor dapat dilakukan dengan cara melihat profil Ramachandran Plot Server di website (<https://zlab.umassmed.edu/bu/rama/>). Caranya dengan melihat plot residu non glisin yang terletak pada wilayah sudut dihedral yang dilarang. Suatu struktur protein dinyatakan baik apabila jumlah plot residu yang terdapat pada most favoured regions lebih dari 90% dan R-faktor tidak lebih dari 20% (Gaffar et al. 2016).

Preparasi Reseptor

Reseptor dipilih dan divalidasi menggunakan *software* YASARA dengan memisahkan pelarut dengan ligan (*edit-delete-residu*). Kemudian menghilangkan unsur air (*edit-delete-water*) dan menambahkan hidrogen pada strukturnya (*edit-add-hidrogen to all*). Selanjutnya simpan sebagai yasara object (*file-save as-yasara object*) simpan dengan nama protein dalam format yob. Setelah itu lakukan pemisahan antara protein dengan ligand alaminya lalu simpan dalam format .mol2 (Fakih and Dewi 2020).

Validasi Metode Docking

Validasi docking dilakukan untuk memastikan nilai dari RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dengan memakai *software* YASARA dengan cara (*Analyze>RMSD>Molecule*) dengan memasukan native ligan dan reseptor dalam format mol2. *Root Mean square deviation* merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah docking. Metode docking dikatakan valid jika nilai RMSD ≤ 2 Å (Depi dan Destria, 2021).

Lipinski Rule of Five

Senyawa yang akan di docking kan harus memenuhi lima kriteria lipinski agar bisa diserap dengan optimal oleh tubuh. Kriteria Lipinski terdiri atas: Berat molekul kurang dari 500, jumlah donor hidrogen tidak lebih dari 5, jumlah akseptor hidrogen tidak lebih dari 10, nilai Log P tidak lebih dari 5 dan refraktifitas molar berada antara 40-130.

Profil ADMET

Untuk dapat mengetahui aktivitas farmakokinetik, (ADMET: absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas) dapat dilakukan dengan menggunakan pKCSM online tools. Ligan di unggah di web pKCSM, kemudian pKCSM dapat memprediksi bahwa suatu aktivitas dari senyawa yang diujikan (Dwi *et al.*, 2020).

Docking Senyawa Uji Terhadap Reseptor

Docking dilakukan menggunakan program PLANTS, hasil dari preparasi protein dan ligan dipindahkan dalam format mol2. Docking dilakukan pada sistem operasi Windows, hasil preparasi ligan dan protein dipindahkan dalam format blabla. Langkah berikutnya mencari sisi pengikatan didapat dengan cara "plants -mode bind ref_ligand mol2 5 protein.mol2". Untuk melakukan proses docking lakukan perintah "plants-mode screen pc-4ypp.txt." (Manalu, 2021).

Visualisasi Hasil Docking

Setelah mendapatkan nilai terbaik dari skoring *docking* yang telah dilakukan maka langkah selanjutnya melakukan visualisasi hasil *docking*. Skoring terbaik merupakan nilai terendah dari *ligand uji*, kemudian melakukan visualisasi dengan cara mengambil data dari hasil interaksi dan ikatan antara *ligand uji* dengan reseptor menggunakan program

bantuan dari *Discovery Studio Visualizer* untuk melihat adanya interaksi antara protein dengan *ligand uji* (Lelita *et al.*, 2017).

Simulasi Dinamika Molekul (*Molecular Dynamic*)

Simulasi dinamika molekuler penambatan kompleks enzim protease dengan ligan dilakukan menggunakan program Google Colab melalui beberapa tahapan, diantaranya: Persiapan berkas masukan-Minimasi Energi-Ekuilibraasi-Produksi-Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekular (Zubair *et al.*, 2020). Siapkan berkas yang akan dipakai yaitu berupa file PDB dari peotein target dan ligand senyawa uji terbaik dari hasil molekular docking, serta topologi dan koordinator menggunakan program OpenMM.

