

**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA ISOFLAVON PADA
KEDELAI (*Glicine max L.*) TERHADAP RESEPTOR
ESTROGEN BETA**

SKRIPSI



Oleh:

Wardatul Maghfiroh

NIM 19040140

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS dr. SOEBANDI

JEMBER

2022

**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA ISOFLAVON PADA
KEDELAI (*Glicine max L.*) TERHADAP RESEPTOR
ESTROGEN BETA**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)



Oleh:

Wardatul Maghfiroh

NIM 19040140

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS dr. SOEBANDI

JEMBER

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember

Jember, 27 Juli 2023

Pembimbing Utama



Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm
NIDN. 0001028102

Pembimbing Anggota



Mohammad Rofik Usman, M.Si
NIDN. 0705019003

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul "Studi *In Silico* Potensi Senyawa Isoflavon Pada Kedelai (*Glicine Max L.*) Terhadap Reseptor *Estrogen Beta*" telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada :

Hari : Rabu

Tanggal : 23 Agustus 2023

Tempat : Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi

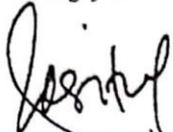
Tim Penguji,

Ketua Penguji



Dr. Moh. Wildan, A. Per Pen. M. Pd., MM
NIDN/NIK 4021046801

Penguji II

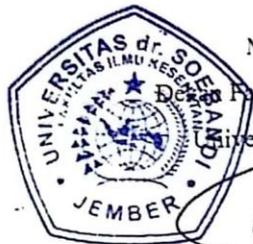


Dr. apt. Avik Rosita P., M.Farm
NIDN. 0001028102

Penguji III



M. Rofik Usman, M.Si
NIDN. 0705019003



Mengesahkan,
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas dr. Soebandi



apt. Lindawati Setvaningrum, M.Farm
NIDN. 0703068903

PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wardatul Maghfiroh

NIM : 19040140

Program Studi : S1 Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa Isoflavon Pada Kedelai (*Glicine Max L.*) Terhadap Reseptor *Estrogen Beta*” benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Sumber yang dikutip penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi jika dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak kebenaran dalam pernyataan ini.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi jika dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak kebenaran dalam pernyataan ini.

Jember, 24 Agustus 2023

Yang membuat pernyataan


wardatul Maghfiroh
NIM. 19040140

SKRIPSI

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA ISOFLAVON PADA KEDELAI (*Glicine max L.*) TERHADAP RESEPTOR *ESTROGEN BETA*

Oleh:

Wardatul Maghfiroh

NIM. 19040140

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm

Dosen Pembimbing Anggota : Mohammad Rofik Usman, M.Si

LEMBAR PERSEMBAHAN

Puji syukur kehadirat ALLAH SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis diberi kemudahan dalam menyelesaikan tugas akhir. Skripsi ini saya mempersembahkan kepada :

1. Kedua orang tuaku yang senantiasa menjadi penguat serta memberi dukungan yang terbaik dalam bentuk doa, ridha, semangat, sehingga dapat menyelesaikan studi dengan baik.
2. Kakak perempuanku Kholis Hidayati dan Shofiatul Fawaidah yang selalu memberi dukungan, doa, arahan, motivasi, dan dorongan untuk semangat dalam dunia perkuliahan.
3. Ibu Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm dan Bapak Mohammad Rofik Usman, M.Si selaku dosen pembimbing yang telah banyak membimbing, memberikan arahan, dan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Kepada seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas dr. Soebandi yang telah memberikan ilmu dan arahan untuk menyelesaikan skripsi dengan baik, terutama Ibu apt. Lindawati Setyaningrum, M.Farm (wali kelas) dan ibu apt. Sholihatil Hidayati, M.Farm (DPA) yang sangat sabar dan baik dalam mengingatkan akademik selama proses perkuliahan.
5. Kepada teman-teman farmasi angkatan 2019 terutama Riskia, Ravika, Warda, Yulis yang memberikan masukan serta motivasi dalam proses penyusunan skripsi ini.
6. Kepada pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, terimakasih atas semua dukungan dan bantuannya

MOTTO

“Dalam perjalanan meraih mimpi kita yang berliku, berbatu dan berduri. Kita sering memaksakan diri. Berusaha untuk tidak merasa lelah, untuk tidak terlihat terluka, berpura-pura kuat dan menahan air mata. Hingga sampai disatu titik kita mati rasa jadi merasa terasingkan dan tidak memahami diri sendiri. Tapi apakah berpura-pura baik-baik saja adalah kekuatan sesungguhnya. Sebenarnya dengan menerima semua rasa sakit itulah kita bisa tumbuh menjadi manusia seutuhnya.”

~ JKT48 ~

ABSTRAK

Maghfiroh, W*. Puspaningtyas, A.R**. Usman, M.R*** 2023. “**Studi *In Silico* Potensi Senyawa Isoflavon pada Kedelai (*Glicine Max L.*) Terhadap Reseptor Estrogen Beta**”. Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.

Latar Belakang: Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang sangat membahayakan. Salah satu jenis kanker yang banyak menyerang penduduk Indonesia yaitu kanker payudara. Terapi kandungan bahan alam yang mampu digunakan salah satunya yaitu isoflavon. Isoflavon menunjukkan aktivitas biologi yang penting diantaranya dapat menghambat perkembangan sel kanker payudara. Tujuan penelitian ini adalah melakukan penelitian tentang studi *molecular docking* Senyawa Isoflavon Pada Kedelai (*Glicine Max L.*) yaitu senyawa *genistein*, *glycitein* dan *biochanin A* Terhadap Reseptor Estrogen Beta.

Metode: Desain penelitian ini adalah *pre-experimental* yang dilakukan secara *in silico* menggunakan senyawa isoflavon yaitu *genistein*, *glycitein* dan *biochanin A* Terhadap Reseptor Estrogen Beta dengan kode PDB 1QKM menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*), Chem3D (*trial version*), dan MVD (*trial version*).

Hasil Penelitian: Hasil prediksi sifat fisikokimia senyawa isoflavon pada tanaman kedelai yaitu *Genistein*, *Glycytein* dan *Biochanin A* telah memenuhi aturan Lipinski (*Rule of Five*). Berdasarkan hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa interaksi residu asam amino senyawa *Genistein* dan *Biochanin A* mempunyai kemiripan ikatan reseptor atau struktur kimia dengan senyawa pembanding (*5-Fluorourasil*). Berdasarkan nilai *MolDock Score* senyawa *Genistein* ($-120.309 \pm 0,969$), *Glycytein* ($-123.172 \pm 0,377$), dan *Biochanin A* ($-127.369 \pm 0,924$) lebih rendah jika dibandingkan dengan *5-Fluorourasil* ($-69.323 \pm 0,141$).

Kesimpulan: Berdasarkan hasil diatas dapat menunjukkan bahwa senyawa *Genistein* dan *Biochanin A* berpotensi dalam menghambat Reseptor Estrogen Beta lebih besar daripada senyawa pembanding *5-Fluorourasil*.

Kata kunci: Tanaman kedelai, *Molecular docking*, Reseptor Estrogen Beta

*Peneliti

**Pembimbing 1

***Pembimbing 2

ABSTRACT

Maghfiroh, W*. Puspaningtyas, A.R**. Usman, M.R*** 2023. "***In Silico Study of the Potential of Isoflavones in Soybean (Glicine Max L.) Against Estrogen Beta Receptors***". Thesis. Bachelor of Pharmacy Study Program, Univesity of dr. Soebandi.

Background: Cancer is one of the most dangerous degenerative diseases. One type of cancer that attacks many people in Indonesia is breast cancer. One of the therapies containing natural ingredients that can be used is isoflavones. Isoflavones show important biological activities, including inhibiting the development of breast cancer cells. This study aims to conduct research on the *molecular docking* study of isoflavone compounds in soybeans (*Glicine Max L.*), namely *genistein*, *glycitein* and *biochanin A* compounds on *beta estrogen receptors*.

Methods: The research design was *pre-experimental* which was carried out *in silico* using isoflavone compounds namely *genistein*, *glycitein* and *biochanin A* on *Estrogen Beta Receptors* with PDB code 1QKM using the Chem Draw Ultra 12.0 application (*trial version*), Chem3D (*trial version*), and MVD (*trial version*).

Results: The results of the prediction of the physicochemical properties of isoflavone compounds in soybean plants, namely *Genistein*, *Glycytein* and *Biochanin A*, complied with the Lipinski rule (Rule of Five). Based on the results of *molecular docking*, it was shown that the interactions of the amino acid residues of the compounds *Genistein* and *Biochanin A* had similarities in receptor binding or chemical structure with the reference compound (*5-Fluorouracil*). Based on the *MolDock Score* of the compounds *Genistein* (-120.309 ± 0.969), *Glycytein* (-123.172 ± 0.377), and *Biochanin A* (-127.369 ± 0.924) were lower when compared to *5-Fluorouracil* (-69.323 ± 0.141).

Conclusion: Based on the above results it can be shown that the compounds *Genistein* and *Biochanin A* have the potential to inhibit *Estrogen Beta Receptors* greater than the comparator compound *5-Fluorouracil*.

Keywords: *Glicine Max L.*, *Estrogen Beta Receptors*, *Molecular docking*.

