



## Studi *In Silico* Senyawa Methyl 4-hydroxycinnamate Sebagai Aktivator P53 pada Kanker Serviks Melalui Pendekatan Molecular Docking

Putri Nabila Thalib<sup>1\*</sup>, Akram La Kilo<sup>1</sup>, Weny J. A Musa<sup>1</sup>, Yuszda K. Salimi<sup>1</sup>, La Alio<sup>1</sup>, La Ode Aman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo 96554, Indonesia

\*Corresponding author: [putrinalib01@gmail.com](mailto:putrinalib01@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.34312/je.v21i1.38773>

### Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu kanker dengan angka kematian tinggi pada Perempuan, terutama yang berikatan dengan infeksi HPV yang menyebabkan inaktivasi p53. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi methyl 4-hydroxycinnamate sebagai aktivator p53 pada kanker serviks melalui pendekatan *In Silico* menggunakan molecular docking. Ligan uji dan protein p53 (PDB ID: 4HJE) dipreparasi sebelum simulasi docking dilakukan. Hasil menunjukkan bahwa methyl 4-hydroxycinnamate memiliki nilai binding affinity sebesar -5,3 Kcal/mol, sama dengan ligan standar eprenetapopt. Interaksi yang terbentuk melibatkan residu His:233, Arg:202, Ser:96 dan Glu:221 melalui ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon. Hasil ini menunjukkan bahwa methyl 4-hydroxycinnamate berpotensi sebagai kandidat aktivator p53 karena mampu berikatan stabil dengan protein target.

**Kata kunci:** Kanker serviks; Protein p53; Daun sirsak; Molecular docking; *In Silico*

### Abstract

*Cervical cancer is one of the cancers with a high mortality rate in women, especially those tied to HPV infection which causes p53 inactivation. This study aims to evaluate the potential of methyl 4-hydroxycinnamate as a p53 activator in cervical cancer through an In Silico approach using molecular docking. The test ligand and p53 protein (PDB ID: 4HJE) were prepared before the docking simulation was performed. The results showed that methyl 4-hydroxycinnamate had a binding affinity value of -5.3 Kcal/mol, the same as the standard ligand of eprenetapopt. The interactions formed involve residues His:233, Arg:202, Ser:96 and Glu:221 through conventional hydrogen bonds and carbon hydrogen bonds. These results suggest that methyl 4-hydroxycinnamate has the potential to be a candidate for p53 activator because it is able to bind steadily to the target protein.*

**Keywords:** Cervical cancer; p53 protein; Soursop leaves; Molecular docking; *In Silico*

### The format cites this article in APA style:

Thalib, P. N., La Kilo, A., Musa, W. J. A., Salimi, Y. K., Alio, L., & Aman, L. O. (2026). Studi *In Silico* Senyawa Methyl 4-hydroxycinnamate Sebagai Aktivator P53 pada Kanker Serviks Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Entropi*, 21(1), 58-64. <https://doi.org/10.34312/je.v21i1.38773>

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan angka kematian yang tinggi secara global. Menurut laporan Global Cance Observatory pada tahun 2022, Indonesia mencatat 408.661 kasus baru

dengan 242.099 kematian yang menunjukkan bahwa lebih dari separuh kasus berujung fatal. Salah satu jenis kanker yang paling sering terjadi pada Wanita adalah kanker serviks yang umumnya disebabkan oleh infeksi Human Papilloma Virus (HPV). Protein onkogenik

HPV, khususnya E6 berperan dalam mendegradasi protein p53 sehingga mengganggu fungsi kontrol siklus sel dan apoptosis (Konstantopoulos et al., 2024). Kanker ini menyerang jaringan epitel pada leher rahim, yang ditandai oleh peningkatan proliferasi sel serta perubahan morfologi sel epitel hingga menyebabkan hilangnya fungsi normal sel (Asrina Asrina et al., 2025).

Protein p53 dikenal sebagai “guardian of the genome” karena perannya dalam menjaga stabilitas genom melalui regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan induksi apoptosis. Inaktivasi p53 oleh Human Papilloma Virus (HPV) menyebabkan sel abnormal tetap bertahan dan berkembang menjadi kanker. Oleh karena itu, aktivasi kembali protein p53 menjadi target terapi yang penting dalam pengobatan kanker serviks (Zhang et al., 2024).