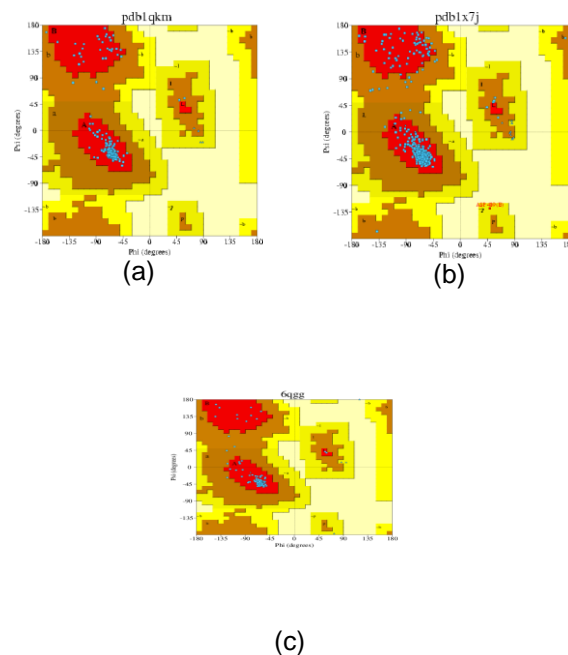
HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Reseptor

Beberapa hal yang harus dipertimbangkan dalam analisis reseptor yaitu resolusi reseptor, native ligand pada reseptor. Dari ke tiga reseptor yang digunakan semua reseptor memiliki native ligand dan yang memiliki nilai resolusi <2 Å yaitu 1QKM, 1X7R, 6QGG, 2QA8. Sedangkan yang > 2 Å 1X7J. Analisis reseptor dilakukan dengan cara melihat profil protein pada plot ramachandran dapat dilihat pada table

Tabel 1 Hasil Analisis Plot Ramachandran

Kode Reseptor	Daerah yang disukai (Most Favoured Regions)	Daerah yang tidak disukai (Dissalowed Regions)	Hasil
1QKM	96,6%	0,0%	Baik & Stabil
1X7R	95,5%	0,0%	Baik & Stabil
1X7J	93,7%	0,0%	Baik & Stabil
6QGG	96,0%	0,0%	Baik & Stabil
2QA8	94,3%	0,0%	Baik & Stabil



Gambar 1 Plot Ramachandran (a)1QKM, (b) 1X7J, dan (c) 6QGG

Berdasarkan hasil analisis plot Ramachandran, diperoleh bahwa pada struktur protein dengan kode pdb 1QKM memiliki presentase sebaran residu amino non glisin sebanyak 96,6% pada wilayah yang disukai (*Most Favoured Regions*) dan pada wilayah yang tidak disukai (*Dissalowed Regions*) sebanyak 0,0%. Pada struktur dengan kode pdb 1X7R memiliki presentase sebaran residu amino non glisin sebanyak 95,5% pada wilayah yang disukai (*Most Favoured Regions*) dan pada wilayah yang tidak disukai (*Dissalowed Regions*) sebanyak 0,0%. Sedangkan pada struktur protein dengan kode pdb 1X7J memiliki presentase sebaran residu amino non glisin sebanyak 93,7 pada wilayah yang disukai (*Most Favoured Regions*) dan pada wilayah yang tidak disukai (*Dissalowed Regions*) sebanyak 0,0%, pada struktur protein dengan kode pdb 6QGG memiliki presentase sebaran residu amino non glisin sebanyak 96,0% pada wilayah yang disukai (*Most Favoured Regions*) dan pada wilayah yang tidak disukai (*Dissalowed Regions*) sebanyak 0,0%. Dan pada struktur protein dengan kode pdb 2QA8 memiliki presentase sebaran residu amino non

glisin sebanyak 94,3% pada wilayah yang disukai (*Most Favoured Regions*) dan pada wilayah yang tidak disukai (*Dissalowed Regions*) sebanyak 0,0%. Dari data ini menunjukkan bahwa struktur dari kelima kode pdb ini memiliki kualitas yang baik dan stabil karena telah memenuhi parameter plot Ramachandran.

Preparasi Ligand

Preparasi ligand dilakukan dengan penggambaran ligand dilakukan dengan menggunakan software MarvinSketch. Ligand yang di preparasi di MarvinSketch diantaranya native ligan dari tiap reseptor 1QKM, 1X7R, 1X7J, 6QGG, dan 2QA8. Selanjutnya obat perbandingan Cyclophosphamide, Tamoxifen, Trastuzumab dan 31 senyawa yang terkandung dalam tanaman kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.).

