

## ***Molecular Docking* Senyawa Umbeliferon Terhadap RE- $\alpha$ Sebagai Kandidat Antikanker Payudara**

Jonathan Cavin Ezra Sinaga\*

*Progam Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia*

\*Corresponding author: jonathansinaga1569@gmail.com

**Abstrak.** Kanker payudara merupakan penyakit yang menyerang jaringan pada payudara yang disebabkan salah satunya karena adanya ekspresi berlebihan dari protein RE- $\alpha$ . Umbeliferon atau 7-hidroksikumarin dengan rumus molekul (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) merupakan senyawa turunan kumarin yang sangat banyak terdapat di alam. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme penambatan molekul dari senyawa umbeliferon pada RE- $\alpha$  secara *in silico* dengan *molecular docking*. Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan yaitu preparasi reseptor, uji *Lipinski's Rule of Five*, dan *docking* antara senyawa umbeliferon dengan protein RE- $\alpha$ . Penelitian ini menggunakan kontrol yaitu obat tamoksifen. Hasil *Molecular docking* berupa nilai *binding affinity* dari senyawa umbeliferon dengan protein RE- $\alpha$  yaitu sebesar -6.6 kkal/mol, sedangkan *binding affinity* dari kontrol dan *native ligand* yaitu -13.4 kkal/mol dan -8.4 kkal/mol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa umbeliferon dapat berinteraksi dengan RE- $\alpha$ , tetapi tidak lebih berpotensi dibanding obat tamoksifen

**Kata Kunci:** *Umbeliferon; Kanker Payudara; RE- $\alpha$ ; Molecular Docking*

**Abstract.** Breast cancer is a disease that attacks breast tissue, one of which is caused by excessive expression of the RE- $\alpha$  protein. Umbeliferon or 7-hydroxycoumarin with the molecular formula (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) is a coumarin derivative compound that is widely found in nature. The aim of this research is to determine the molecular docking mechanism of the umbeliferon compound on RE- $\alpha$  *in silico* using molecular docking. This research was carried out in several stages, namely receptor preparation, Lipinski's Rule of Five test, and docking between the umbeliferon compound and the RE- $\alpha$  protein. This study used a control, namely the drug tamoxifen. The results of molecular docking are the binding affinity value of the umbeliferon compound with the RE- $\alpha$  protein, which is -6.6 kcal/mol, while the binding affinity of the control and native ligand is -13.4 kcal/mol and -8.4 kcal/mol. The research results show that the umbeliferon compound can interact with RE- $\alpha$ , but is no less potent than the drug tamoxifen.

**Keywords:** *Umbeliferon; Breast Cancer; RE- $\alpha$ ; Molecular Docking*

### **PENDAHULUAN**

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian. *World Health Organization* menyatakan bahwa kanker berada pada posisi kedua sebagai penyakit yang menyebabkan kematian di dunia. Data oleh *Global Burden of Cancer*, pada tahun 2020 tercatat ada 19.292.789 kasus kanker, dan ada 9.958.133 kasus kematian yang disebabkan oleh kanker di seluruh dunia. Menurut data IARD (2019), di Indonesia kanker payudara menempati peringkat kedua setelah kanker serviks sebagai penyebab kematian yang disebabkan karena kanker dan merupakan penyakit yang paling sering dialami oleh kaum wanita. Kanker payudara merupakan penyakit yang menyerang bagian kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak maupun jaringan ikat pada payudara (Sari & Gumayesty, 2016). Faktor yang berperan pada kasus kanker payudara salah satunya adalah ekspresi dari reseptor estrogen- $\alpha$  atau RE- $\alpha$  (Sabandar *et al.*, 2023). RE- $\alpha$  berperan sangat penting dalam perkembangan kanker payudara, dengan bekerja sebagai *ligand-inducible transcription factor*, dan dapat digunakan dalam menentukan pertumbuhan serta diferensiasi sel kanker payudara (Anggorowati, 2013). Oleh sebab itu, RE- $\alpha$  dijadikan fokus penelitian dalam mengobati kanker payudara (Sabandar *et al.*, 2023).