*Reseacher

**Advisor 1

***Advisor 2

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat-Nya sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan menyelesaikan pendidikan Program Studi Farmasi Universitas dr. Soebandi dengan judul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa Isoflavon Pada Kedelai (*Glicine Max L.*) Terhadap Reseptor *Estrogen Beta*.”

Selama proses penyusunan proposal ini penulis dibimbing dan dibantu oleh berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Drs. H. Said Mardijanto, S.Kep., Ns., M.M selaku Rektor Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember.
2. Hella Meldy Tursina, S.Kep., Ns., M.Kep selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember.
3. apt. Dhina Ayu Susanti, S.Farm., M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.
4. Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm selaku dosen pembimbing utama
5. Mohammad Rofik Usman, M.Si selaku dosen pembimbing anggota
6. Dr. Moh. Wildan, A, Per Pen, M. Pd., MM selaku ketua penguji

Dalam penyusunan tugas akhir ini penulis menyadari masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan di masa mendatang.

Jember, 21 Februari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	v
LEMBAR PERSEMBAHAN	vii
MOTTO	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Bagi Peneliti.....	6
1.4.2. Bagi Masyarakat.....	6
1.4.3. Bagi Peneliti Selanjutnya.....	6
1.5. Keaslian Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Kanker Payudara	9
2.1.1. Pengertian Kanker Payudara.....	9

2.1.2.	Faktor Risiko Kanker Payudara	10
2.1.3.	Klasifikasi Kanker Payudara.....	10
2.1.4.	Pemeriksaan Kanker Payudara.....	11
2.2.	Tanaman Kedelai	13
2.2.1.	Klasifikasi Kedelai	13
2.2.2.	Morfologi Kedelai	14
2.2.3.	Kandungan	17
2.3.	5-Fluorourasil (5-FU)	19
2.4.	Reseptor Estrogen	20
2.5.	Senyawa Isoflavon	22
2.6.	Studi <i>In Silico</i>	24
2.7.	Hukum Lima Lipinski.....	25
2.8.	Database	26
2.6.1.	<i>Protein Data Bank</i> (PDB)	26
2.6.2.	PubChem.....	27
2.9.	Perangkat Lunak.....	28
2.8.1.	<i>ChemDraw</i>	28
2.8.2.	<i>Molegro Virtual Docker</i>	29
BAB 3	KERANGKA KONSEP	32
3.1.	Kerangka Konsep	32
3.2.	Hipotesis	33
BAB 4	METODE PENELITIAN.....	34
4.1.	Desain Penelitian	34
4.2.	Variabel Penelitian	34
4.2.1.	Variabel Bebas	34
4.2.2.	Variabel Terikat	34
4.3.	Tempat Penelitian.....	35
4.4.	Waktu Penelitian	35
4.5.	Definisi Operasional	35
4.6.	Alat dan Bahan Penelitian	37
4.6.1.	Alat.....	37

4.6.2.	Bahan	37
4.7.	Prosedur Kerja	39
4.7.1.	Metode Mencari Data Fisikokimia	39
4.7.2.	<i>Molecular Docking</i>	40
4.7.3.	Teknik Analisa Data.....	42
BAB 5	HASIL PENELITIAN	43
5.1.	Prediksi Sifat Fisikokimia.....	43
5.2.	Penentuan Energi Minimal.....	43
5.3.	Hasil <i>Docking</i> Menggunakan MVD.....	44
BAB 6	PEMBAHASAN	47
6.1.	Prediksi Sifat Fisikokimia.....	47
6.2.	Pembuatan Struktur 2D, 3D dan Penentuan Energi Minimal.....	50
6.3.	Pengunduhan Reseptor	51
6.4.	Hasil <i>Docking</i> Dan Analisis Asam Amino	Error! Bookmark not defined.
6.4.1.	Hasil Preparasi Reseptor 1QKM.....	52
6.4.2.	Hasil Penentuan Lubang (<i>Cavity</i>)	53
6.4.3.	Hasil Validasi Reseptor 1QKM dan Nilai RMSD	55
6.4.4.	Hasil Perolehan <i>Moldock Score</i>	55
6.4.5.	Hasil Interaksi Ligan dengan Reseptor	57
BAB 7	KESIMPULAN	63
7.1.	Kesimpulan	63
7.2.	Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian.....	8
Tabel 4. 1 Parameter Uji Fisikokimia	35
Tabel 4. 2 Parameter <i>Molecular Docking</i>	36
Tabel 4. 3 Struktur 3D <i>Reseptor Esterogen Beta</i> (ER- β) dengan kode PDB ID: 1QKM.....	38
Tabel 4. 4 Struktur Ligan 2D dan 3D (Digambar dengan <i>Chem Bio Draw Ultra</i> versi 12.0)	38
Tabel 4. 5 Struktur 2D dan 3D Senyawa Pembanding (Digambar dengan <i>Chem</i> <i>Bio Draw Ultra</i> versi 12).....	39
Tabel 5. 1 Hasil penentuan sifat fisikokimia dan penerapan hukum lima Lipinski terhadap senyawa <i>Genistein</i> , <i>Glycytein</i> , dan <i>Biochanin A</i>	43
Tabel 5. 2 Hasil penentuan energi minimal (Kkal/mol) senyawa <i>5-Fluorourasil</i> , <i>Genistein</i> , <i>Glycytein</i> , dan <i>Biochanin A</i> dengan MM2	44
Tabel 5. 3 Hasil validasi reseptor 1QKM dan nilai RMSD	45
Tabel 5. 4 Hasil <i>Moldock score</i> ligan <i>Native ligand</i> , <i>5-Fluorourasil</i> , <i>Genistein</i> , <i>Glycytein</i> , dan <i>Biochanin A</i> terhadap reseptor 1QKM	45
Tabel 5. 5 Hasil interaksi asam amino reseptor dan ligan.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Kedelai (<i>Glycine max L.</i>).....	14
Gambar 2. 2 Struktur Tanaman Kedelai antara lain: A. Biji, B. Akar, C. Batang, D. Daun, E. Bunga, F. Polong	17
Gambar 2. 3 struktur senyawa 5- <i>fluorourasil</i> (5-FU)	19
Gambar 2. 4 Mekanisme Kerja 5-FU	20
Gambar 2. 5 Struktur Umum Senyawa Isoflavon	23
Gambar 2. 6 Sumber <i>Database Protein Data Bank</i>	27
Gambar 2. 7 Sumber <i>Database PubChem</i>	28
Gambar 2. 8 Aplikasi <i>ChemDraw</i>	29
Gambar 2. 9 Aplikasi <i>Molegro Virtual Docker</i>	31
Gambar 6. 1 Struktur 2D <i>Genistein</i> (A), <i>Glycitein</i> (B), <i>Biochanin A</i> (C), dan 5- <i>Fluorourasil</i> (D)	50
Gambar 6. 2 Struktur 3D <i>Genistein</i> (A), <i>Glycitein</i> (B), <i>Biochanin A</i> (C), dan 5- <i>Fluorourasil</i> (D)	51
Gambar 6. 3 Reseptor 1QKM	53
Gambar 6. 4 Struktur Reseptor Kode PDB 1QKM pada <i>Cavity 1</i>	53
Gambar 6. 5 Penentuan <i>binding site</i> dan koordinat <i>scoring function</i>	54
Gambar 6. 6 Ikatan Hidrogen Reseptor 1QKM dengan Ligan (A) <i>Native ligand</i> (B) 5- <i>Fluorourasil</i> (C) <i>Genistein</i> (D) <i>Glycytein</i> (E) <i>Biochanin A</i>	58
Gambar 6. 7 Ikatan Sterik Reseptor 1QKM dengan Ligan (A) <i>Native ligand</i> (B) 5- <i>Fluorourasil</i> (C) <i>Genistein</i> (D) <i>Glycytein</i> (E) <i>Biochanin A</i>	60

DAFTAR SINGKATAN

GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer Study</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ER+	: <i>estrogen receptor positive</i>
ER- α	: <i>reseptor estrogen-β</i>
SERMs	: <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i>
MVD	: <i>Molegro Virtual Docker</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptors</i>
BM	: <i>berat molekul</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
RCSB	: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker adalah salah satu jenis penyakit degeneratif yang memiliki potensi sangat berbahaya. Menurut Data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) yang disediakan oleh *World Health Organization* (WHO), terdapat 2,1 juta kasus baru penderita kanker. Pada tahun 2020, Indonesia mencatat total sebanyak 396.914 kasus kanker yang terdiagnosis dan sekitar 234.511 kasus kematian akibat penyakit ini (Mulyati, 2022). Saat kanker berkembang, perkembangan yang menyimpang terjadi secara konstan hingga tidak terkendali dan mulai menyerang jaringan biologis tubuh. Kanker payudara adalah salah satu bentuk kanker yang sering terjadi di antara penduduk Indonesia. Di negara ini, terdapat 58.256 kasus kanker payudara, yang merupakan sekitar 16,7% dari total kasus kanker yang mencapai 348.809 kasus (Wijayanti *et al.*, 2020).