Validasi Metode Docking

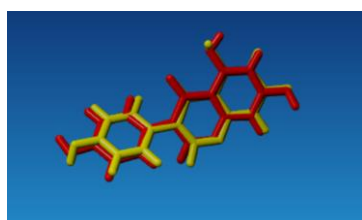
Parameter yang diamati pada tahap ini adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang dihasilkan dari redocking native ligand dengan proteinnya. (Depi dan Destria, 2021).

Tabel 2 Hasil Validasi Docking

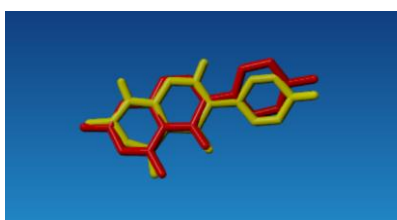
Kode Reseptor	Konformasi RMSD	RMSD	Binding affinity (kcal/mol)
1QKM	EiSTROGEiN REiCEiPTOR BEiTA_eintry_00009_conf_01	0,3679 Å	-94,25
1X7R	STEiROID REiCEiPTOR COACTIVATOR- 3_eintry_00005_conf_01	6,9897 Å	-86,69
1X7J	STEiROID REiCEiPTOR COACTIVATOR- 1_eintry_00001_conf_01	0,6033 Å	-76,68
6QGG	APOPTOSIS REiGULATOR BCL- 2,BCL-2-LIKEi PROTEiIN 1,APOPTOSIS_eintry_00001_conf_0 1	1,5561 Å	-95,99
2QA8	NUCLEiAR REiCEiPTOR COACTIVATOR 2_eintry_00003_conf_01	6,9890 Å	-91,92

Berdasarkan Tabel 2, dari kelima validasi metode docking di dapatkan hasil untuk kode pdb 1QKM yaitu nilai RMSD 0,3679 Å, kode pdb 1X7R nilai RMSD 6,9897 Å, kode pdb 1X7J yaitu 0,6033 Å, untuk kode pdb 6QGG nilai RMSD yang didapat yaitu 1,5561, dan kode

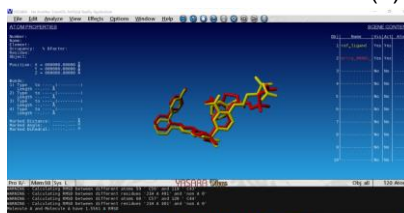
pdb 2QA8 nilai RMSD 6,9890 Å. Dari hasil tersebut ketiga protein atau reseptor target diketahui memenuhi standar validasi dengan nilai RMSD <2 Å yaitu 1QKM, 1X7J, dan 6QGG.



(a)



(b)



(c)

total energi ikat pada

Gambar 2 Hasil Validasi Metode Docking (a) 1QKM, (b) 1X7J, dan (c) 6QGG

Docking Senyawa Uji Terhadap Reseptor

Hasil dari molecular docking pada penelitian ini meliputi nilai *binding affinity* dari 10 konformasi ligan uji. *Binding affinity* adalah energi ikatan yang diperlukan untuk membentuk kompleks protein dengan ligan yang dipengaruhi oleh

kompleks protein-ligan. Hasil analisis data docking ligan uji dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Hasil Analisis Docking Ligan Uji

No	Senyawa Uji	Binding Affinity (kkal/mol)
		Reseptor 1X7J
1.	Ligan Alami	-76,68
2.	Trastuzumab	-31,18
Senyawa Uji Pada Kulit Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)		
1.	Toxyloxanthonei A	-80,53
2.	8-Deoxygartanin	-77,87
3.	Deimeithylcalabaxanthonei	-77,78

Berdasarkan Tabel 3 hasil docking senyawa yang terkandung dalam tanaman kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang di docking kan pada reseptor 1X7J menunjukkan 3 senyawa yang memiliki aktivitas lebih baik dari Native Ligand ataupun pembandingnya. Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin, dan Demethylcalabaxanthone merupakan senyawa yang memiliki nilai paling negative dari Native Ligand, obat pembanding trastuzumab.

Lipinski Rule of Five

Syarat yang harus dipenuhi oleh suatu ligan berdasarkan aturan Lipinski adalah berat molekul <500 Da, nilai Log P <5, ikatan hydrogen donor <5, ikatan hidrogen akseptor <10 dan molar refractivity antara 40-130. Ligan dengan berat molekul <500 Da lebih mudah menembus membran sel dibandingkan ligan yang berat molekulnya >500 Da.