Obat tamoksifen merupakan obat kanker payudara yang bekerja sebagai antagonis RE- $\alpha$  dan merupakan *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs). Pemakaian obat tamoksifen secara berlebihan dapat menimbulkan efek samping bagi tubuh, antara lain *stroke*, katarak, dan pengumpulan darah (Senkus *et al.*, 2015). Hal ini membuat pengembangan obat-obat baru terus dikembangkan dari produk alam (Mardianingrum *et al.*, 2015).

Umbeliferon atau 7-hidroksikumarin merupakan senyawa turunan kumarin yang sudah terbukti

memiliki aktivitas dalam menghambat sel kanker (Kimura & Sumiyoshi, 2015). Salah satu tanaman yang mengandung senyawa umbeliferon yaitu tanaman *Morus macroua* Miq. (Ermayanti & Hastuti, 2009). Tanaman *Morus macroua* adalah tumbuhan asli dari Sumatera Barat, yang biasa disebut masyarakat sebagai tanaman Andalas.

Pengembangan senyawa aktif umbeliferon dari tanaman andalas sebagai kandidat obat antikanker payudara dilakukan dengan metode *in silico* yaitu dengan *molecular docking*. Melalui *molecular docking*, senyawa umbeliferon akan dilihat interaksinya dengan RE- $\alpha$ . Apabila terjadi pengikatan kompleks dengan RE-  $\alpha$ , maka dapat dilakukan pengujian lebih lanjut untuk mengetahui keamanan agar bisa dikembangkan sebagai antikanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi umbeliferon dengan RE-  $\alpha$  (kode PDB: 2IOG) sebagai kandidat antikanker payudara melalui *molecular docking*.

## METODE PENELITIAN

### A. Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur dari RE-  $\alpha$  (Kode PDB: 2IOG), ligan uji yaitu senyawa umbeliferon dan ligan pembanding yaitu senyawa tamoksifen yang diperoleh dari situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Alat yang digunakan dalam penelitian ini Laptop ASUS dengan spesifikasi RAM 4 GB dengan prosesor Intel  $\text{\textcircled{R}}$  core  $\text{\textsuperscript{TM}}$ , system operasi Microsoft Windows 11, koneksi internet, perangkat lunak *Biovia Discovery Studio*, PyRx, dan PyMol.

### B. Preparasi RE- $\alpha$

RE-  $\alpha$  dilakukan preparasi menggunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio*. Preparasi reseptor dilakukan untuk menghilangkan ikatan antara air dan *native ligand* yang terikat dengan reseptor. Preparasi reseptor dilakukan dengan cara *Scripts*  $\rightarrow$  *Selection*  $\rightarrow$  *Select Water Molecule*. Dilakukan pemisahan reseptor dan ligan dengan cara *Scripts*  $\rightarrow$  *Selection*  $\rightarrow$  *Select Ligand*. Disimpan hasil pemisahan tersebut dengan format .pdb yang selanjutnya akan digunakan untuk *molecular docking*.

### C. Pengamatan Kandidat Obat

Pengamatan kandidat obat dilakukan pada ligan uji yaitu senyawa umbeliferon, dengan memperhatikan aturan obat dari *Lipinski's Rule of Five* diantaranya berat molekul, donor ikatan hidrogen, *refractory* molar, akseptor ikatan hidrogen. Uji *Lipinski's Rule of Five* menggunakan *website* [http://www.scfbio-iitd.res.in/perangkat\\_lunak/drugdesign/lipinski.jsp](http://www.scfbio-iitd.res.in/perangkat_lunak/drugdesign/lipinski.jsp)

### D. Molecular Docking Senyawa Uji

*Molecular docking* antara ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan PyRx berbasis Autodock Vina. Reseptor yang telah dipreparasi ditambahkan dengan cara *Add Macromolecule*  $\rightarrow$  *File Reseptor*. Selanjutnya ligan ditambahkan dengan cara *Open Babel*  $\rightarrow$  *Insert New Item*  $\rightarrow$  *file ligan*  $\rightarrow$  *Minimize selected*  $\rightarrow$  *Convert selected to autodock ligand (pdbqt)*. Memulai proses penambatan molekul (*molecular docking*) dengan memilih "Run Vina" kemudian ligan dan reseptor akan berinteraksi.

