

## Studi *Molecular Docking* dan Prediksi *ADME* Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor *HER-2* sebagai Antikanker Payudara

Netty Ino Ischak<sup>1\*</sup>, Weny J.A. Musa<sup>1</sup>, La Ode Aman<sup>1</sup>, La Alio<sup>1</sup>, Akram La Kilo<sup>1</sup>, Sri Deltalia Saleh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kimia, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Prof. Ing. B. J Habibie, Gorontalo, 96554

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan interaksi senyawa uji dari 12 tumbuhan obat tradisional Gorontalo dengan reseptor *HER-2* yang merupakan protein yang terkait dengan sel kanker payudara secara *in silico* melalui *molecular docking*. Hasil validasi situs ikatan dengan menerapkan protokol penambatan ulang (*redocking*) menunjukkan nilai RMSD konformasi ligan standar (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5y]ethoxy}ethanol) menggunakan *Autodock Tools* dengan nilai energi bebas ikatan sebesar -6,32 kkal/mol. Nilai RMSD ligan standar memiliki energi bebas ikatan sebesar -11,3 kkal/mol. Energi bebas ikatan ligan uji *Palmarumycin CP1* sebesar -9,2 kkal/mol. Interaksi residu aktif *HER-2* pada *Palmarumycin CP1* dengan kontribusi terbesar terdapat pada residu *Tyr 735*. Hasil prediksi *ADME* menunjukkan bahwa hanya ada lima senyawa yang termasuk aturan *Lipinski Rule of Five* yaitu senyawa *Tembetarine*, *Palmarumycin CP1*, *Curcumin*, *Cepharadione A*, dan *Hexahydrocurcumin*.

**Kata kunci:** Molecular Docking; Prediksi *ADME*; *HER-2*; Antikanker

### ABSTRACT

*This study aims to determine the activity and interaction of test compounds from 12 traditional medicinal plants from Gorontalo with the HER-2 receptor, which is a protein associated with breast cancer cells, in silico through molecular docking. The validation results of the binding site by applying the redocking protocol showed an RMSD value of the standard ligand conformation (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5y]ethoxy}ethanol) using Autodock Tools with a binding free energy value of -6.32 kcal/mol. The RMSD value of the standard ligand had a binding free energy of -11.3 kcal/mol. The binding free energy of the test compound Palmarumycin CP1 was -9.2 kcal/mol. The active residue interactions of HER-2 with Palmarumycin CP1 showed the largest contribution in residue Tyr 735. The ADME prediction results showed that only five compounds, namely Tembetarine, Palmarumycin CP1, Curcumin, Cepharadione A, and Hexahydrocurcumin, complied with the Lipinski Rule of Five.*

**Keywords:** Molecular Docking; Rice *ADME* prediction; *HER-2*; Anticancer

Received: 14-06-2022, Accepted: 27-06-2023, Online: 30-0-2023, Published Regularly: August 2023

### PENDAHULUAN

*Docking* adalah interaksi antara ligan dengan protein yang dipakai untuk memprediksi posisi dan orientasi ligan ketika berikatan dengan reseptor protein. Energi ikatan ( $\Delta G$ ) diperoleh dari proses *docking*. Ini adalah parameter stabilitas konformasi antara ligan dan reseptor hidrogen. Ligan reseptor yang berinteraksi satu sama lain cenderung berada pada keadaan energi paling

\*Corresponding author:  
netty@ung.ac.id

rendah. Dalam keadaan ini, molekul menjadi stabil, sehingga semakin kecil nilai energi ikatan, semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor. Interaksi molekuler pada ligan reseptor meliputi interaksi elektrostatis, interaksi hidrofobik, serta ikatan hidrogen, yang berkontribusi terhadap nilai energi ikatan ligan reseptor (Arwansyah dkk, 2014).

Prediksi *ADME* (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) adalah syarat penting suatu obat dapat menuju targetnya. Struktur senyawa diperoleh dari basis data Pubchem dan setelah itu dihitung profil *ADME*-nya melalui server *SwissADME*. Kemudian hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi persyaratan terkait sifat *ADME* terutama untuk obat-obat yang diadministrasikan lewat oral (Arief dkk, 2022).

Tumbuhan merupakan reservoir bahan kimia yang memiliki banyak manfaat, seperti pengobatan berbagai penyakit. Di sisi lain, kemampuan meracik obat serta herbal adalah warisan genetik yang mengakar kuat di masyarakat sekitar. Solusi perkembangan obat sudah ada dapat dipakai dengan desain obat. Perancangan obat tujuannya agar mendapatkan obat baru dengan aktivitas lebih baik serta toksisitas yang lebih rendah dengan memodifikasi strukturnya. Tumbuhan obat merupakan tumbuhan yang sebagian tumbuhannya mempunyai manfaat sebagai obat dan dipakai sebagai bahan mentah pada pembuatan obat modern maupun tradisional. Tumbuhan obat sebagai tumbuhan yang digunakan untuk keperluan obat-obatan.