Salah satu faktor yang menyebabkan tingginya insiden kanker payudara adalah kurangnya pemahaman di kalangan remaja tentang deteksi dini dan pengobatan kanker payudara. Pentingnya pendidikan mengenai kanker payudara dalam kalangan remaja menjadi sangat relevan. Tidak jarang ditemukan kasus di mana sebagian besar pasien kanker mencari perawatan medis ketika penyakit telah mencapai tahap lanjut, yang pada gilirannya berkontribusi pada tingkat kematian yang tinggi. Ketika pasien sudah berada pada tahap kanker yang parah, proses penyembuhan menjadi jauh lebih sulit untuk dilakukan (Kusumawaty *et al.*, 2021). Banyak pendekatan pengobatan lain telah dicoba, termasuk

menggabungkan kemoterapi dengan pembedahan, terapi radiasi, dan terapi biologis. Selain manfaat terapeutik yang diantisipasi, pengobatan kanker payudara juga memiliki efek samping tertentu yang tidak diinginkan; dengan demikian, sebelum memulai pengobatan, pemberian obat harus dipertimbangkan. Saat ini, terapi berbasis bahan alami mulai bermunculan. Isoflavon merupakan salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan (Pratoko, 2013).

Isoflavon adalah subkelas bahan kimia metabolit sekunder yang termasuk dalam keluarga molekul yang dikenal sebagai flavonoid. Isoflavon memiliki fungsi biologis yang signifikan, seperti mencegah pertumbuhan sel kanker hati, rahim, dan payudara. Tumbuhan dapat menghasilkan isoflavon, namun mikroba tidak mampu memproduksinya (Mulyati, 2022).

Tanaman yang banyak mengandung isoflavon, salah satunya adalah golongan *Leguminoceae* antara lain kacang kedelai yang mengandung antara lain *genistein*, *daidzein*, *glycitein*, *formononetin*, *biochanin A*, dan *coumestrol*. Senyawa ini dapat ditemukan dalam kedelai, yang merupakan salah satu bahan makanan utama bagi penduduk setempat. Kedelai juga cukup umum di wilayah kita. Oleh karena itu, penting untuk melakukan penelitian mengenai pemanfaatan isoflavon yang terdapat dalam biji kedelai sebagai upaya pencegahan kanker payudara.

Genistein merupakan sebuah isoflavon yang memiliki efek penekan kanker pada kanker *estrogen receptor positive* (ER+) berperan dalam munculnya kanker payudara yang menekan fungsi enzim seperti protein *tirosin kinase*, *kinase* teraktivasi *mitogen*, dan *DNA polimerase II*, sehingga menghambat proliferasi sel

dan menginduksi apoptosis (Kim, 2021). Genistein memiliki keterkaitan dengan reseptor estrogen, termasuk *reseptor estrogen- α* (ER- α) dan *reseptor estrogen- β* (ER- β). Kedua reseptor ini tersebar di sel-sel yang berbeda dan mengendalikan gen-gen yang terpisah, yang pada akhirnya menghasilkan efek yang berbeda. Target terapeutik kanker payudara di ER β , yang dapat mencegah sel kanker payudara berkembang biak dan menyerang sekaligus menjadi prediktor signifikan prognosis kanker payudara (Pratoko, 2013).

Pada tubuh manusia terdapat dua jenis *estrogen reseptor*, yaitu *reseptor estrogen α* (ER α) dan *reseptor estrogen β* (ER β) yang diekspresikan pada jaringan yang berbeda. Reseptor ER β sebagian besar diekspresi pada sel-sel epitel payudara, sementara ER α sebagian besar diekspresi pada sel-sel epitel *endometrial uterus*. Efek proliferasi sel payudara dapat dihambat oleh senyawa yang mampu berkompetisi dengan estrogen yaitu SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), sehingga sel kanker tidak berkembang dan akhirnya mengalami apoptosis (Fitriasar *et al.*, 2008). Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang berperan penting dalam perkembangan sel kanker.

Penciptaan turunan *5-fluorouracil* (5-FU) adalah salah satu kemajuan zat antikanker baru. Hingga saat ini, 5-FU telah muncul sebagai salah satu regimen kemoterapi awal untuk kanker payudara agresif atau non-invasif (Kemenkes, 2018). Oleh karena itu, pada penelitian ini 5-FU dan juga sebagai kontrol positif atau senyawa pembanding dengan isoflavon.

Saat ini, semakin menarik untuk menggunakan komputer dan teknologi informasi sebagai instrumen alternatif untuk pengembangan obat. Potensi untuk

membangun simulasi dan kalkulasi sambil membuat obat disediakan oleh pertumbuhan eksponensial computer (Arifin *et al.*, 2017). Skrining *in silico* adalah subbidang bioinformatika yang melibatkan penggabungan struktur molekul terkait ke dalam database protein target. Oleh karena itu, dengan menggunakan pendekatan *moleculer docking* untuk reseptor, penting untuk memprediksi aktivitas melalui interaksi protein tertentu dengan ligan. *Moleculer docking*, suatu teknik yang berlandaskan pada genetika, dapat diterapkan untuk mengidentifikasi pola interaksi yang paling cocok dan kompleks antara dua molekul, seperti antara reseptor dan ligan. Tujuan utama dari *docking* adalah untuk memvalidasi konformasi yang optimal dari protein dan ligan. Dengan menemukan lokasi aktif yang sesuai pada protein dan mendapatkan bentuk yang paling cocok untuk kompleks ligan-reseptor, *docking* membantu dalam penelitian mengenai interaksi obat, ligan, reseptor, atau protein (Setiawan & Irawan, 2017). Prediksi interaksi antara obat dan reseptor dapat dilakukan secara *in silico* dengan memanfaatkan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*.

Studi *in silico* terhadap genistein dan analognya sebagai inhibitor kanker payudara *estrogen receptor alpha* (ER α) positif telah dilakukan oleh Fauzan Zein, *et al.* Menurut temuan penelitian, genistein dan analognya menunjukkan tindakan penghambatan kanker payudara. Studi penambatan molekul dapat mengungkap bagaimana genistein dan analognya berinteraksi secara kimia.

Dengan mempertimbangkan konteks yang telah disebutkan sebelumnya, hal ini mendorong peneliti untuk menjalankan penelitian mengenai studi *moleculer docking* Senyawa Isoflavon Pada Kedelai (*Glicine Max L.*) yaitu

senyawa *genistein*, *glycitein* dan *biochanin A* Terhadap *Reseptor Estrogen Beta* menggunakan MVD (*Molegro Virtual Docker*) dengan PDB ID 1QKM (*Human Estrogen Reseptor Beta* yang berikatan dengan *genistein agonis parsial*).

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah sifat fisikokimia senyawa isoflavon (*genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*) pada kedelai (*Glicine Max L.*) memenuhi hukum lima Lipinski?
- 1.2.2. Bagaimana interaksi dan nilai *Moldock Score* senyawa isoflavon (*genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*) sebagai ligan dengan reseptor esterogen beta menggunakan metode *in silico* dengan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD)?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi senyawa isoflavon (*genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*) sebagai ligan dengan reseptor *esterogen beta* menggunakan metode *in silico* dengan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD).

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik fisikokimia senyawa isoflavon (*genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*) pada kedelai (*Glicine Max L.*) berdasarkan hukum lima Lipinski.

2. Mengetahui bentuk interaksi secara 3D antara senyawa isoflavon (*genistein, glycitein dan biochanin A*) pada kedelai (*Glicine Max L.*) dengan reseptor *esterogen beta* menggunakan metode *in silico* dengan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD).
3. Mengetahui letak dan jenis interaksi senyawa isoflavon (*genistein, glycitein dan biochanin A*) pada kedelai (*Glicine Max L.*) sebagai ligan dengan reseptor *esterogen beta* menggunakan metode *in silico* dengan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan tentang interaksi senyawa isoflavon (*genistein, glycitein dan biochanin A*) sebagai ligan dengan reseptor esterogen beta.

1.4.2. Bagi Masyarakat

Sebagai tambahan pengetahuan interaksi senyawa isoflavon (*genistein, glycitein dan biochanin A*) sebagai ligan dengan reseptor *esterogen beta* diharapkan dapat meningkatkan mutu kesehatan masyarakat.

1.4.3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi literatur tambahan dalam menentukan metode *molecular docking* senyawa

isoflavon (*genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*) sebagai ligan dengan reseptor *esterogen beta*.

1.5. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini yaitu :

1. Ligan (senyawa) yang diterapkan adalah senyawa isoflavon (*genistein*, *glycitein*, dan *biochanin A*) yang berasal dari tanaman kedelai.
2. Protein target (reseptor) yang diambil adalah reseptor *Estrogen Beta* dengan kode PDB ID 1QKM.
3. Uji *in silico* antara senyawa-senyawa *genistein*, *glycitein*, dan *biochanin A* dengan protein target reseptor *Estrogen Beta* PDB ID 1QKM dilakukan menggunakan aplikasi perangkat lunak seperti *Microsoft Excel 2019*, *Chem Bio Draw Ultra 12.0 versi trial*, *Chem 3D Ultra 12.0 versi trial*, dan *Molegro Virtual Docker versi 6.0 versi trial*.
4. Parameter *molecular docking* yang diperhitungkan melibatkan nilai afinitas, nilai RMSD, nilai *Moldock Score*, ikatan hidrogen, dan interaksi sterik antara asam amino reseptor dan ligan.
5. Sebagai pembanding, digunakan senyawa 5-Fluorourasil.