Senyawa methyl 4-hydroxycinnamate merupakan salah satu senyawa fenolik yang dapat ditemukan pada daun sirsak (*Annona muricata* L.), tanaman yang dikenal luas memiliki aktivitas farmakologis dan digunakan dalam pengobatan tradisional. Kajian fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mengandung berbagai metabolit sekunder yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan sitotoksik, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai sumber senyawa antikanker (Rahman et al., 2017).

Daun sirsak mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan acetogenin yang berperan sebagai bioaktif utama dan memiliki potensi sebagai agen antikanker (Abdallah et al., 2024). Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki efek sitotoksik pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker serviks.

Senyawa fenolik diketahui dapat mempengaruhi proliferasi sel, mengatur stress oksidatif, serta memodulasi jalur apoptosis. Pada kanker serviks, gangguan pada fungsi p53 akibat protein onkogenik HPV menjadi salah satu mekanisme utama terjadinya transformasi sel, sehingga aktivasi p53

merupakan target terapeutik yang relevan (Jahoor Alam, 2021).

Dalam Upaya menemukan terapi antikanker yang aman, efektif, serta berasal dari bahan alam, penelitian modern semakin banyak memanfaatkan kimia komputasi. Salah satu pendekatan yang berkembang saat ini adalah studi *In Silico*, yang memungkinkan analisis interaksi antara senyawa alami dan protein target kanker secara virtual (Ayu Winih Kinasih et al., 2023). Pendekatan *In Silico* menggunakan molecular docking menjadi metode yang efektif untuk memprediksi interaksi antara senyawa dan protein target secara tepat dan efisien. Melalui metode ini, dapat diketahui kekuatan interaksi (binding affinity), ikatan posisi (binding site), serta jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor (Danao et al., 2023). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa methyl 4-hydroxycinnamate sebagai activator protein p53 pada kanker serviks

## **METODE PENELITIAN**

### **Jenis Penelitian**

Penelitian menggunakan pendekatan *In Silico* dengan metode molecular docking untuk interaksi antara senyawa methyl 4-hydroxycinnamate dan protein p53 (PDB ID: 4HJE). Metode ini meliputi pengumpulan data senyawa, persiapan struktur molekul, simulasi docking dan analisis hasil menggunakan perangkat lunak.

### **Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Komputasi Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Gorontalo, penelitian ini dilaksanakan selama 3 bulan.

### **Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat keras Asus Vivabook X415MA\_A416MA dengan Prosesor Intel® Celeron® N4020 CPU @ 1.10 GHz (2 CPUs), ~1.1 GHz RAM 8 GB dan dijalankan dengan sistem operasi 64-bit. Perangkat Lunak yang digunakan yaitu, Chem 3D professional 15.0,

Discovery studio 2021, AutoDock Vina, AutoDock Tools, Notepad dan PyMOL. Serta web server yang digunakan untuk penelitian ini yaitu KNApSAcK, Protein Data Bank, dan PubChem.

### Bahan

Bahan yang digunakan yaitu senyawa methyl 4-hydroxycinnamate yang diperoleh dan diunduh dari web Pubchem.

### Prosedur

#### Pengunduhan dan Preparasi Struktur Ligan dan Protein

Ligan uji yang digunakan adalah senyawa fenolik methyl 4-hydroxycinnamate yang diperoleh dari web KNApSAcK. Struktur 3D ligan uji diunduh dari web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dengan format .sdf, kemudian dilakukan optimasi geometri ligan menggunakan Chem3D Profesional dengan metode MM2, ligan yang telah dioptimalkan disimpan dalam format .pdb. lebih lanjut dipreparasi pada AutoDock Tools dan disimpan dalam bentuk .pdbqt.

Protein p53 (PDB ID: 4HJE) diunduh pada web Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) dengan format .pdb, kemudian molekul air dan DNA dibersihkan dari protein p53 menggunakan Discovery Studio Client 2021 dan disimpan. Struktur protein selanjutnya dipreparasi menggunakan AutoDock Tools kemudian disimpan dalam format .pdbqt.