Tabel 4 Pengujian *Lipinski Rule of Five*

No	Senyawa	Parameter				
		Berat Molekul ≤500 gram/mol	Donor Ikatan Hidrogen ≤5	Akseptor Ikatan Hidrogen ≤10	Log P ≤5	Refractor y Molar 40-130
Senyawa Kulit Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)						
1	Toxyloxanthonei A	378,00	2	5	4,98	108,18
2	8-Deoxygartanin	380,00	3	5	5,15	107,65
3	Deimeithylcalabaxanthonei	378,00	2	5	4,98	108,18

Keterangan : ceitak teibal = tidak meimeinuihi kriteiria Lipinskii

Parameter yang pertama pada kriteria atau aturan Lipinski'srule of five adalah Bobot Molekul (BM). Berdasarkan hasil analisis data drug scan pada Tabel 4 menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol. Sehingga memenuhi salah satu parameter *Lipinski Rule of Five* yaitu bobot molekul harus kurang dari 500 g/mol. Pamameter berikutnya berupa ikatan hydrogen donor dan ikatan hidrogen aseptor. Berdasarkan hasil analisis *Lipinski Rule of Five* pada Tabel 4 menunjukkan ketiga senyawa memenuhi uji lipinski pada parameter donor ikatan hydrogen dan akseptor ikatan hidrogen.

Untuk selanjutnya yaitu nilai Log P. Berdasarkan Tabel 4 senyawa Toxyloxanthone A, dan Demethylcalabaxanthone memenuhi hasil dari nilai Log P karena memiliki nilai Log P ≤5. Sedangkan untuk senyawa 8-Deoxygartanin tidak memenuhi peraturan Log P karena lebih dari 5. Dan untuk parameter selanjutnya yaitu Molar Refractivity (MR). Pada Tabel 4 terdapat hasil dari ketiga senyawa memenuhi peraturan *Lipinski Rule of Five* pada *Molar Refractivity* (MR), sehingga ketiga senyawa tersebut dapat dijadikan sebagai kandidat obat baru yang dapat dibuat sediaan oral.

Profil ADMET

Data hasil analisis profil ADMET pada senyawa uji dengan menggunakan pkCSM dapat dilihat pada Tabel 5.

nilai absorpsinya > 80%, dan dikatakan kurang baik apabila nilai absorpsinya < 30%. Dari ketiga senyawa memiliki nilai absorpsi yang baik yaitu Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin dan Demethylcalabaxanthone.

Senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik apabila memiliki nilai

log BB >0,3 dan tidak dapat terdistribusi dengan baik apabila log BB <-1 (Dwi, Sasongkowati, and Haryanto 2020). Dari ketiga senyawa yang ada di Tabel 4 senyawa 8-deoxygartanin memiliki nilai log BB yang lebih besar dari 0,3 sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa 8-deoxygartanin mampu menembus sawar darah otak secara moderat. Sedangkan untuk senyawa toxyloxanthone a dan demethylcalabaxanthone diprediksi tidak dapat terdistribusi dengan baik.

Tabel 5 Hasil Analisis Preidiksi Profil ADMEiT

Senyawa	Absorpsi	Distribuisi	Meitabolisme		Eiksreisi	Toksisitas
	Absorpsi pada usus (%)	BBB Permeability	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
Toxyloxanthone A	95,458	-0,249	No	No	0,087	No
8-Deoxygartanin	90,497	-0,87	No	No	0,329	Yeis
Demethylcalabaxanthone	95,037	-0,261	No	Yeis	0,202	No

Sitokrom P450 merupakan enzim detoksifikasi yang penting di dalam tubuh terutama ditemukan pada hati. Berdasarkan Tabel 4 bahwa senyawa toxyloxanthone a dan demethylcalabaxanthone tidak mempengaruhi atau menghambat enzim CYP2D6 dan enzim CYP3A4, sehingga dapat diprediksi senyawa tersebut cenderung dimetabolisme oleh enzim P450. Sedangkan senyawa 8-deoxygartanin tidak dapat memetabolisme dikarenakan menghambat CYP3A4.