1.6. Keaslian Penelitian

Tabel 1. 1 Keaslian Penelitian

Penelitian	Persamaan	Perbedaan
Analisis <i>In Silico</i> Genistein Dan Analognya Sebagai Inhibitor Kanker Payudara <i>Reseptor Estrogen Alfa Positif</i> (ER α +). (Fauzan Zein <i>et al.</i> , n.d.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengujian yang dilakukan sama yaitu sebagai antikanker payudara 2. Senyawa yang digunakan sama yaitu senyawa <i>genistein</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reseptor yang digunakan berbeda yaitu <i>Reseptor Estrogen Alfa Positif</i> (ERα+) 2. Metode <i>docking</i> (software) yang digunakan berbeda yaitu ArgusLab® 4.0.1
Molecular <i>docking</i> turunan kalkon terhadap <i>reseptor estrogen β</i> (ER- β) sebagai antikanker payudara (Pratoko, 2013).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengujian yang dilakukan sama yaitu sebagai antikanker payudara 2. Metode <i>docking</i> (software) yang digunakan sama yaitu MVD 3. Reseptor yang digunakan sama yaitu <i>reseptor estrogen β</i> (ER-β) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Senyawa yang digunakan berbeda yaitu kalkon
<i>Virtual Screening Natural Compounds from Plants as Inhibitor of Estrogen Receptor Alpha I</i> (ESR1) (Kusuma & Hadi, 2019).	<p>Pengujian yang dilakukan sama yaitu sebagai antikanker payudara</p> <p>Senyawa yang digunakan sama yaitu senyawa isoflavon</p>	<p>Reseptor yang digunakan berbeda yaitu <i>Reseptor Estrogen Alfa Positif</i> (ERα+)</p> <p>Metode <i>docking</i> (software) yang digunakan berbeda yaitu MOE 2014.09019</p>
Simulasi Penambatan Molekuler <i>Coumestrol</i> , <i>Daidzein</i> , dan <i>Genistein</i> Pada Reseptor Estrogen Alfa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pengujian yang dilakukan sama yaitu sebagai antikanker payudara 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Senyawa yang digunakan lebih spesifik yaitu <i>Coumestrol</i>, <i>Daidzein</i>, dan <i>Genistein</i> 2. Metode <i>docking</i> (software) yang digunakan berbeda yaitu PLANTS 1.2 3. Reseptor yang digunakan sama yaitu Reseptor Estrogen alfa

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara

2.1.1. Pengertian Kanker Payudara

Penyebab kedua kematian yang paling umum adalah kanker, yang disebabkan oleh perubahan genetik yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali (Alberta *et al.*, 2021). Kanker adalah gangguan yang berasal dari perubahan pada sel-sel abnormal yang diakibatkan oleh mutasi dalam DNA yang bersifat genetik. Sel-sel yang tidak normal ini memiliki kemampuan untuk mengalami pembelahan dan pertumbuhan yang tidak terkendali di dalam jaringan sekitarnya (Brunner & Suddarth, 2002).

Kelenjar payudara, saluran, dan jaringan pendukungnya merupakan tempat asal mula kanker payudara. Jaringan payudara mengumpulkan sel-sel menyimpang pada tingkat yang tidak diatur dan tidak alami, yang mengarah pada perkembangan kanker payudara. Sel-sel yang terkena dampak adalah akibat dari mutasi luas yang mengubah penampilan, ukuran, atau fungsinya (Santi, 2015).

Ekspresi ER α yang berlebihan biasanya ditemukan pada kanker payudara yang terjadi pada tahap awal. Protein pengikat estrogen ER α merangsang pembelahan sel dan pembentukan tumor (Allred *et al.*, 2004). Genotoksisitas estrogen dapat berkontribusi pada proses yang mendorong pertumbuhan sel kanker payudara. Proliferasi juga dapat terjadi akibat aktivasi gen faktor pemacu pertumbuhan pada sel stroma dan epitel (Ramirez, 2018).

2.1.2. Faktor Risiko Kanker Payudara

Keberadaan faktor risiko, stadium penyakit saat diagnosis, susunan biologisnya, dan kesehatan pasien secara keseluruhan pada saat kanker ditemukan hanyalah beberapa elemen yang mempengaruhi prognosis kanker payudara. Saat seorang pasien pertama kali masuk rumah sakit, stadium kankernya dipengaruhi oleh status sosial, situasi keuangan, dan masalah demografisnya.

Usia, genetika, dan penyakit keturunan atau keturunan diduga menjadi faktor risiko kanker payudara, begitu pula penggunaan kontrasepsi oral, terapi penggantian estrogen setelah menopause, dan paparan karsinogen. Faktor risiko lainnya termasuk jenis pekerjaan yang melibatkan paparan bahan-bahan industri, pola konsumsi alkohol, persentase lemak tubuh, dan kebiasaan merokok. Kehamilan, persalinan, dan menyusui merupakan variabel lain yang dapat menurunkan risiko kanker payudara.

Menurut *De Vita*, di antara semua penyakit kronis, kankerlah yang paling bisa diobati. Namun, angka kematian akibat kanker payudara masih relatif tinggi di negara-negara terbelakang. Masalah utamanya adalah penundaan kanker (*Cancer Delay*). Indonesia pun sama. Menurut data 80% pasien datang pada stadium III dan IV (LUMINTANG *et al.*, 2015).

2.1.3. Klasifikasi Kanker Payudara

Ada beberapa kategori di mana kanker payudara dapat ditempatkan. Menurut Kopans (1998), kanker payudara dikategorikan menjadi beberapa kategori berikut:

- a. Stadium I merupakan tahap awal kanker payudara, di mana ukuran tumor biasanya tidak lebih dari 2 cm dan belum menyebar ke bagian tubuh lainnya.
- b. Stadium II (A dan B) adalah tahap di mana ukuran tumor kanker payudara berkisar antara 2 - 5 cm dan telah menyebar ke kelenjar getah bening di ketiak.
- c. Stadium III merujuk pada tahap kanker payudara yang bisa memiliki berbagai ukuran tumor. Kanker ini sudah menyebar ke kelenjar getah bening di ketiak dan bisa juga infiltrasi ke fascia pektoralis (IIIA) atau bahkan kulit (pada tahap IIIB).
- d. Stadium IV adalah tahap lanjut kanker payudara di mana kanker telah menyebar jauh ke bagian tubuh lainnya, seperti tengkorak, tulang belakang, paru-paru, hati, atau panggul.

2.1.4. Pemeriksaan Kanker Payudara

Tes *mammografi*, *ultrasonografi* (USG), dan biopsi adalah beberapa metode evaluasi kanker payudara yang dikembangkan, menurut (Barber *et al.*, 2008).

Metode *mamografi* melibatkan pemfokusan pada daerah payudara dan kemudian mengambil *X-ray* untuk memberikan gambaran umum dari jaringan payudara. *Mammogram* digunakan untuk mencari kalsifikasi kecil di payudara yang mungkin merupakan tanda pertama kanker payudara. Kekurangan *mammografi* mencakup kurangnya kemampuan sensitivitasnya dalam mengkaji payudara wanita muda yang memiliki payudara besar dan belum

melahirkan. Selain itu, *mammografi* tidak mampu membedakan dengan baik antara lesi yang berstruktur padat dan yang berstruktur cair, sehingga seringkali perlu dilakukan pemeriksaan tambahan dengan menggunakan *ultrasonografi* (USG) untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Barber *et al.*, 2008).

Gelombang suara digunakan dalam pemeriksaan *Ultrasonografi* (USG), pemeriksaan payudara, untuk mengetahui kelainan payudara. Fakta bahwa *Ultrasonografi* (USG) bergantung pada keterampilan operator untuk mendapatkan temuan yang dapat diandalkan adalah salah satu keterbatasannya. Selain itu, *Ultrasonografi* (USG) tidak dapat membedakan antara klasifikasi kecil dan payudara yang sebagian besar terdiri dari jaringan lemak. (Barber *et al.*, 2008).

Proses biopsi melibatkan pengambilan sampel jaringan dari area payudara yang dicurigai mengalami perkembangan kanker, yang kemudian dianalisis untuk menentukan keberadaan sel kanker atau tidak. Sampel ini selanjutnya akan diperiksa dengan menggunakan mikroskop. Kerentanan pemeriksaan biopsi adalah potensinya membahayakan manusia. Jika jaringan yang meragukan tidak dapat ditemukan dengan pengujian lain, prosedur biopsi digunakan (Barber *et al.*, 2008).

2.2. Tanaman Kedelai

2.2.1. Klasifikasi Kedelai

Jenis kacang-kacangan khusus yang terkenal dengan kandungan protein dan minyaknya yang tinggi adalah kedelai (*Glycine max* L.). Ini kaya akan vitamin dan mineral selain kalori. Tanaman polong-polongan yang dikenal dengan nama kedelai juga dikenal dengan nama ilmiah *Glycine max* (kedelai kuning) dan *Glycine soja* (kedelai hitam).