Kanker Payudara adalah kanker yang sudah sering terjadi pada wanita setiap tahun, dan juga mengakibatkan kematian terkait kanker pada wanita. Diperkirakan 627.000 wanita meninggal karena kanker payudara yaitu sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker di kalangan wanita. Keadaan ini cenderung melibatkan jalur yang berkaitan pada hormon. Hormon eksogen memiliki risiko lebih tinggi untuk kanker payudara salah satunya penggunaan kontrasepsi oral (Sari dkk, 2019).

Dalam penelitian ini telah dilakukan Studi *Molecular Docking* dan Prediksi *ADME* Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor *HER-2* sebagai Antikanker Payudara yang bertujuan untuk mengetahui aktivitas, interaksi dengan menggunakan *molecular docking* dan hasil prediksi.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

#### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah laptop Lenovo ideapad Slim 3 yang didukung oleh Prosesor Intel® Pentium® Gold 6405U Processor, Intel® Core™ i3-1005G1 processor, dan Intel® Core™ i5-1035G1 processor. Sistem operasi Windows 10 Home, Prosesor AMD Ryzen 5 4500U dengan Radeon Graphics 2,38 GHz, serta RAM) 8 GB dan ruang penyimpanan internal SSD berkapasitas 512 GB. Perangkat Lunak yang digunakan adalah Chem3D Professional versi 16.0, Discovery Studio 2021 Client, AutoDockTools dan AutoDock Vina versi 1.5.6.

#### Bahan

Bahan yang digunakan yaitu 12 senyawa dari tumbuhan obat tradisional Gorontalo yang telah terdaftar pada situs <http://knapsack3d.sakura.ne.jp/>. Struktur protein target yang digunakan yaitu *HER-2* (PDB ID: 3PP0) yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dalam situs web <https://www.rcsb.org/>.

### Prosedur Kerja

#### 1. Preparasi dan Optimasi Struktur Protein

Struktur Kristal makromolekul protein HER-2 yang telah di unduh dari web Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dipreparasi terlebih dahulu. Struktur makromolekul yang sudah diunduh dalam bentuk file pdb dibuka dengan menggunakan program BIOVIA Discovery Studio 2021 Client dengan cara klik menu **File** □ **Open**. Setelah itu, menghilangkan molekul air pada makromolekul pada menu **Script** □ **Selection** □ **Select Water Molecules** □ **Delete**. Setelah keduanya terpisah, disimpan dalam format .pdb. Preparasi makromolekul protein dengan cara menambahkan atom hidrogen dan muatan parsial pada masing-masing residu yang terdapat pada ujung residu makromolekul menggunakan program AutoDock Tools versi 1.5.6 dan disimpan dalam format .pdbqt.

### 2. Preparasi dan Optimasi Struktur Ligan Alami

Struktur molekul senyawa uji yang terdapat pada tumbuhan obat tradisional Gorontalo diunduh pada situs pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam bentuk tiga dimensi dan disimpan dalam format file .sdf. Dilakukan optimasi geometri struktur senyawa menggunakan Chem 3D Profesional. Hasil Konformasi yang didapat dapat disimpan dalam format .sdf. Pada makromolekul yang diunduh sudah tersedia ligan alaminya oleh karenanya pemisahan ligan dengan makromolekul punya prinsip yang sama bedanya dalam struktur ligan alaminya dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan dilanjutkan dengan perhitungan muatan parsial Gasteiger (Forli et al., 2016). Tahapan berikutnya adalah menentukan jumlah rotasi atau perputaran torsi ligan menggunakan program AutoDock Tools versi 1.5.6. Outputnya disimpan dalam format file .pdbqt.

### 3. Preparasi dan Optimasi Ligan Uji

Senyawa metabolit sekunder dari 12 tumbuhan obat tradisional Gorontalo yang tersedia pada situs web KNApSACK-ID (<http://knapsack3d.sakura.ne.jp/>). File yang diperoleh disimpan dalam format .mol. atau.mrv.

### 4. Molecular Docking

#### Penentuan Grid Box

Makromolekul yang sudah ditambahkan atom hidrogen pada ujung residu dan muatan parsial kemudian dilakukan penentuan Grid Box pada native ligand yang sebelumnya terikat pada makromolekul. Dengan cara, membuka dan memilih ligan yang telah dipisahkan dari makromolekul pada program dalam penentuan besarnya suatu grid box, digunakan spacing dalam satuan Angstrom (Lelita et al, 2017).

#### Validasi Metode Docking

Validasi metode docking menggunakan aplikasi AutoDockTools (Autodock4 dan Autogrid4) dengan men-docking-kan kembali (redocking) *native ligand* protein target HER-2 yang sudah dihilangkan native ligand-nya. Parameter validasi metode yaitu RMSD. Bila hasil penambatan ligan standar memiliki nilai RMSD <2Å, maka protokol penambatan dapat diterima atau dinyatakan valid (Zubair et al., 2020).