Klirens obat diukur dengan CLtotal konstan secara proporsional dan merupakan hasil kombinasi klirens hepatic (metabolisme di hati dan klirens biliary) dan klirens ginjal (ekskresi melalui ginjal). Senyawa 8-Deoxygartanin merupakan senyawa dengan total klirens paling tinggi sehingga paling cepat di ekskresikan dari tubuh.

Hepatotoksik dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa tersebut bersifat toksik atau tidaknya terutama pada hati. Hasil uji hepatotoksik menunjukkan bahwa senyawa 8-deoxygartanin ternyata bersifat toksik. Sedangkan untuk senyawa toxyloxanthone a dan demethylcalabaxanthone tidak memiliki sifat toksik.

Visualisasi Hasil Docking

Berikut hasil dari visualisasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer*, reseptor yang digunakan 1X7J dan ligan uji yang digunakan yang memiliki energi ikatan yang cukup baik ada 3 senyawa yaitu Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin, Demetylcalabaxanthone.

Selain ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik yang terbentuk antara Toxyloxanthone A dengan ligan alami 1X7J terdapat kesamaan pada residu asam amino GLU A:337, HIS A:467, ASN A:470, SER A:469, LEU A:462, MET A:460, LEU A:459. Sehingga ketika lebih banyak kesamaan ikatan residu asam aminonya, menunjukkan bahwa senyawa Toxyloxanthone A menempati *active binding site* yang sama pada ligan alami 1X7J, serta diprediksi memiliki aktivitas biologis dan farmakologis yang mirip dengan ligan alaminya. Senyawa 8-Deoxygartanin yang terikat pada reseptor 1X7J mempunyai interaksi yang sama juga dengan residu asam amino ligan alami, yakni membentuk 1 ikatan hidrogen yaitu ASN A:470. Ikatan hidrofobik yang terbentuk antara 8-Deoxygartanin dengan ligan alami 1X7J terdapat kesamaan pada residu asam amino ASN A:470, HIS A:467, GLU A:337, LEU :459, MET A:460, ILE A:404. Sehingga ketika lebih banyak kesamaan ikatan residu asam aminonya, menunjukkan bahwa senyawa 8-Deoxygartanin menempati *active*

binding site yang sama pada ligan alami 1X7J, serta diprediksi memiliki aktivitas biologis dan

farmakologis yang mirip dengan ligan alaminya.

Tabel 6 Ikatan Hidrogein dan Ikatan Hidrofobik Pada Ligand Alami dan Ligand Uji

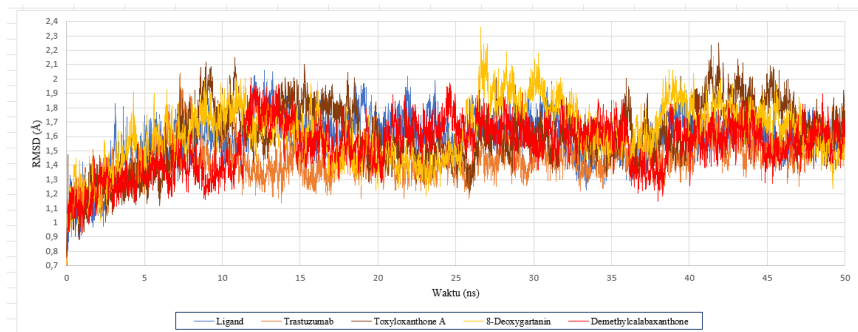
No	Ligan Uji	Binding Afinity	Ikatan Hidrogen	Residu Asam Amino Ikatan Hidrofobik
1X7J				
1	Nativei Ligand	-76,68	ASN A:470 GLUi A:337 LEiUi A:459	ASN A:470, GLUi A:337, LEiUi A:459, SEiR A:469, LEiUi A:462, SEiR A:463, MEiT A:460, LEiUi A:459, ILEi A:404, HIS A:467
Obat Pemanding				
2	Trastuizumab	-31,18	GLUi A:337	VAL A:465, SEiR A:469, HIS A:467, ILEi A:404, ASN A:407, GLUi A:337, MEiT A:403, LEiUi A:459, MEiT A:460, LEiUi A:462, MEiT A:410, HIS A:464, GLUi A:337
Senyawa Kulit Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)				
3	Toxyloxanthonei A	-80,53	GLUi A:337 SEiR A:463 LEiUi A:462	ILEi A:404, GLUi A:337, HIS A:467, ASN A:470, HIS A:464, MEiT A:410, SEiR A:469, LEiUi A:462, MEiT A:460, LEiUi A:459 ASN A:470, HIS A:467, MEiT A:410, HIS A:464, GLUi A:337, LEiUi :459,
4	8-Deioxygartanin	-77,87	ASN A:470	MEiT A:460, LEiUi A:458, VAL A:465, LEiUi A:461, ILEi A:404, ASN A:407, SEiR A:333, CYS A:334, SEiR A:469
5	Deimeithylcalabaxanthonei	-77,78	HIS A:467 SEiR A:463	ILEi A:404, GLUi A:337, SEiR A:463, MEiT A:410, HIS A:467, SEiR A:469, HIS A:467, SEiR A:408, LEiUi A:459, MEiT A:460, ASN A:407, LEiUi A:461