Berdasarkan taksonominya tanaman kedelai dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Adisarwanto, 2013):

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermathophyta*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Rosales*

Famili : *Leguminosae*

Genus : *Glycine*

Spesies : *Glycine max* (L.) Merrill



(Sumber : [Cara Budidaya Kedelai Yang Baik | KampusTani.Com](#))

Gambar 2. 1 Tanaman Kedelai (*Glycine max L.*)

2.2.2. Morfologi Kedelai

Banyak orang menyukai kedelai, yang merupakan komponen kuliner yang sangat umum. Kedelai mempunyai kandungan protein yang tinggi disamping nilai gizi lengkap lainnya. Kegunaan kedelai diantaranya adalah sebagai sumber pangan manusia, sumber pakan ternak, dan sumber komponen industri (Cahyadi, 2007).

Dalam hal morfologi, tanaman kedelai melibatkan organ-organ seperti biji, akar dan nodul, batang, daun, bunga, dan polong. Berikut adalah gambaran morfologi dari tanaman kedelai:

a. Biji

Salah satu unsur morfologi kedelai yang memiliki kepentingan komersial adalah biji. Setiap polong berisi dua hingga tiga biji dengan ukuran berbeda. Tergantung pada kultivarnya, biji kedelai bisa berbentuk bulat, agak pipih, atau lonjong (Adisarwanto, 2009). Biji kedelai dikelompokkan dalam ukuran biji besar (>14 g/100 biji),

ukuran sedang (10-14 g/100 biji) dan ukuran kecil (<10 g/100 biji) (Adie dan Krisnawati, 2013).

b. Akar dan Bintil

Akar dari tanaman kedelai terbagi menjadi akar tunggang, akar serabut yang tumbuh mengelilingi akar tunggang, dan akar cabang yang berasal dari akar sekunder. Untuk menjadi akar yang potensial dan akhirnya tumbuh ke dalam tanah, akar kedelai mulai tumbuh dari lapisan yang melapisi bagian dalam biji, yang disebut mesofil. Bakteri *Rhizobium japonicum* dapat membentuk simbiosis dengan akar kedelai untuk menghasilkan nodul akar. Proses fiksasi nitrogen dari udara menggunakan nodul akar ini adalah cara untuk menyediakan nitrogen yang diperlukan untuk pertumbuhan tanaman kedelai (Adisarwanto, 2013).

c. Batang

Tanaman kedelai terdiri dari batang yang memiliki tekstur lunak. Pertumbuhan batang pada tanaman kedelai dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe yang berbeda, yaitu tipe *determinate* dan tipe *indeterminate* (Fachruddin, 2000). Batang tipe *indeterminate* mampu untuk tetap tumbuh dan menghasilkan daun baru bahkan setelah tanaman telah memulai pembungaan, sementara batang tipe *determinate* berhenti tumbuh ketika tanaman sudah dalam tahap pembungaan. Terkait dengan variasi kultivar, batang pada tanaman kedelai dapat memiliki tingkat percabangan yang beragam, mulai dari

tanaman yang bercabang hingga yang tidak. Secara umum, biasanya terdapat 1 hingga 5 cabang pada setiap tanaman kedelai (Suhartina & Kuswantoro, 2011).

d. Daun

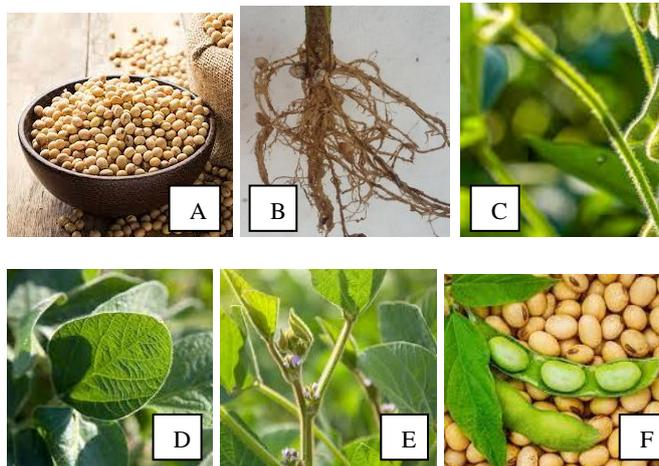
Daun pertama yang timbul setelah kotiledon adalah daun tunggal yang tumbuh berseberangan (*anifoliate*). Kemudian, daun-daun yang biasanya tumbuh memiliki bentuk *trifoliate*. Secara umum, daun pada tanaman kedelai ada dua bentuk, yaitu bulat (*oval*) dan lancip (*lanceolate*) (Sumarno, 2018). Daun kedelai biasanya mempunyai bentuk bulat (lonjong), ujung tumpul, dan permukaan daun berbulu. Tiga helai daun membentuk satu daun kedelai yang merupakan tumbuhan komposit. Daun kedelai biasanya berwarna hijau muda atau hijau kekuningan, dan seiring bertambahnya usia, daun tanaman akan rontok (Andrianto dan Indarto, 2004).

e. Bunga

Bunga kedelai yang bisa berwarna putih atau ungu, adalah bunga yang bersifat hermafrodit, artinya memiliki kedua alat reproduksi jantan dan betina yang terletak dalam satu tempat (Wahyudin *et al.*, 2017). Antara 30 dan 50 hari setelah tanam, tanaman kedelai mulai berbunga. Kelopak bunga masih tertutup pada saat penyerbukan, sehingga kecil kemungkinan terjadinya persilangan alami. Sebelum bunganya berubah menjadi polong, 60% diantaranya akan rontok (Logo *et al.*, 2018).

f. Polong

Satu kali mekar bisa menghasilkan 2-20 buah, sedangkan satu tanaman bisa menghasilkan lebih dari 400 buah. Satu polong dapat menampung 1-5 biji, namun seringkali satu polong memiliki 2-3 biji. Polongnya lurus atau tipis, berlekuk, dan panjangnya berkisar antara 2-6 cm. Kuning muda hingga abu-abu kuning, coklat, atau hitam menggambarkan buah matang (Kurniawati dan Adie, 2013).



(Sumber: [Kacang kedelai biji matang dengan kedelai Foto Stok 1479485951 | Shutterstock/](#))

Gambar 2. 2 Struktur Tanaman Kedelai antara lain: A. Biji, B. Akar, C. Batang, D. Daun, E. Bunga, F. Polong

2.2.3. Kandungan

Kedelai adalah sumber utama protein dan lemak nabati yang memiliki peran signifikan dalam aspek gizi. Kandungan protein dalam kedelai mencapai 35%, dan bahkan pada jenis unggul, kadar proteinnya bisa mencapai 40-43%. Jika dibandingkan dengan beras, jagung, tepung singkong, dan kacang hijau, kedelai memiliki kadar

protein yang lebih tinggi (Esti, 2010). Dengan mengonsumsi 157,14 gram makanan yang berasal dari kedelai, seseorang dapat memenuhi kebutuhan protein harian sebesar 55 gram jika ia tidak diizinkan untuk mengonsumsi daging atau sumber protein hewani lainnya.

Kedelai mengandung berbagai zat antioksidan, termasuk vitamin E, vitamin A, provitamin A, vitamin C, dan senyawa flavonoid jenis isoflavon. Seperti bahan hijau yang ada pada tumbuhan hijau, flavonoid adalah sejenis pigmen. Zat ini memiliki sifat yang dapat menghasilkan aroma yang kurang sedap sebagai salah satu karakteristiknya. Isoflavon adalah sejenis flavonoid yang secara melimpah terdapat dalam biji kedelai, dan memiliki manfaat yang besar untuk kesehatan (Ishbah, 2012).

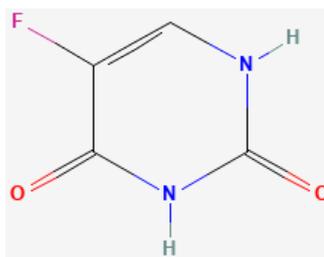
Kedelai memiliki kandungan isoflavon dalam kisaran konsentrasi sekitar 2-4 mg per gram. Isoflavon ini seringkali berwujud molekul yang kompleks atau terikat dengan senyawa gula melalui ikatan glukosida. *Genistein*, *daidzein*, *glisitin*, *formononetin*, *biochanin A*, dan *coumestrol* merupakan senyawa isoflavon utama pada golongan ini (Ayuningtias, 2009).

Kapasitas isoflavon untuk bertindak sebagai antioksidan dan agen antikanker merupakan spesialisasi mereka yang diakui (Pawiroharsono, 2008). Menurut penelitian epidemiologi, konsumen makanan kedelai mengalami penurunan kejadian kanker payudara. Selain itu, isoflavon kedelai telah terbukti memblokir enzim DNA

topoisomerase dan tirosin kinase, yang berarti dapat mencegah pertumbuhan sel kanker dan angiogenesis (Ayuningtias, 2009).