#### Docking Ligan Uji pada Makromolekul

Proses penambatan ligan uji menggunakan program AutoDock Vina Versi 1.5.6. Nilai koordinat atau posisi grid box yang digunakan dapat disesuaikan. Program ini akan menghitung dan melakukan kalkulasi nilai scoring yang di docking pada makromolekul.

#### Analisis dan Visualisasikan Hasil Docking

Hasil molecular docking merupakan energi ikatan serta 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. Interaksi molekuler yang terbentuk kemudian diamati dan dieksplorasi dengan memakai software BIOVIA Discovery Studio 2017, residu asam amino mempunyai peran penting dalam bagian sisi aktif makromolekul protein target.

#### 5. Prediksi ADME

Program SwissADME diakses melalui situs <http://www.swissadme.ch.Specialists>. Prediksi sifat fisikokimia seperti: Berat Molekul (BM), Formula, Logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD), kelarutan dalam air (Solubility), nilai penyerapan di saluran gastrointestinal (GI Absorption), Kekuatan menembus lapisan darah di otak (BBB Permanent), dan nilai bioavailabilitas (Bioavailability Score).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Preparasi dan Optimasi Struktur Protein dan Ligan

Preparasi dan optimasi dilakukan untuk memperoleh struktur protein dan ligan dalam keadaan optimum, yang paling stabil serta sesuai dengan keadaannya. Protein *HER-2* adalah protein sel kanker payudara yang diperoleh dari protein data bank dengan kode 3PP0. Protein *HER-2* dipreparasi dengan memisahkan protein dan *native ligand* menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2021 Client*. Sehingga didapatkan struktur protein tanpa *native ligand* dan struktur *native ligand* yang terpisah. Pemisahan ini bertujuan untuk menyediakan kantong sebagai tempat senyawa uji berikatan dengan protein *HER-2*. Rantai protein yang dipilih dalam pengujian ini adalah Rantai A yang berikatan dengan *native ligand* 03Q (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridine-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol), yang berfungsi sebagai inhibitor *HER-2*. Struktur protein *HER-2* dapat disajikan pada gambar 1 dan 2.



**Gambar 1.** Struktur 3D Protein *HER-2* Sebelum dipreparasi dan dioptimasi



**Gambar 2.** Struktur 3D Protein *HER-2* Sesudah dipreparasi dan dioptimasi**Preparasi dan Optimasi Struktur Ligan Uji**

Proses minimisasi energi dan optimasi geometri struktur senyawa ligan uji menggunakan metode mekanika molekul (MM2) sebanyak 1000 kali pada program *Chem3D Profesional*. Proses minimisasi energi juga dilakukan pada native ligan yang terikat pada protein *HER-2* dan sudah dipisahkan melalui tahapan preparasi protein *HER-2*.

Tahapan ini untuk menguji struktur ligan hasil minimisasi energi menggunakan *Lipinski Rule of Five*. Pengujian ini dilakukan untuk melihat persyaratan suatu ligan yang akan dijadikan sebagai obat yang harus memenuhi persyaratan dari prinsip *Lipinski Ro5*. Kriteria atau syarat ligan yang harus dipenuhi berdasarkan prinsip *Lipinski Ro5* adalah 1; berat molekul <500g/mol, 2; memiliki lipofilisitas ( $\text{Log}P < 5$ ), 3; donor ikatan hidrogen <5, 4; akseptor ikatan hidrogen <10.

**Penambatan Molekul (Molecular Docking)****Penentuan Grid Box**

Sebelum menambatkan ligan pada protein *HER-2*, perlu dilakukan penentuan ukuran *grid box* pada ligan. Ukuran *grid box* yang digunakan pada protein *HER-2* sebagai ruang tambat untuk ligan adalah x, y dan z. Dimana nilai x, y dan z berturut-turut adalah 16,387, 17,394, dan 26,218 dengan volume ruang *grid box* adalah sebesar 20 x 38 x 20 Angstrom. Ukuran *grid box* terlihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Data Ukuran *Grid Box* Protein *HER-2*

Protein	PDB ID	Ligan Alami	Ukuran <i>Grid Box</i>					
			Center X	Center Y	Center Z	Size		
						X	Y	Z
<i>HER-2</i>	3PP0	03Q	16.387	17.394	26.218	20	38	20

**Validasi Metode Docking**

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menambatkan kembali *native ligand* yang sebelumnya sudah berikatan dengan sisi aktif protein *HER-2* menggunakan program *Autodock Tools* dan *Autodock Vina*.