#### Penentuan Grid Box

Penentuan grid box pada penelitian ini menggunakan pendekatan blind docking, dimana dengan mengatur ukuran grid yang mencakup seluruh protein. Penentuan grid box dilakukan menggunakan AutoDock Tools. Informasi yang akan diperoleh dari penentuan grid box ini yaitu koordinat pusat center\_x, center\_y, dan center\_z. serta size\_x, size\_y, dan size\_z.

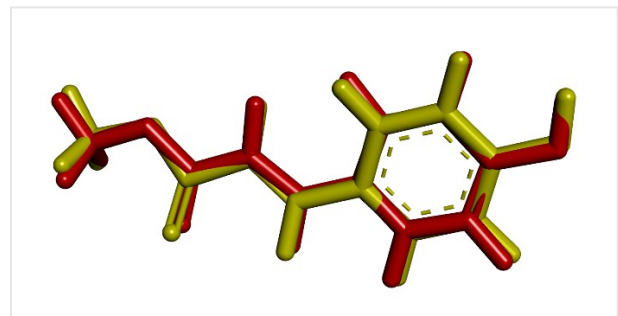
Sebelum melakukan docking pada ligan uji, dilakukan docking pada ligan standar dengan protein menggunakan ukuran grid box yang mencakup seluruh protein tersebut. Hasil

docking yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan Discovery Studio untuk menganalisis binding site dan pose terbaik dari ligan. Selanjutnya pose terbaik dipreparasi Kembali menggunakan AutoDock Tools, dan dilakukan penentuan grid box dengan mengatur ukuran grid pada ligan. Setelah itu dilakukan proses docking Kembali.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Preparasi Ligan dan Protein Target

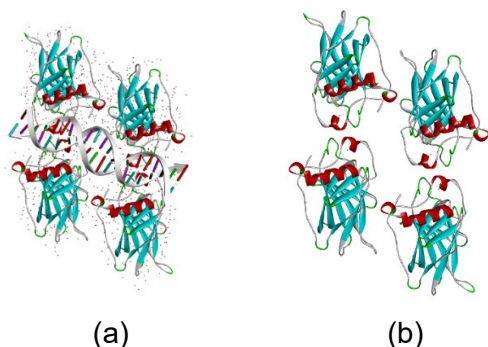
Struktur 3D ligan uji dilakukan optimasi geometri sebelum dilakukan docking untuk mendapatkan struktur molekul paling stabil dengan energi minimum. Proses ini menggunakan metode mekanika kuantum molekul (MM2) yang secara otomatis menyesuaikan koordinat atom hingga mencapai konfigurasi energi terendah (Kolina et al., 2019). Selanjutnya dilakukan penambahan hidrogen, muatan parsial, serta menggabungkan hidrogen non polar.



Gambar 1. Perbandingan struktur sebelum (kuning) dan sesudah (merah) optimasi geometri pada ligan uji methyl 4-hydroxycinnamate.

Ligan standar yang digunakan dalam penelitian ini adalah eprenetapopt yang diunduh dari web PubChem, selanjutnya dilakukan preparasi dengan penambahan muatan parsial, hidrogen, dan hidrogen non-polar menggunakan AutoDock Tools.

Protein p53 yang diunduh dari Protein Data Bank dilakukan penghilangan molekul air dan DNA, penghilangan molekul air dan DNA ini untuk menghindari gangguan pada saat docking (Hakiki et al., 2024).



Gambar 2. (a) Protein p53 (4HJE) sebelum preparasi; (b) Protein p53 (4HJE) sesudah preparasi.