### E. Visualisasi Hasil Docking

Hasil *molecular docking* divisualisasi menggunakan perangkat lunak PyMol untuk visualisasi 3 dimensi. Untuk melihat ikatan antara ligan dan residu asam amino pada reseptor digunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Pengamatan Kandidat Obat

Dalam penelitian ini, untuk melihat apakah senyawa umbeliferon dapat dijadikan sebagai kandidat obat yang dapat dikembangkan, maka haru mengikuti kriteria obat dari *Lipinski's Rule of Five* yang dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski

Ligand	Berat molekul ( $<500$ g/mol)	Log P ( $<5$ )	H-bond donor ( $<5$ )	H-bond acceptor ( $<10$ )	Molar <i>refractivity</i> (40-130)
Umbeliferon ( $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$ )	162	1,32	1	3	42,776

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa umbeliferon memenuhi semua kriteria dari *Lipinski's Rule of Five*, yang menunjukkan potensinya sebagai kandidat obat untuk antikanker payudara. Berat molekul senyawa berhubungan dengan kemampuan obat untuk terdistribusi dalam tubuh melalui membran biologis melalui difusi. Senyawa dengan berat molekul lebih dari 500 g/mol cenderung lebih sulit menembus membran biologis, sehingga memperlambat proses absorpsi. Sebaliknya, senyawa dengan berat molekul di bawah 500 g/mol lebih mudah melewati membran biologis dan dapat diserap lebih cepat (Adriani, 2018).

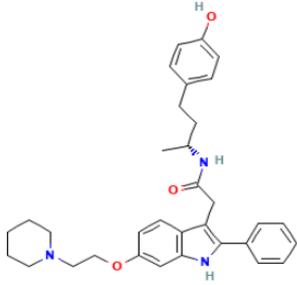
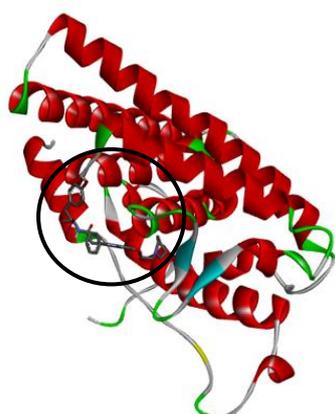
Nilai log P berkaitan dengan lipofilisitas atau hidrofobisitas suatu senyawa. Log P yang sangat rendah atau negatif dapat menghambat senyawa dalam menembus lapisan lipid bilayer, sehingga senyawa lebih mudah berinteraksi dengan air (Mardianingrum *et al.*, 2021). Sebaliknya, nilai log P yang terlalu tinggi membuat senyawa lebih hidrofobik, yang dapat mengurangi selektivitas terhadap reseptor dan meningkatkan toksisitasnya (Naufa *et al.*, 2021). Berdasarkan data di Tabel 2, nilai log P dari senyawa umbeliferon berada pada kisaran optimal, menunjukkan kemampuannya untuk melewati membran *lipid bilayer*. Aktivitas biologis suatu senyawa dalam tubuh juga terkait dengan jumlah ikatan hidrogen pada akseptor dan donor. Semakin tinggi jumlah ikatan donor dan akseptor, semakin besar energi yang dibutuhkan untuk absorpsi (Syahputra *et al.*, 2014).

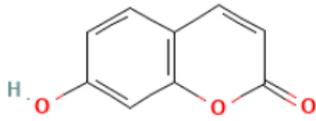
*Refractory molar* menunjukkan tingkat polaritas suatu senyawa obat (Amin *et al.*, 2024), di mana senyawa non-polar dapat membentuk momentum sehingga tidak dapat berinteraksi dengan reseptor target, sementara sifat polar senyawa membantu pengeluaran produk sisa metabolisme senyawa dari tubuh (Mardianingrum *et al.*, 2021).