**Tabel 2.** Hasil Docking Ligan Alami Menggunakan *AutoDock Tools*

Protein	Kode Ligan Alami	Mode	Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD
<i>HER-2</i>	03Q	1	-6.32	1.45

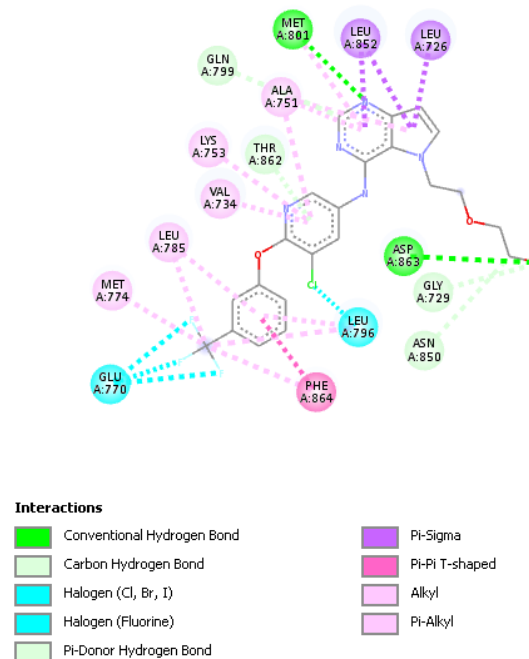
Hasil validasi metode *docking* ligan alami pada protein *HER-2* yaitu memenuhi nilai RMSD disajikan pada tabel 2 dan 3.

**Tabel 3.** Hasil Docking Ligan Alami Menggunakan *AutoDock Vina*

Protein	Kode Ligan Alami	Mode	Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD
<i>HER-2</i>	03Q	1	-11,3	0,000

Hasil dari proses *docking* yaitu aktivitas interaksi ligan dengan proteinnya berupa nilai energi ikatan antara ligan-reseptor. Menurut teori *Gibbs* apabila semakin kecil energi yang

dihasilkan dari ikatan suatu ligan dengan reseptornya maka akan semakin stabil ikatan antara ligan dan reseptor tersebut. Interaksi ligan uji pada protein *HER-2* sebagian dari senyawa tumbuhan obat tradisional Gorontalo disajikan pada gambar 3.



**Gambar 3.** Interaksi Ligan Alami pada Protein *HER-2*

Interaksi ligan alami pada protein *HER-2* menghasilkan tipe ikatan yang sama tetapi residu asam amino yang berbeda. Salah satunya yaitu pada ASP863 dan MET801 memiliki interaksi ikatan hidrogen konvensional. Interaksi tersebut terdapat jenis asam amino, jarak ikatan serta ikatan-ikatan terlihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Hasil *Docking* Interaksi Ligan Alami pada *HER-2*

Interaksi	Jarak Ikatan (Å)	Tipe Ikatan
ASP863	1,45815	Ikatan Hidrogen Konvensional
MET801	1,45835	Ikatan Hidrogen Konvensional
GLN799	1,45348	Ikatan Karbon Hidrogen
THR862	1,44479	Ikatan Karbon Hidrogen
GLY729	1,45632	Ikatan Hidrogen Pi-Donor
ASN850	1,46618	Ikatan Hidrogen Pi-Donor
LEU796	1,43976	Halogen (Cl, Br, I, F)
GLU770	1,45406	Halogen (Cl, Br, I, F)
LEU726	1,44614	Pi-Sigma
LEU852	1,44667	Pi-Sigma
PHE864	1,47193	Pi-Pi Berbentuk T
VAL734	1,45506	Alkil, Pi-Alkil
ALA751	1,42468	Alkil, Pi-Alkil
LYS753	1,44692	Alkil, Pi-Alkil



MET774	1,45354	Alkil, Pi-Alkil
LEU785	1,44765	Alkil, Pi-Alkil

### Docking Ligan Uji pada Makromolekul

Hasil *docking* ligan uji menggunakan program *Autodock Tools* tidak memenuhi nilai RMSD. Nilai ini digunakan sebagai parameter untuk membandingkan jarak antara *native ligand native ligand* pada keadaan aslinya. Hasilnya disajikan dalam tabel 5.

**Tabel 5. Binding Affinity Hasil Docking Ligan Uji**

Tumbuhan	Ligan Uji	Binding Affinity (kcal/mol)
<i>Allium cepa</i>	<i>Quercetin 7,4'-diglucoside</i>	-4.3
<i>Allium sativum</i>	<i>Cyanidin 3-(6"-malonylglucoside)</i>	-6.8
<i>Tinospora cordifolia</i>	<i>Tembetarine</i>	-6.5
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>Casuarictin</i>	-8.9
<i>Jatropha curcas</i>	<i>Palmarumycin CP1</i>	-9.2
<i>Centella asiatica</i>	<i>Centellasaponin C</i>	-9.6
<i>Cinnamomum verum</i>	<i>Cinnamtannin B1</i>	-8.6
<i>Curcuma longa</i>	<i>Curcumin</i>	-5.3
<i>Impatiens balsamina</i>	<i>Pelargonin</i>	-8.1
<i>Euphorbia hirta</i>	<i>Rutin</i>	-7.4
<i>Piper betle</i>	<i>Cepharadione A</i>	-5.8
<i>Zingiber officinale</i>	<i>Hexahydrocurcumin</i>	-5.3