2.3. 5-Fluorourasil (5-FU)

Sejak ditemukan 50 tahun lalu, *5-Fluorourasil* (5-FU), yang memiliki aktivitas antitumor luas dan bekerja sama dengan obat antikanker lainnya, telah muncul sebagai obat antikanker yang penting (Miura *et al.*, 2010). *5-Fluorourasil* (5-FU) adalah senyawa yang memiliki rumus molekul $\text{CH}_3\text{FN}_2\text{O}_2$ dan memiliki nama IUPAC *5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione*. Berikut struktur senyawa *5-fluorourasil* (5-FU):

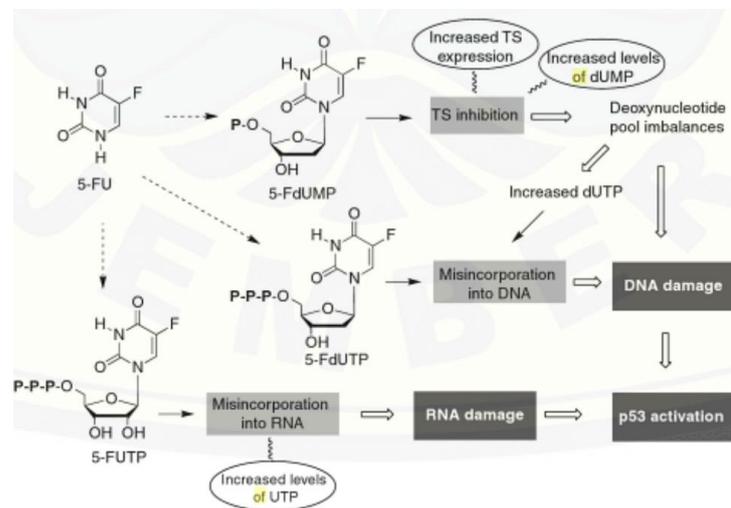


(sumber: PubChem)

Gambar 2. 3 struktur senyawa *5-fluorourasil* (5-FU)

Kanker payudara, kanker saluran pencernaan, khususnya kanker kolorektal stadium lanjut, semuanya diobati dengan obat antikanker atau agen kemoterapi 5-FU (Febriany, 2013). Biasanya, 5-FU diberikan secara intravena (IV) dan topikal. Karena obat ini memiliki tingkat penyerapan yang terbatas dalam sistem pencernaan, obat ini diberikan secara intravena. Perawatan untuk tumor padat yang berkembang seperti kanker kolorektal, payudara, ovarium, pankreas, dan lambung biasanya melibatkan obat *5-Fluorourasil* (Akbari & Javar, 2013).

5-fluorourasil mengalami transformasi menjadi tiga metabolit utama yang berpotensi aktif, yakni *monofosfat fluorodeoxyuridine* (FdUMP), *trifosfat fluorodeoxyuridine* (FdUTP), dan *fluorouridine trifosfat* (FUTP). Metabolit aktif tersebut berperan dalam menghambat sintesis RNA dan mengganggu aktivitas enzim *thymidylate synthase* (TS), yang dapat menyebabkan kerusakan pada DNA sel (Miura *et al.*, 2010). Berikut ini adalah mekanisme 5-FU dalam menghambat pertumbuhan sel kanker:



(sumber: avendano dan menendes, 2008)

Gambar 2. 4 Mekanisme Kerja 5-FU

Pasien telah melaporkan mengalami efek samping 5-FU seperti neutropenia, stomatitis, diare, dan sindrom makanan tangan. Masing-masing hasil ini terhubung dengan teknik administrasi pasien (Meyerhardt & Mayer, 2005).

2.4. Reseptor Estrogen

Perkembangan, diferensiasi, dan pengoperasian sistem reproduksi sangat dipengaruhi oleh estrogen. Hanya sel dengan reseptor estrogen yang akan bereaksi

ketika estrogen memasuki sel (Beshay, 2013). Pergeseran konformasi pada reseptor estrogen yang memungkinkan pengikatan pada koaktivator dan mengaktifkan faktor transkripsi terjadi ketika ia berikatan dengan estrogen. Bergantung pada jenis dan tujuan spesifiknya, pengaktifan transkripsi gen akan merangsang produksi protein khusus, yang selanjutnya akan mempengaruhi berbagai proses dalam sel (Putra *et al.*, 2008). Estrogen mempengaruhi transkripsi gen yang mengontrol proliferasi sel dengan membentuk kompleks aktif dengan *reseptor estrogen* (RE).

Estrogen merangsang pertumbuhan sel-sel payudara yang normal, dan proses ini juga dapat mendorong perkembangan sel kanker yang memiliki reseptor estrogen. Reseptor estrogen hadir dalam dua subtipe, yaitu *reseptor estrogen α* (ER α) dan *reseptor estrogen β* (ER β), yang terdapat di berbagai jaringan tubuh. ER β umumnya ditemukan pada sel-sel epitel payudara, sedangkan ER α lebih umum di sel epitel endometrial di uterus. *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs), yang dapat bersaing dengan estrogen, memiliki potensi untuk mengurangi aktivitas proliferasi sel-sel payudara, mencegah perkembangan sel kanker, dan pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel kanker. SERM dapat mengaktifkan ER β di sel endometrium uterus sekaligus menghambat ER α di jaringan payudara. Oleh karena itu, untuk mendapatkan tindakan tertentu pada satu jenis reseptor estrogen, pencarian molekul dengan selektivitas tinggi sangatlah penting (Fitriasar & Wijayanti, 2008).

Efek estrogen pada ekspresi gen dan pertumbuhan sel berhubungan dengan Estrogen- α (ER- α). Perkembangan kanker payudara secara signifikan

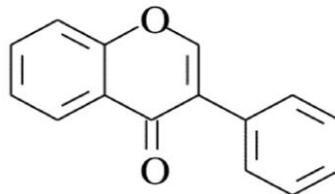
dipengaruhi oleh faktor transkripsi yang diinduksi ligan yang dikenal sebagai ER- α , yang juga dapat digunakan untuk melacak pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel kanker payudara (Anggorowati, 2013). Kerja Estrogen- β (ER- β) dimodulasi secara negatif pada aksi ER- α , dan juga mempunyai dampak menekan pertumbuhan (Mohtar *et al.*, 2021).

Struktur protein ER- β tersedia dalam basis data protein dengan kode identifikasi tambahan 1QKM. Pemilihan struktur ini disebabkan oleh panjang rantai asam amino terpanjangnya, yaitu mencapai 203 asam amino, dan tidak terdapat asam amino yang mengalami kerusakan atau tidak teridentifikasi. Struktur ER- β ini berupa struktur kristal yang terdiri dari rantai tunggal yang berdasarkan monomer. Masing-masing monomer dalam struktur kristal ER- β memiliki satu rantai. Terdapat *genistein* dalam ER- β , yang merupakan obat yang dapat menginduksi aktivasi reseptor estrogen. Namun, akhirnya *genistein* tidak digunakan (Mulyati, 2022).

2.5. Senyawa Isoflavon

Semacam bahan kimia metabolit sekunder yang dikenal sebagai isoflavon merupakan komponen kompleks flavonoid. Isoflavon memiliki fungsi biologis yang signifikan, seperti mencegah pertumbuhan sel kanker hati, rahim, dan payudara. Mikroorganisme tidak dapat menghasilkan isoflavon, hanya tumbuhan yang bisa. Beberapa tumbuhan, seperti semanggi, biji wijen, bunga matahari, ubi, jeruk, dan tomat, juga memiliki kandungan isoflavon yang signifikan. Salah satu contoh tumbuhan ini termasuk dalam keluarga *Leguminosae*, yang juga

mencakup kedelai dan kacang tunggak. Struktur umum senyawa isoflavon dapat dilihat pada Gambar 2.3



(Sumber: Chemdraw 12.0)

Gambar 2. 5 Struktur Umum Senyawa Isoflavon

Genistein adalah jenis isoflavon (*4,5,7-trihidroksiisoflavon*) yang dapat ditemukan secara melimpah dalam daun tanaman subteranian (*Trifolium subterraneum* L. var. *Dwalganup*) dan juga dalam kacang kedelai (*Glycine max*). Senyawa *genistein* yang terkandung dalam bentuk glikosida dalam kacang kedelai, dengan persentase sekitar 0,1%, dapat mengalami degradasi oleh bakteri dan enzim dalam sistem pencernaan, menghasilkan bentuk *genistein* yang lebih sederhana (Mariane, 2011).

Gugus hidroksi yang ditemukan di kedua sisi *genistein* memberikan struktur yang menyerupai 17 β -estradiol, variasi estrogen endogen dengan afinitas paling besar terhadap RE α . Dengan menurunkan jumlah *reactive oxygen species*, *genistein* memiliki kualitas antioksidan dan antikanker. Ini juga merangsang pengembangan enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* dan *catalase* serta memodifikasi gen yang mengontrol siklus sel dan apoptosis (Park *et al.*, 2010). *Genistein* telah diketahui berinteraksi dengan beberapa target biokimia dalam sel tubuh, termasuk *protein tirosin kinase*, *topoisomerase II*, *reseptor estrogen*, *transport ABC*, dan berbagai protein lainnya.

2.6. Studi *In Silico*

Dengan menggunakan teknik simulasi komputer, eksperimen atau pengujian disebut sebagai "Uji *in silico*". Sebagai cara untuk mempercepat proses peningkatan aktivitas senyawa induk, pengujian *in silico* kini sering digunakan untuk memulai pengembangan senyawa terapeutik baru. Eksperimen *in silico* digunakan untuk membuat prediksi, menawarkan ide, dan menyajikan wawasan segar atau terobosan terapeutik (Hardjono, 2013).