### Penentuan Grid Box

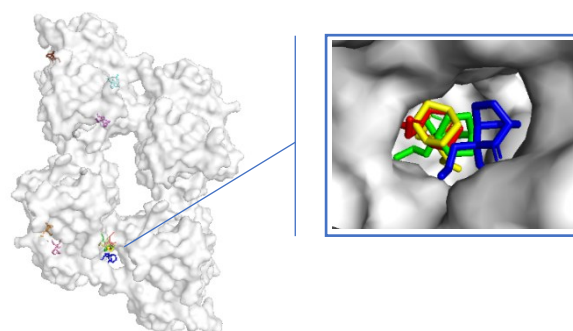
Dalam molecular docking Langkah pertama yang dilakukan yaitu menentukan ukuran grid box melalui metode blind docking, yang tidak terfokus pada situs aktif spesifik melainkan seluruh permukaan protein p53 (Ugurlu et al., 2024). Penentuan grid dengan metode blind docking dilakukan karena protein p53 (4HJE) tidak mempunyai native ligan untuk dijadikan acuan dalam menentukan Lokasi situs aktif. Grid diatur dengan opsi “center on macromolecule” dengan dimensi disesuaikan agar menutupi area protein. Ukuran grid dari protein p53 ini adalah center\_x = -16.285, center\_y = -14.028, dan center\_z = 16.746 dengan size x, y, z masing-masing 126,126, dan 126.

Proses docking ligan standar dengan protein p53 dilakukan menggunakan AutoDock Vina yang dijalankan dengan bantuan Command prompt menggunakan ukuran grid box yang dipusatkan pada seluruh permukaan protein.

Tabel 1. Hasil docking ligan standar eprenetapopt dengan protein p53.

Binding affinity (Kcal/mol)	Pose	RMSD (Å)
-5.3	1	0,000 Å
-5.0	2	2.623 Å
-4.7	3	5.276 Å
-4.5	4	1.663 Å
-4.5	5	20.199 Å
-4.3	6	19.753 Å
-4.2	7	42.276 Å
-4.1	8	55.493 Å
-4.1	9	65.635 Å

Berdasarkan Tabel 2 hasil docking ligan standar dengan protein p53 menghasilkan nilai binding affinity dengan pose yang berbeda-beda. Ligan berikatan pada berbagai Lokasi yang tersebar di seluruh permukaan protein. Beberapa ligan terdapat pada area yang sama, yang mengindikasikan bahwa area tersebut merupakan situs pengikat yang lebih stabil dengan nilai affinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan Lokasi lainnya. Berikut hasil visualisasi ligan dengan protein dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Visualisasi hasil blind docking protein P53

Berdasarkan hasil blind docking, diperoleh koordinat Lokasi pengikatan ligan yang kemudian digunakan sebagai acuan dalam penentuan parameter grid box. Parameter tersebut selanjutnya digunakan pada tahap docking ligan uji secara terarah pada situs pengikatan yang telah teridentifikasi.

### Docking Ligan Uji

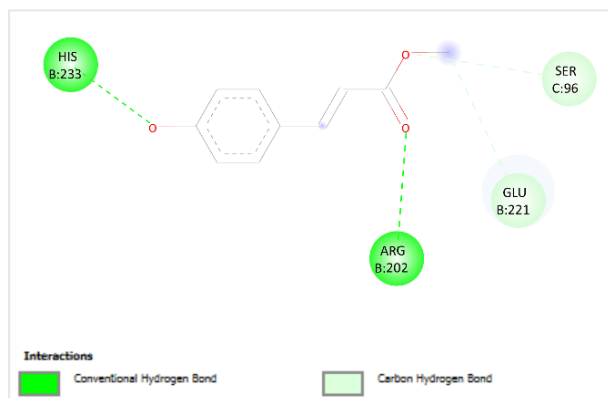
Docking ligan uji menggunakan grid box yang dipusatkan pada ligan, ukuran grid yang digunakan dalam docking ligan uji adalah center\_x = -22.271, center\_y = -37.842, dan center\_z = 12.3 dengan size x, y, z masing-masing 28, 28, dan 26.

Tabel 2. Hasil Docking Ligan Uji dengan Protein p53

Nama Senyawa	Binding Affinity	Residu
Methyl 4-hydroxycinnamate	-5.3	HIS:233 ARG:202 SER:96 GLU:221
Eprenetapopt (ligan standar)	-5.3	ASN:200 THR:231

Hasil molecular docking, diketahui bahwa senyawa methyl 4-hydroxycinnamate memiliki nilai energi ikatan (binding affinity) sebesar -5,3 Kcal/mol yang identik dengan ligan standar eprenetapopt yang juga menunjukkan nilai -5,3 Kcal/mol. Nilai energi ikatan yang negatif menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dan protein berlangsung secara spontan, dimana semakin rendah (lebih negatif) nilai energi ikatan, maka semakin stabil kompleks ligan-protein yang terbentuk (Morris et al., 2009).