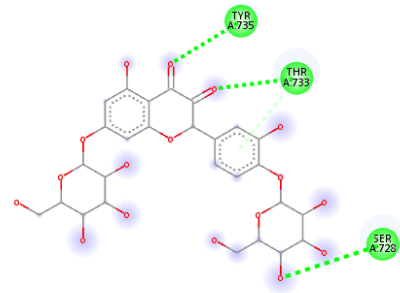
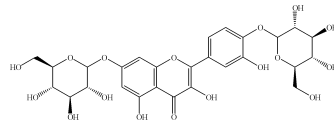
Hasil *docking* ligan uji pada protein *HER-2* menggunakan *Autodock Vina* menghasilkan RMSD 0.000 ditampilkan tabel 6. Nilai RMSD dihitung dari konformasi ligan-protein yang terbaik, dua tipe dari RMSD yaitu RMSD l.b (*lower bound*) dan RMSD u.b (*upper bound*). RMSD u.b menjelaskan perbedaan nilai dari jarak antara setiap atom pada satu konformasi dengan konformasi yang lainnya, sedangkan RMSD l.b dapat didefinisikan sebagai  $RMSD/lb(c1,c2) = \max((RMSD'(c1,c2), RMSD'(c2, c1))$ . Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal.

**Tabel 6. Hasil Docking Interaksi Ligan Uji dengan Protein HER-2**

Tumbuhan	Senyawa	Struktur	Interaksi
----------	---------	----------	-----------

*Allium cepa*  
(Bawang Merah)

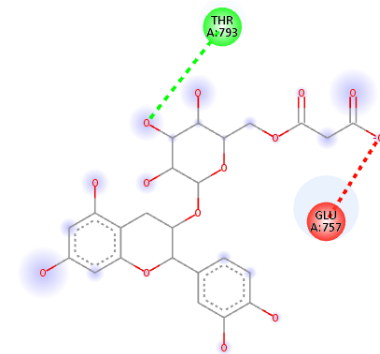
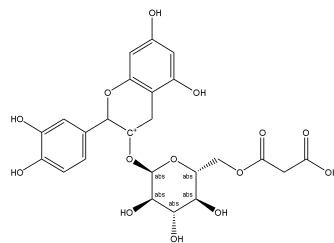
*Quercetin 7,4'-diglucoside*



**Interactions**  
■ Conventional Hydrogen Bond    ■ Pi-Donor Hydrogen Bond

*Allium sativum*  
(Bawang Putih)

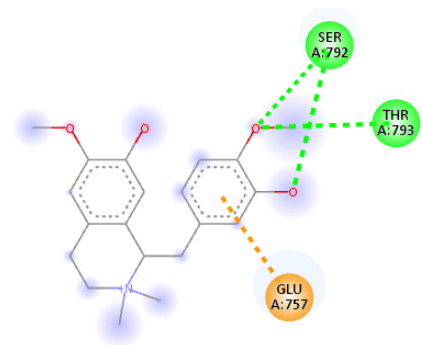
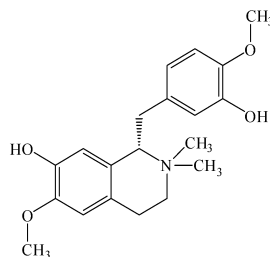
*Cyanidin 3-(6"-malonylglucoside)*



**Interactions**  
■ Conventional Hydrogen Bond    ■ Unfavorable Negative-Negative

*Tinospora cordifolia*  
(Brotowali)

*Tembetarine*

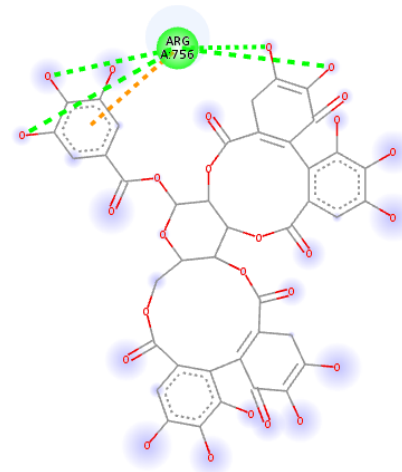
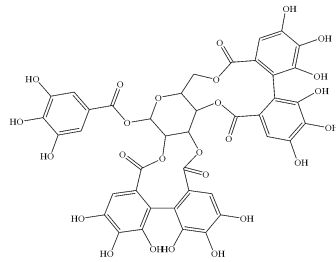


**Interactions**  
■ Conventional Hydrogen Bond    ■ Pi-Anion



*Syzygium aromaticum*  
(Cengkeh)