Uji kering dilakukan dengan menggunakan metode *in silico* di komputer. Strategi ini menggunakan teknik penambatan molekul. Dimulai dari struktur tak terikat yang dihasilkan oleh simulasi dinamika molekuler, *homology modelling*, dll., teknik komputer yang disebut *Molecular Docking* digunakan untuk memprediksi secara tepat interaksi antara molekul besar (reseptor) dan molekul kecil (ligan) (Arry, 2012).

Dalam beberapa dekade terakhir, teknik *docking* dalam pembuatan obat telah berubah. Afinitas dan aktivitas molekul kecil kemudian dapat diantisipasi karena *docking* dapat digunakan untuk memprediksi orientasi pengikatan kandidat terapi molekul kecil ke protein. Karena ligan dan protein sama-sama fleksibel, maka hubungan ini disebut sebagai hubungan "*hand-in-glove*". Untuk menciptakan koneksi "*induced-fit*" secara keseluruhan, ligan dan protein memodifikasi konformasinya selama proses tersebut. *Docking* berupaya mengurangi total energi bebas sistem dengan mencapai bentuk protein dan ligan

yang optimal dari orientasi relatif (Mukesh dan Rakesh, 2011). Metode *docking* melibatkan penempatan ligan pada situs aktif reseptor. Kemudian, bergantung pada konformasi struktural dan karakteristik molekul, metode ini akan mengevaluasi molekul menggunakan parameter *Genetic Algorithm dan Lamarckian GA* dan menilainya dengan *scoring function* (Syahputra, 2014).

2.7. Hukum Lima Lipinski

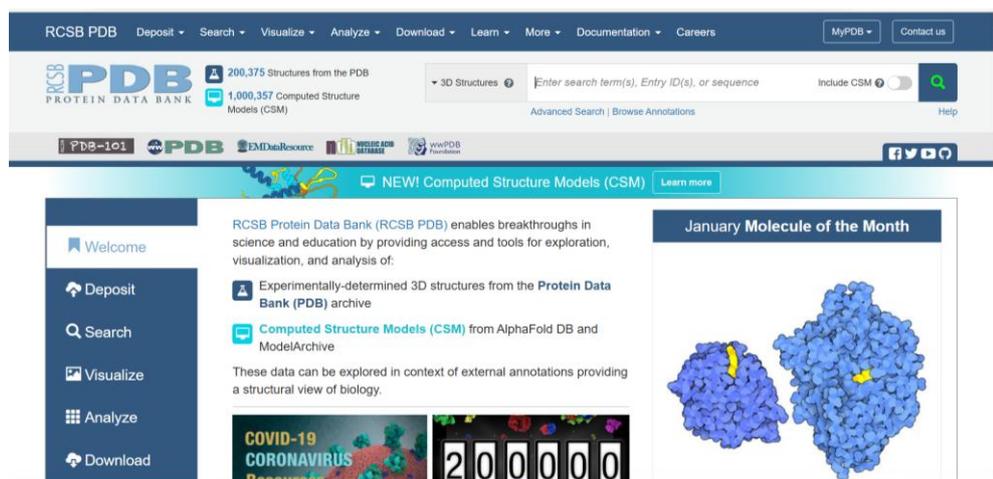
Lipinski et al. (1997) telah melakukan analisis terhadap 2.245 obat dari *World Drugs Index* sebagai basis data. Berdasarkan hasil analisis tersebut, jika sebuah senyawa memiliki berat molekul lebih dari 500, nilai log P (logaritma koefisien partisi oktanol/air) melebihi +5, jumlah donor ikatan H (HBD) yang diindikasikan oleh jumlah gugus O-H dan N-H melebihi 5, serta jumlah akseptor ikatan H (HBA) yang diindikasikan oleh jumlah atom O dan N melebihi 10, maka senyawa tersebut cenderung sulit diserap dan memiliki permeabilitas yang rendah. Kriteria ini, yang semua nilainya merupakan kelipatan dari lima, dikenal sebagai "Hukum Lima Lipinski". Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa zat yang dianalisis dapat dengan mudah diserap dan memiliki permeabilitas yang baik, dengan menggunakan analisis berdasarkan lima aturan Lipinski. Ini dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia seperti *berat molekul* (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD) (Kesuma et al., 2018).

2.8. Database

2.6.1. Protein Data Bank (PDB)

Jika dapat diakses secara gratis di <https://www.rcsb.org/.pdb/>, *Bank Data Protein* adalah satu-satunya sumber dan tempat penyimpanan data dalam bentuk struktur 3D protein, asam nukleat, dan struktur kompleks dari RCSB PDB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank*).

Dalam penelitian ini, perangkat lunak digunakan untuk melengkapi prosedur *docking* dengan menyediakan ID reseptor dari molekul obat yang sedang diselidiki. Bank data protein adalah sumber informasi yang menyimpan data tentang molekul-molekul kehidupan yang ada dalam berbagai spesies, termasuk manusia, hewan, tumbuhan, bakteri, dan ragi. Basis data ini tersedia untuk akses oleh pengguna dan diperbarui secara mingguan (Protein Data Bank, 2018).

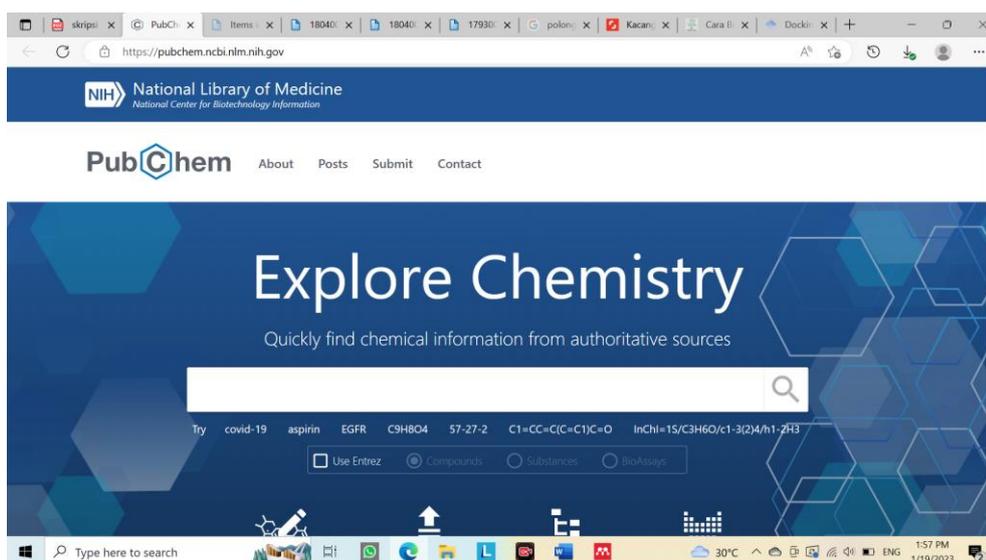


(Sumber: <https://www.rcsb.org/>)

Gambar 2. 6 Sumber Database Protein Data Bank

2.6.2. PubChem

Institut Kesehatan Nasional AS (NIH) telah menciptakan PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>) sebagai database publik untuk data molekuler. Database PubChem menyimpan informasi mengenai lebih dari 1,8 juta senyawa yang terkait dengan lebih dari 27 juta catatan yang menggambarkan struktur kimianya secara khusus. Selain itu, database ini juga mencakup lebih dari 449.000 catatan *bioassay* yang berasal dari ribuan eksperimen biokimia in vitro dan berbasis sel, yang ditujukan untuk lebih dari 7.000 protein dan gen yang beragam. Senyawa-senyawa ini merupakan bagian dari hampir 70 juta senyawa yang telah terakumulasi dalam database tersebut (Xie, 2010). Untuk digunakan dalam penelitian *moleculer docking*, struktur kimia suatu zat tersedia untuk diunduh gratis di situs web PubChem ini.



(Sumber: PubChem (nih.gov))

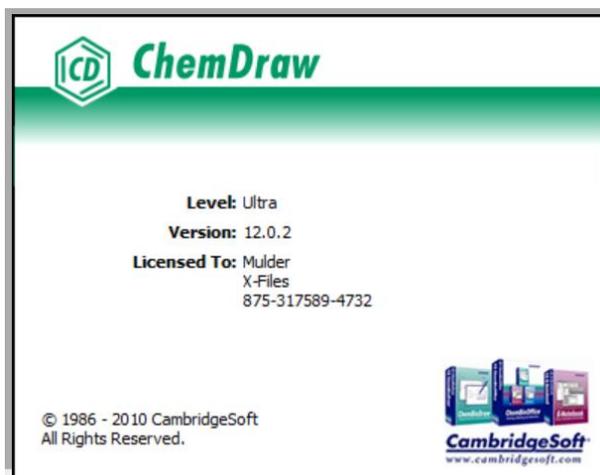
Gambar 2. 7 Sumber Database PubChem

2.9. Perangkat Lunak

2.8.1. *ChemDraw*

Salah satu fungsi *ChemOffice*, produk bisnis kimia besar *Perkin Elmer* dan *Cambridge Software*, adalah *ChemDraw*. Program ini memiliki sejumlah kemampuan untuk membuat sketsa struktur molekul (Yuanita *et al.*, 2018). Aplikasi *Chem 3D* dan *Chem Finder* juga tersedia di *ChemOffice* selain *ChemDraw*.