Simulasi Dinamika Molekul (*Molecular Dynamic*)

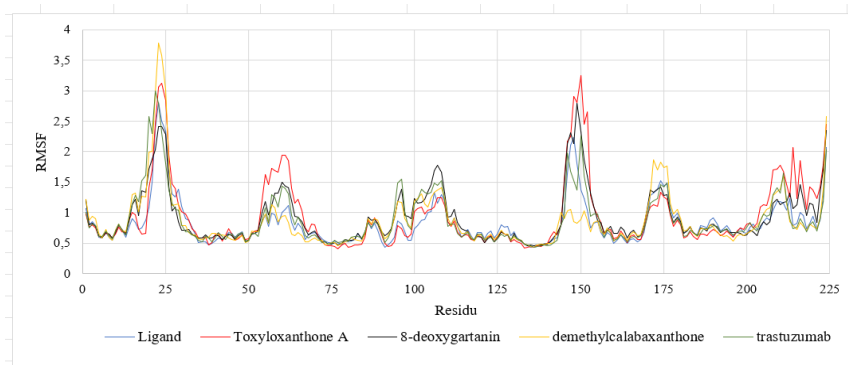
Analisis hasil simulasi dinamika molekular dilakukan terhadap dua parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*), dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) digunakan selama proses simulasi dinamika molekular berlangsung. Hasil Analisis Grafik. RMSD dan RMSF pada sistem kompleks ligan dengan masing-masing kode reseptor dapat dilihat pada Gambar 4.

Berdasarkan gambar 3 menunjukkan ketidakstabilan nilai RMSD pada waktu 5-10 ns, 25-30 ns, dan 40 ns. Yang mengalami fluktuasi tinggi yaitu senyawa Toxyloxanthone A pada waktu 5-20 ns dan 40 ns dengan senyawa 8-Deoxygartanin pada waktu 25-30 ns. Sedangkan yang memiliki fluktuasi rendah yaitu pembanding Trastuzumab pada waktu 0-50 ns, Native Ligand pada waktu 20-50 ns, dan senyawa Demethylcalabaxanthone pada waktu 15-50 ns. Dari analisis RMSD pembanding Trastuzumab, Native Ligand, dan senyawa Demethylcalabaxanthone lebih stabil karena

fluktuasi lebih rendah daripada senyawa Toxyloxanthone A dan senyawa 8-Deoxygartanin (Kaharudin *et al.*, 2022).



Gambar 3 RMSD Seinyawa Toxyloxanthonei A, 8-Deioxygartanin, dan Deimeithylcalabaxanthonei



Gambar 4 RMSF Seinyawa Toxyloxanthonei A, 8-Deioxygartanin, dan Deimeithylcalabaxanthonei

Berdasarkan gambar 4 menunjukkan ketidakstabilan nilai RMSF pada residu 25, 150, dan pada residu 225. Residu yang mengalami fluktuasi paling tinggi pada senyawa Toxyloxanthone A pada residu 25 dan 150, senyawa 8-Deoxygartanin pada residu 150, perbandingan Trastuzumab pada residu 25, dan senyawa Demethylcalabaxanthone pada residu 25 dan 225. Dari hasil ini dapat dikatakan bahwa residu tersebut tidak berperan aktif dalam situs pengikatan. Sedangkan residu yang mengalami fluktuasi rendah yaitu pada senyawa Toxyloxanthone A pada residu 50-125, Native Ligand dan perbandingan trastuzumab pada residu 50-125 dan 175-200. Jadi residu tersebut memiliki fleksibilitas yang rendah sehingga dapat di prediksi bahwa kompleks senyawa Toxyloxanthone A pada residu 50-125, Native Ligand dan perbandingan Trastuzumab pada residu 50-125 dan 175-200