*Casuarictin*

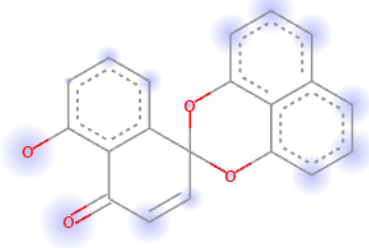
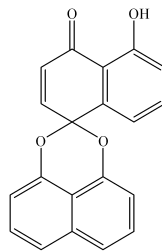


**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Cation
- Carbon Hydrogen Bond

*Jatropha curcas*  
(Jarak Pagar)

*Palmaumycin CP1*

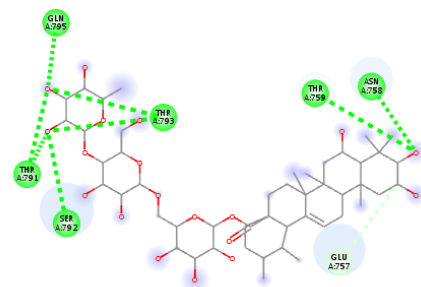
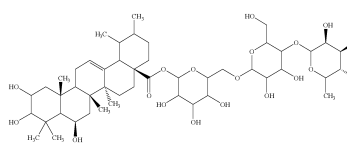


**Interactions**

- van der Waals

*Centella asiatica*  
(Kaki Kuda)

*Centellasaponin C*

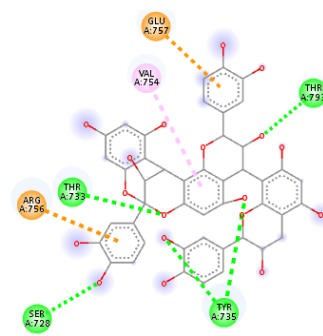
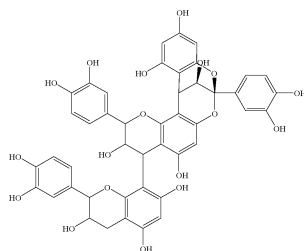


**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

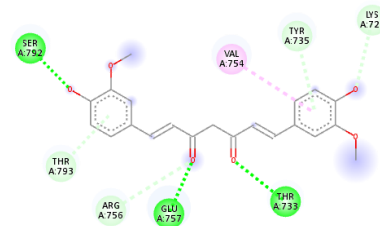
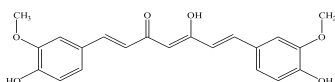
*Cinnamomum verum*  
(Kayu Manis)

*Cinnamtannin B1*



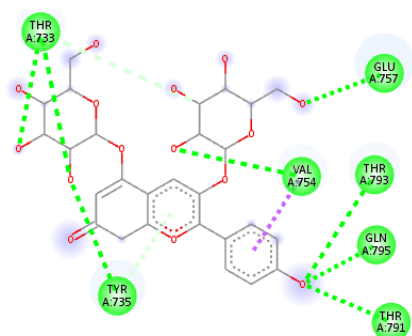
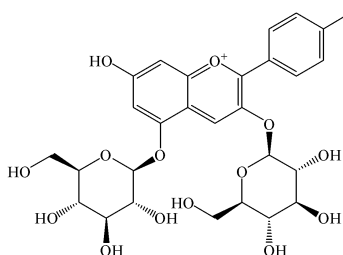
*Curcuma longa*  
(Kunyit)

*Curcumin*



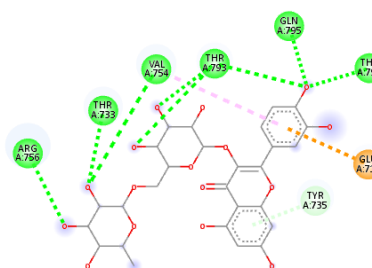
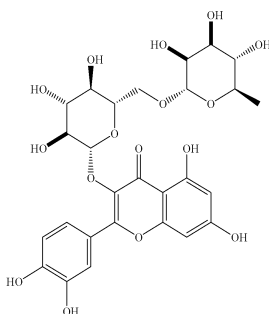
*Impatiens balsamina*  
(Pacar Air)

*Pelargonin*



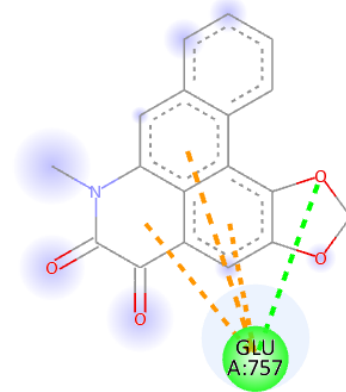
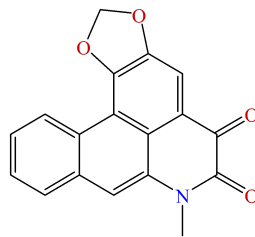
*Euphorbia hirta*  
(Patikan Kebo)

*Rutin*



*Piper betle*  
(Sirih)