Berdasarkan visualisasi 2D interaksi ligan-protein, kedua senyawa menunjukkan pola interaksi yang berbeda-beda. Hasil visualisasi interaksi menunjukkan bahwa senyawa methyl 4-hydroxycinnamate mampu berikatan dengan protein target melalui beberapa interaksi penting, terutama ikatan hidrogen konvensional (conventional hydrogen bond) dan ikatan hidrogen karbon (carbon hydrogen bond).

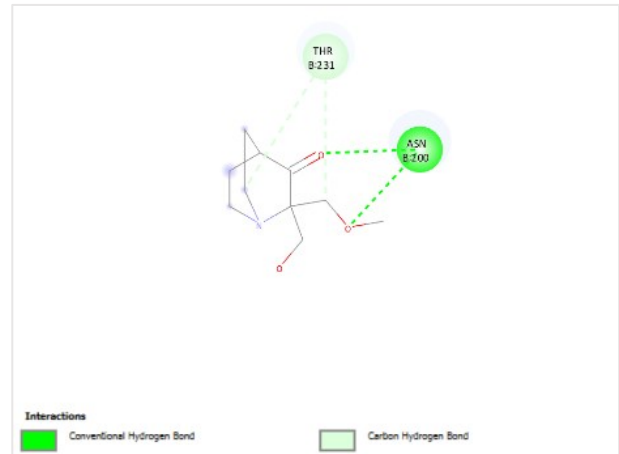


Gambar 4. Interaksi residu asam amino dengan methyl 4-hydroxycinnamate.

Senyawa methyl 4-hydroxycinnamate membentuk interaksi dengan beberapa residu penting yang ditunjukkan oleh garis putus-putus warna hijau yang terbentuk antara lain His:233 dan Arg:202 melalui ikatan hidrogen. Selain itu, terdapat interaksi tambahan berupa carbon hydrogen bond yang ditunjukkan dengan garis berwarna hijau muda yang melibatkan residu Ser:96 dan Glu:221. Meskipun lebih lemah dibandingkan ikatan hidrogen konvensional, interaksi ini tetap

memberikan kontribusi terhadap kestabilan kompleks dengan membantu mempertahankan orientasi ligan didalam binding pocket.

Senyawa eprenetapopt sebagai ligan standar menunjukkan adanya interaksi berupa ikatan hidrogen konvensional (conventional hydrogen bond) dengan residu Asn200, serta interaksi tambahan berupa carbon hydrogen bond.



Gambar 5. Interaksi residu asam amino dengan eprenetapopt (ligan standar).

### Potensi Aktivasi p53

Protein p53 adalah protein penekan tumor yang berperan penting dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan induksi apoptosis. Pada kanker serviks, fungsi protein ini terganggu akibat degradasi oleh protein HPV E6, sehingga kontrol pertumbuhan sel menjadi tidak normal.

Berdasarkan hasil molecular docking, beberapa senyawa metabolit sekunder menunjukkan nilai binding affinity yang lebih rendah (lebih negatif) dibandingkan dengan ligan standar eprenetapopt, yang mengindikasikan interaksi yang lebih kuat dan stabil dengan protein p53. Analisis interaksi juga menunjukkan terbentuknya berbagai jenis ikatan, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan elektrostatis dengan residu penting pada protein (Rusmana, 2009).