## B. Hasil *Molecular Docking* Senyawa Uji

Proses *molecular docking* menghasilkan nilai energi ikatan, yang menunjukkan kestabilan konformasi antara ligan dan reseptor target. Ketika ligan dan reseptor berinteraksi, mereka cenderung mencapai kondisi energi terendah (negatif), yang menandakan stabilitas molekul yang lebih tinggi. Semakin rendah energi ikatan (*binding affinity*) antara ligan dan reseptor, semakin stabil interaksinya (Kinasih *et al.*, 2023). Nilai *binding affinity* berperan penting dalam menilai kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor (Naufa *et al.*, 2022). Dalam penelitian ini, hasil *molecular docking* senyawa umbeliferon dibandingkan senyawa pembanding, yaitu tamoksifen.

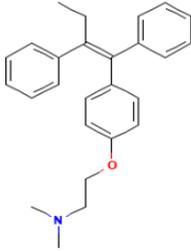
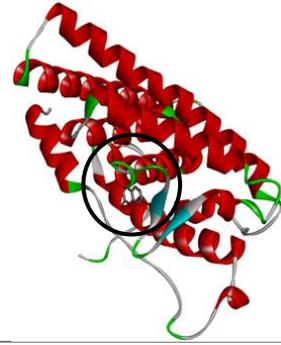
**Tabel 2.** Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Ligan	<i>Binding Affinity</i>	Hasil Penambatan Molekul
 <p>N-[(1r)-3-Hydroxyphenyl]-1-Methylpropyl]-2-[2-Phenyl-6-(2-Piperidin-1-Ylethoxy)-1H-Indol-3-Yl]Acetamide</p>	-8.4 kkal/mol	



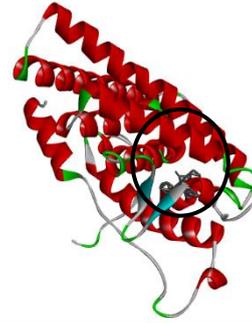
-6.6 kkal/mol

Umbeliferon

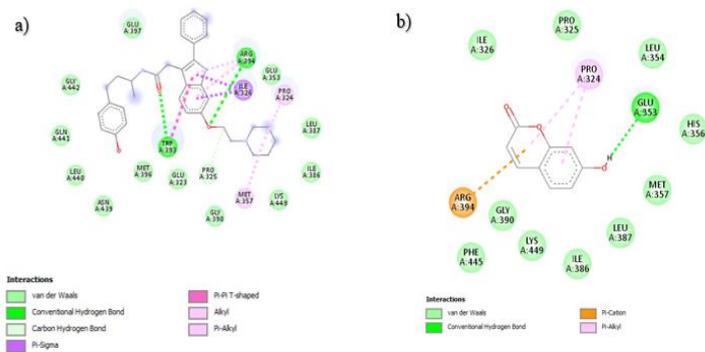


-13.4 kkal/mol

Tamoksifen



Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Tabel 2, diperoleh nilai *binding affinity* dari masing-masing ligan yang digunakan dalam proses penambatan molekul. *Native ligand* mendapatkan hasil *binding affinity* sebesar -8.4 kkal/mol. Senyawa umbeliferon mendapatkan hasil *binding affinity* sebesar -6.6 kkal/mol. Obat tamoksifen sebagai kontrol mendapatkan hasil *binding affinity* sebesar -13.4 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa umbeliferon memiliki hasil lebih rendah daripada kontrol perbandingan yang digunakan. Sehingga senyawa umbeliferon tidak lebih berpotensi dibanding obat tamoksifen.