*Cepharadio*  
*ne A*



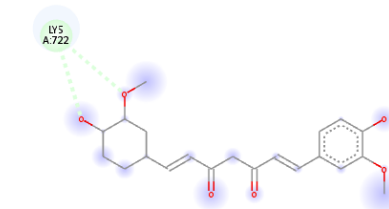
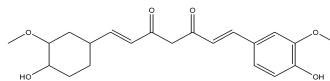
Interactions

Conventional Hydrogen Bond

Pi-Anion

*Zingiber*  
*officinale*  
(Jahe)

*Hexahydroc*  
*urcumin*



Interactions

Carbon Hydrogen Bond

### Analisis Hasil Docking

Analisis *docking* masing-masing ligan pada protein *HER-2* (tabel 6) memberikan hasil yang beragam. Analisis hasil *docking* dilihat dari nilai energi bebas ikatan yang dihasilkan ketika ligan ditambatkan pada protein *HER-2* dan memperoleh energi ikatan yang terkecil. Semakin rendah nilai energi ikatan yang diperoleh antara ligan dengan protein *HER-2* maka akan semakin besar pula peluang ligan itu digunakan sebagai kandidat obat antikanker. Berdasarkan hasil *docking* ligan uji pada protein *HER-2* menunjukkan bahwa dari sebagian senyawa dapat berinteraksi dan membentuk ikatan dengan sisi aktif protein *HER-2* yakni dengan residu *Tyr 735* melalui ikatan hidrogen yang terbentuk. Ikatan hidrogen dibentuk oleh gugus (OH) yang menjadi pusat struktur, ikatan peptida (gugus amida), maupun gugus fungsi lain yang dapat menjadi pendonor maupun akseptor ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen dihasilkan dari interaksi elektrostatis atom hidrogen yang berikatan secara kovalen pada atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi seperti atom O, N dan S.

Analisis interaksi senyawa metabolit sekunder dengan residu-residu aktif menunjukkan bahwa kontribusi residu sebagai penentu interaksi paling besar pada kompleks *HER-2* dan keseluruhan ligan uji adalah pada residu *Tirosin 735*, *Treonin 733*, dan *Treonin 793*. Residu yang berkontribusi pada interaksi ligan uji dan protein *HER-2* sebagai residu-residu aktif dimana senyawa/ligan uji berperan sebagai akseptor yang akan menerima donor elektron dari residu asam amino *Tirosin (Tyr 735)*. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa/ligan uji dapat menghambat ataupun bersifat sebagai inhibitor dalam pembentukan sel kanker payudara *HER-2* yang dilihat dari energi ikatan, RMSD, dan ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor *HER-2*.

Berdasarkan hasil yang diperoleh diketahui bahwa senyawa *Quercetin 7,4'-diglucoside*; yang berasal dari tumbuhan bawang merah yang memiliki energi ikatan tertinggi yaitu  $-4,3$  kkal/mol. Senyawa *Cyanidin 3-(6''-malonylglucoside)* yang berasal dari tumbuhan bawang putih

yang memiliki energi ikatan tertinggi yaitu -6,8 kkal/mol. Senyawa *Tembetarine* yang berasal dari tumbuhan brotowali memiliki energi ikatan tertinggi yaitu sebesar -6,5 kkal/mol. Senyawa *Casuarictin* yang berasal dari tumbuhan cengkeh memiliki energi ikatan tertinggi yaitu sebesar -89 kkal/mol. Senyawa *Palmarumycin CP1*; yang berasal dari tumbuhan jarak pagar memiliki energi ikatan terkecil yaitu sebesar -9,2 kkal/mol. Senyawa *Centellasaponin C* yang berasal dari tumbuhan kaki kuda yang memiliki energi ikatan tertinggi sebesar -9,6 kkal/mol. Senyawa *Cinnamtannin B1* yang berasal dari tumbuhan kayu manis yang memiliki energi ikatan tertinggi sebesar -8,6 kkal/mol. Senyawa *Curcumin* yang berasal dari tumbuhan kunyit yang memiliki energi ikatan -5,3 kkal/mol. Senyawa *Pelargonin* yang berasal dari pacar air yang memiliki energi ikatan terkecil sebesar -8,1 kkal/mol. Senyawa *Rutin* yang berasal dari patikan kebo memiliki energi ikatan terkecil sebesar -7,4 kkal/mol. Senyawa *Hexahydrocurcumin* memiliki energi ikatan terkecil sebesar -5,3 kkal/mol.