Interaksi yang kuat ini menunjukkan potensi senyawa dalam menstabilkan struktur

p53 dan meningkatkan ketahannya terhadap degradasi oleh HPV, sehingga berpotensi mengembalikan fungsi biologisnya sebagai penekan tumor. Suatu senyawa dapat dikategorikan sebagai kandidat activator p53 apabila memiliki nilai binding affinity yang lebih baik dari ligan standar, membentuk interaksi dengan residu kunci, serta menunjukkan pose ikatan yang stabil dan tervalidasi, misalnya melalui nilai RMSD yang memenuhi kriteria kelayakan (Jahoor Alam, 2021).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa metabolit sekunder daun sirsak menunjukkan potensi yang baik dalam berinteraksi dengan protein p53. Beberapa senyawa metabolit sekunder memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah dibandingkan ligan standar, yang menunjukkan interaksi lebih kuat dan stabil. Interaksi didukung berbagai jenis ikatan, terutama ikatan hidrogen, serta interaksi tambahan seperti pi-alkyl, pi-anion dan pi-sigma. Dengan demikian, senyawa-senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat activator p53, terutama jika memenuhi kriteria docking sebagai activator p53.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Negeri Gorontalo atas dukungan fasilitas dan lingkungan akademik sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para dosen pembimbing, serta rekan-rekan yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan dukungan selama proses penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdallah, R. H., Al-Attar, A. Sayed R., Shehata, Y. M., Abdel-Fattah, D. M., Atta, R. M., Fantoukh, O. I., & Mustafa, A. M. (2024). Comprehensive Chemical Profiling And

Mechanistic Insight Into Anticancer Activity Of *Annona Muricata* Leaves Extract. *Pharmaceuticals*, 17(5). <https://doi.org/10.3390/Ph17050614>

Asrina Asrina, Nur Azmi Aliya, Ira Pasira, Nur Magfira, Alya Putri Salsadila, Nurul Fadillah, & Yeti Mareta Undaryati. (2025). Update Terbaru Kanker Seviks Di Indonesia. *Obat: Jurnal Riset Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 3(4), 212–221. <https://doi.org/10.61132/Obat.V3i4.1542>

Ayu Winih Kinasih, A., Qonitah, F., Studi Farmasi, P., Sains, F., & Kesehatan Universitas Sahid Surakarta, Dan. (2023). Analisis *In Silico* Interaksi Senyawa Kurkuminoid Terhadap Enzim Main Protease 6lu7 Dari Sars-Cov-2. *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.47701.Xxx>

Danao, K., Nandurkar, D., Rokde, V., Shivhare, R., & Mahajan, U. (2023). *Molecular Docking: Metamorphosis In Drug Discovery*. <https://doi.org/10.5772/Intechopen.105972>

Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). Studi Molecular Docking Dan Prediksi Admet Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2-A. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>

Jahoor Alam, M. (2021). Molecular Docking Analysis Of P53 With Toll-Like Receptors. *Bioinformation*, 17(9), 784–789. <https://doi.org/10.6026/97320630017784>

Kolina, J., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2019). Mode Ikatan Metabolit Sekunder Di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia Flava* L.) Dengan Nitrat Oksida Sintase. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 45–52. <https://doi.org/10.33751/Jf.V8i1.1171>

Konstantopoulos, G., Leventakou, D., Saltiel, D. R., Zervoudi, E., Logotheti, E., Pettas, S., Karagianni, K., Daiou, A., Hatzistergos, K. E., Dafou, D., Arsenakis, M., Psyri, A., & Kottaridi, C. (2024). Hpv16 E6 Oncogene Contributes To Cancer Immune Evasion By Regulating

- Pd-L1 Expression Through A Mir-143/Hif-1a Pathway. *Viruses*, 16(1). <https://doi.org/10.3390/V16010113>
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software News And Updates Autodock4 And Autodocktools4: Automated Docking With Selective Receptor Flexibility. *Journal Of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/Jcc.21256>
- Rahman, F. A., Haniastuti, T., & Utami, T. W. (2017). Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada *Streptococcus mutans* Atcc 35668. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.22146/Majkedgiind.11325>
- Rusmana, D. (2009). Aspek Onkologi Human Papillomavirus. *Jkm*, 9(1), 95–01.
- Ugurlu, S. Y., Mcdonald, D., Lei, H., Jones, A. M., Li, S., Tong, H. Y., Butler, M. S., & He, S. (2024). Cobdock: An Accurate And Practical Machine Learning-Based Consensus Blind Docking Method. *Journal Of Cheminformatics*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S13321-023-00793-X>
- Zhang, H., Xu, J., Long, Y., Maimaitijiang, A., Su, Z., Li, W., & Li, J. (2024). Unraveling The Guardian: P53's Multifaceted Role In The Dna Damage Response And Tumor Treatment Strategies. In *International Journal Of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 23). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (Mdpi). <https://doi.org/10.3390/Ijms252312928>