**Gambar 1.** a) Residu asam amino *native ligand*; b) Residu asam amino umbeliferon

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Gambar 1, dapat dilihat bahwa ikatan residu asam amino *native ligand* dan ligan uji yaitu umbeliferon memiliki kemiripan. Residu asam amino dari *native ligand* yang berikatan pada RE- $\alpha$  yaitu Glu-A:397, Gly-A:442, Gln-A:441, Leu-A:440, Asn-A:439, Met-A:396, Glu-A:323, Pro-A:325, Gly-A:390, Met-A:357, Lys-A:449, Ile-A:386, Leu-A:387, Pro-A:324, Glu-A:353, Ile-A:326, Arg-A:394, Trp-A:393. Sedangkan residu asam amino dari umbeliferon yang berikatan dengan RE- $\alpha$  yaitu Ile-A:326, Pro-A:325, Pro-A:324, Leu-A:354, Glu-A:353, His-A:356, Met-A:357, Leu-A:387, Ile-A:386, Lys-A:449, Gly-A:390, Phe-A:445, Arg-A:394.

**Tabel 2. Kemiripan Residu Asam Amino**

Ligan	Jumlah Residu Asam Amino Terikat	Residu Asam Amino yang Sama
<i>Native ligand</i>	18	Ile-A:326, Pro-A:324, Arg-A:394, Glu-A:353,
Umbeliferon	13	Pro-A:325, Pro-A:325, Gly-A:390, Met-A:357, Lys-A:449, Ile-A:386, Leu-A:387,

Hasil interaksi antara ligan dan reseptor diperoleh senyawa umbeliferon memiliki kemiripan pengikatan residu asam aminol dengan *native ligand*. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa umbeliferon mampu menghambat aktivitas protein target dan berpotensi memiliki aktivitas yang sama dengan *native ligand*.

## KESIMPULAN

Senyawa umbeliferon dapat berikatan dengan asam-asam amino pada reseptor estrogen alfa (RE- $\alpha$ ), namun berbeda signifikan dengan *native ligand* dan tamoksifen.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adriani. (2018). Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia Amara* Blanco) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*. 1(1), 6–11.
- Amin, S., Rianty, A. D., & Hidayat, T. (2024). STUDI IN SILICO SENYAWA YANG TERKANDUNG DALAM TANAMAN ARTEMISIN (*Artemisia annua* L.) SEBAGAI ANTI SARS -COV2. 1(1): 1-24.
- Anggorowati, L. 2013. Faktor Resiko Kanker Payudara Wanita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat. Universitas Negeri Semarang*. 8(2): 121-126.
- Ermayanti, T. M., & Hastuti, D. (2009). Pertumbuhan dan Variasi Jumlah Kromosom Akar Rambut *Morus macroura* Miq. Hasil Transformasi dengan Beberapa Galur *Agrobacterium*. 14(2): 94-104.
- Kimura Y, Sumiyoshi M. (2015). Antitumor and antimetastatic actions of dihydroxycoumarins (esculetin or fraxetin) through the inhibition of M2 macrophage differentiation in tumor-associated macrophages and/or G1 arrest in tumor cells. *Eur J Pharmacol*. 746, 115–25.
- Kinasih, A. A. W., Ahwan, Qonitah, F. (2023). ANALISIS IN SILICO INTERAKSI SENYAWA KURKUMINOID TERHADAP ENZIM MAIN PROTEASE 6LU7 DARI SARS-COV-2. *Duta Pharma Journal*. 3(1), 1-7.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A., & Ruswanto, R. (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.
- Naufa, F., Mutiah, R., & Indrawijaya, Y. Y. A. (2022). Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (GLZG) dan Main Protease (5R7Y). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*. 10(1), 548-596.
- Sabandar, H. W. P., Purnomo, H., & Arifin, I. (2023). MOLECULAR DOCKING SENYAWA JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA. 1(2): 19-27.
- Sari, D. P., & Gumayesty, Y. (2016). FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN KANKER PAYUDARA DI POLIKLINIK ONKOLOGI RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU. *AL-TAMINI KESMAS*. 5(2): 84-92.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S. & Cardoso, F. (2015), 'Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up', *Annals of Oncology*, 26, 8-26.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 10(1), 55–67.