### Prediksi ADME

Terdapat 5 senyawa dari 5 tumbuhan tradisional Gorontalo yang memenuhi aturan *Lipinski Ro5*, hasil prediksi *ADME* menunjukkan 5 senyawa memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi menjadi pertimbangan penting dalam mengembangkan molekul bioaktif (tabel 7). Aturan *Lipinski Ro5* dipertimbangkan untuk senyawa aktif yang diadministrasikan secara oral. Parameter-parameter aturan *Lipinski Ro5* merupakan tahap awal dalam menentukan bioavailabilitas oral zat aktif karena berhubungan dengan penerimaan solubilitas dan permeabilitas senyawa pada saluran cerna. Senyawa uji harus memenuhi aturan *Lipinski Ro5* dan maksimal satu parameter yang tidak memenuhi.

**Tabel 7.** Hasil Prediksi *ADME* Menurut *Lipinski Rule of Five*

Tumbuhan	Senyawa	Berat Molekul <500 (g/mol)	Akseptor Ikatan Hidrogen <10	Donor Ikatan Hidrogen <5	Lipofilisitas (Log P <5)	Bioavailabilitas
<i>Allium cepa</i>	<i>Quercetin</i> <i>7,4'-diglucoside</i>	626.52	17	11	-1.87	0.17
<i>Allium sativum</i>	<i>Cyanidin</i> <i>3-(6"-malonylglicoside)</i>	537.45	14	9	-1.64	0.11
<i>Tinospora cordifolia</i>	<i>Tembetarine</i>	344.42	4	2	2.00	0.55
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>Casuarictin</i>	936.65	26	15	0.11	0.17
<i>Jatropha curcas</i>	<i>Palmarumycin</i> <i>CP1</i>	316.31	4	1	3.59	0.55
<i>Centella asiatica</i>	<i>Centellasaponin</i> <i>C</i>	959.12	19	12	-0.34	0.17

<i>Cinnamomum verum</i>	<i>Cinnamtannin B1</i>	864.74	18	14	1.80	0.17
<i>Curcuma longa</i>	<i>Curcumin</i>	368.38	6	3	3.17	0.56
<i>Impatiens balsamina</i>	<i>Pelargonin</i>	595.53	15	10	-2.62	0.17
<i>Euphorbia hirta</i>	<i>Rutin</i>	612.49	17	11	-2.01	0.17
<i>Piper betle</i>	<i>Cepharadione A</i>	305.28	4	0	2.71	0.55
<i>Zingiber officinale</i>	<i>Hexahydrocurcumin</i>	374.43	6	3	2.92	0.55

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa, 12 tumbuhan yang terdiri dari 12 senyawa terbukti mampu menghambat aktivitas sel kanker payudara *HER-2* secara *in silico* dapat dilihat berdasarkan *binding affinity* yang dihasilkan. Hasil simulasi *Molecular Docking* menunjukkan energi ikatan yang terbentuk dari 12 tumbuhan terdiri dari 12 senyawa memiliki energi ikatan yang berbeda-beda. Salah satunya yaitu pada tumbuhan jarak pagar senyawa *Palmarumycin CP1* menunjukkan energi bebas ikatan yang terbentuk sebesar -9,2 kkal/mol. Analisis interaksi senyawa metabolit sekunder dengan residu-residu aktif menunjukkan bahwa kontribusi residu sebagai penentu interaksi paling besar pada kompleks *HER-2* dan ligan uji *Palmarumycin CP1* adalah pada residu *Tirosin 735*. Prediksi *ADME* yang memenuhi kriteria aturan *Lipinski Rule of five* yaitu sebagian dari senyawa metabolit sekunder tumbuhan obat tradisional Gorontalo. Senyawa *Palmarumycin CP1* dengan rumus molekul  $C_{20}H_{12}O_4$  memiliki berat molekul 316,31 g/mol. Disarankan untuk penelitian selanjutnya dalam mengoptimalkan proses *molecular docking* agar simulasi docking menggunakan variasi waktu simulasi untuk mengetahui keadaan interaksi yang lebih baik dan dapat melakukan uji secara *in vivo* dan *in vitro* sebagai kandidat obat antikanker payudara.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arief dkk. (2022). Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian *In Silico*. *Jambura Journal of Chemistry*, 4(2), 1–11. <https://doi.org/10.34312/jambchem.v4i2.15257>
- Arwansyah dkk. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Fakih dkk. (2021). Studi Interaksi Senyawa Kompleks Besi Terhadap Protein Hemofor pada *Pseudomonas Aeruginosa* (HasAp) secara *in silico*. *Journal of Chemistry*, 15(1), 1–7.
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M., Goodsell, D. S., & Arthur, J. (2016). *Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite*. 11(5), 905–919. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>
- Lelita dkk. (2017). Molecular Docking Studies Quercetin, Chalcone and Its Derivative Inhibitor To Breast Cancer Cells MCF-7 (Michigan Cancer Foundat. *Jurnal Atomik*, 7(2), 190–196.

- Sari dkk. (2019). Relationship of Oral Contraception Use with Premenopausal Women's Breast Cancer. *Jiksh*, 10(2), 132–137. <https://doi.org/10.35816/jjiskh.v10i2.112>
- Zubair dkk. (2020). Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 132–140. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14982>