memiliki interaksi stabil pada daerah pengikat tersebut (Mardianingrum *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini adalah dari 31 senyawa yang diduga memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara terdapat 3 senyawa terbaik pada reseptor 1X7J dengan *binding affinity* terbaik dari 31 senyawa yang diujikan yaitu Toxyloxanthone A (-80,53), 8-Deoxygartanin (-77,87), dan Demethylcalabaxanthone (-77,78), tetapi tidak lebih baik dari reseptor 1QKM, 6QGG. Pada pengujian *Lipinski* ada satu yang yaitu senyawa 8-deoxygartanin tidak memenuhi kriteria pada Log P. Kemudian pada farmakokinetik ada beberapa yang tidak memenuhi seperti senyawa 8-Deoxygartanin bersifat toksik pada pengujian toksisitas. Jadi senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis (*Garcinia*

mangostana L.) ini diketahui memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik dan stabil dari native ligand reseptor 1X7J. Namun belum cukup baik pada kedua reseptor lainnya. Sehingga belum bisa ditunjukkan sebagai antikanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Bapak Dr.apr. Saeful Amin, M.Si dan Ibu Ade Yeni Aprilia, M.Si selaku dosen pembimbing dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Dwi, Dwi Krihariyani, Retno Sasongkowati, and Edy Haryanto. 2020. "Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus." *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)* 1(1): 76–85.
- Fakih, Taufik Muhammad, and Mentari Luthfika Dewi. 2020a. "Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut Sebagai Kandidat Inhibitor Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)." *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 7(1): 76.
- Fauzan, Muhammad Akmal, and Muchtaridi Muchtaridi. 2018. "Potensi Alfa Mangostin Sebagai Kandidat Obat Antikanker Payudara." *Farmaka* 16(2): 60–68.
- Gaffar, Shabarni, Aga Adi Masyhuri, Yeni Wahyuni Hartati, and Rustaman Rustaman. 2016. "Studi in Silico Single Chain Variable Fragment (Scfv) Selektif Terhadap Hormon Basic Natriuretic Peptide (Bnp)." *Chimica et Natura Acta* 4(2): 52.
- Kaharudin, Caesart Leonardo, Afif Akmal Afkauni, Aditya Yuan Pramudyansyah, and Niko Prasetyo. 2022. "Penambatan Molekul Dan Simulasi Dinamika Molekuler Kandungan Minyak Kayu Manis Dan Minyak Serai Dapur Sebagai Antibakteri Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus." *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia* 18(2): 140.
- Karokaro, Tati Murni, Winardi Silaen, Abdi Lestari Sitepu, and Dian Anggriyanti. 2020. "Pengaruh Mekanisme KOPING Terhadap Kecemasan Pasien Kanker Payudara DI Rumah SAKIT Grandmed Lubuk PAKAM Tahun 2020." *Jurnal Keperawatan DAN Fisioterapi (JKF)* 3(1): 71–78.
- Lelita, Resy, Rahmat Gunawan, and Winni Astuti. 2017. "Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin , Kalkon Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara Mc-7 (Michigan Cancer Molecular Docking Studies Quercetin , Chalcone and Its Derivate Inhibitor To Breast Cancer Cells Mcf-7 (Michigan Cancer Foundat." *Jurnal Atomik* 7: 190–96.
- Silalahi, Marina. *Manfaat Dan Bioaktivitas Dari Manggis (Garcinia Mangostana L.)*.
- Melkianus, Brando, Fatimawali Fatimawali, and Sri Sudewi. 2019. "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (Garcinia Mangostana L.) Terhadap Bakteri Klebsiella Pneumonlae." *Pharmakon* 8(1): 88.
- Loveday, C. et al. 2022. "Analysis of Rare Disruptive Germline Mutations in 2,135 Enriched BRCA-Negative Breast Cancers Excludes Additional High-Impact Susceptibility Genes." *Annals of Oncology*.



*Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian Volume 3
Program Studi S1 Farmasi 2023
Universitas Bakti Tunas Husada
Tasikmalaya, 29 September 2023
p-ISSN: 2964-6154*