Secara umum, struktur molekul dalam format 2D biasanya digambar menggunakan perangkat lunak *ChemDraw*, sementara struktur molekul dalam format 3D dapat dibuat menggunakan *Chem 3D Ultra*. *ChemDraw* memiliki berbagai fungsi, seperti menghasilkan nama dan struktur senyawa, mengonversi nama kimia menjadi struktur stereokimia yang benar, serta menghitung rumus molekul dan berat molekul senyawa. Selain itu, dengan menggunakan korelasi spektral, perangkat ini dapat membantu menemukan nama IUPAC yang sesuai dengan struktur tertentu, dan juga dapat memberikan perkiraan spektrum NMR dari struktur senyawa yang memiliki atom langsung (Pratiwi *et al.*, 2019).



(Sumber: Aplikasi ChemDraw)

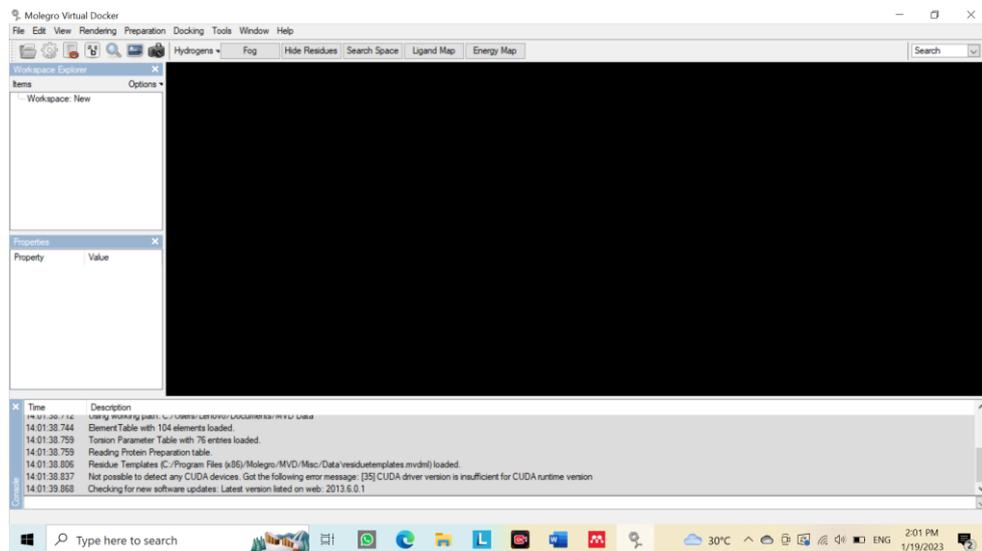
Gambar 2. 8 Aplikasi ChemDraw

2.8.2. Molegro Virtual Docker

Molegro Virtual Docker (MVD) merupakan suatu platform yang lengkap untuk melakukan analisis dan estimasi interaksi antara ligan dengan makromolekul. Ligan, yang merupakan molekul sederhana, berperan sebagai donor pasangan elektron (basa Lewis) dalam senyawa kompleks tersebut. Bahan kimia tertentu yang dapat menempel pada reseptor dan menghasilkan tindakan tertentu dikenal sebagai ligan. Dengan berulang kali menciptakan beberapa konformasi ligan potensial dan menginduksi interaksi energi dengan makromolekul ini, mekanisme pengikatan ligan diidentifikasi. Bentuk ligan dengan skor tertinggi dikembalikan untuk pemeriksaan tambahan. *CLC Bio* adalah perusahaan di balik MVD. Bertempat di Denmark, USA, dan Taiwan. MVD kompatibel dengan Windows 7, Vista, 2003, XP, atau 2000, Linux (sebagian besar distribusi standar, tersedia 32 dan 64 bit), Mac OS X

10.5 Intel (dan versi terbaru). MVD merupakan aplikasi berbayar dengan *free 30 day trial license* (Molegro, 2011).

Struktur tiga dimensi dari protein dan ligan diperlukan untuk MVD; struktur ini sering diperoleh melalui pengukuran sinar-X/NMR atau pemodelan homologi. *Docking* ligan fleksibel yang dilakukan oleh MVD memungkinkan penentuan bentuk ideal ligan saat *docking* tersebut (Molegro, 2011). Molekul dimasukkan ke dalam MVD menggunakan format PDB, Mol2, SDF, dan XML. *Bank Data Protein* (PDB), yang kini berisi struktur tiga dimensi lebih dari 32.500 makromolekul biologis, adalah dokumen atau kumpulan data eksperimental yang dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB). Anda dapat mengakses RCSB PDB di <http://sg.pdb.org>. Rutgers adalah operator RCSB, *The State University of New Jersey*, dan *San Diego Supercomputer Center* di *University of California* (Kouranov *et al.*, 2006)

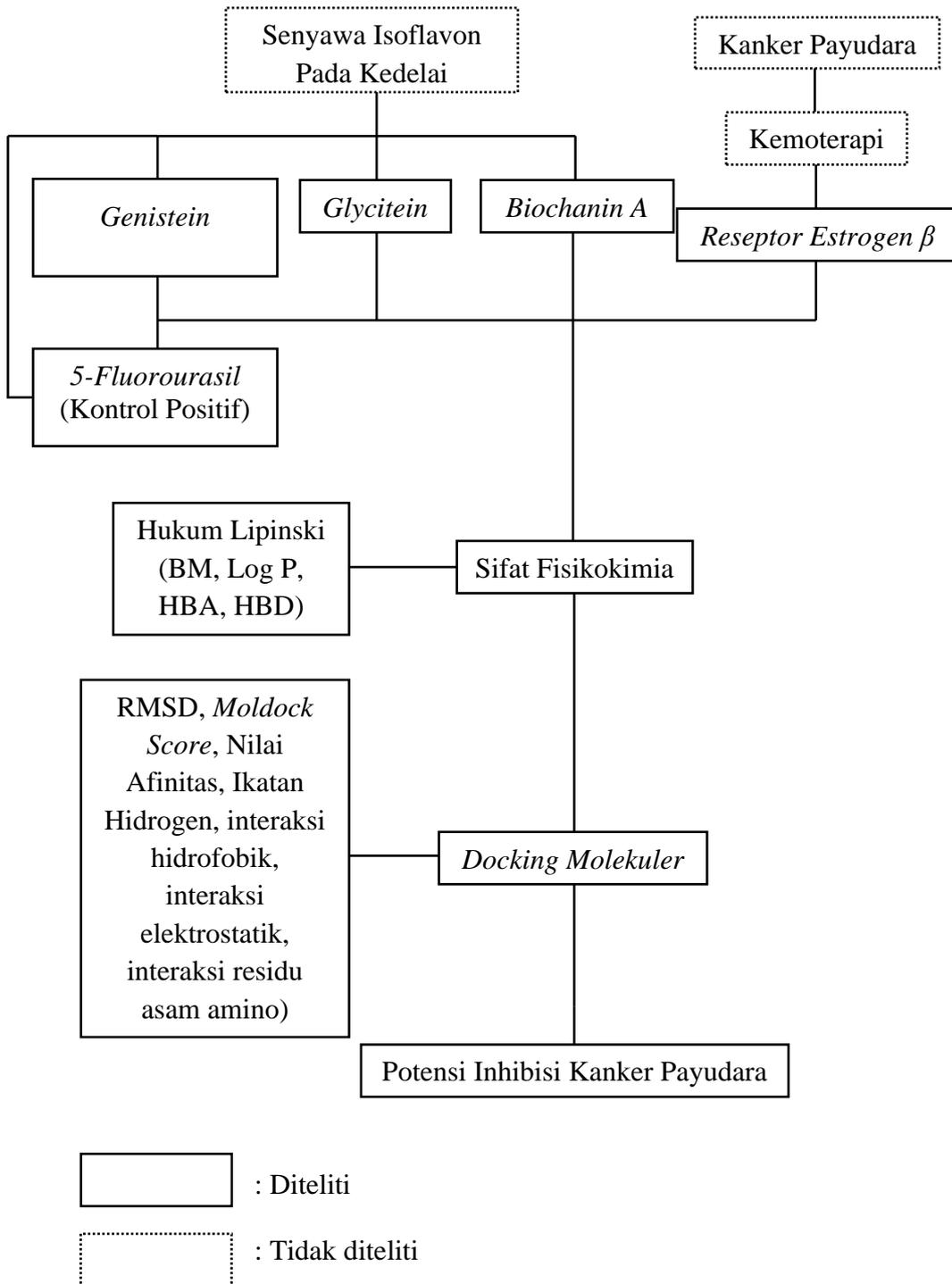


(Sumber: Aplikasi *Molegro Virtual Docker*)

Gambar 2. 9 Aplikasi *Molegro Virtual Docker*

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka Konsep



3.2. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah senyawa isoflavon pada tanaman kedelai yaitu *Genistein*, *glycitein* dan *biochanin A* memiliki interaksi residu asam amino dengan nilai afinitas lebih baik.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam kategori desain *pre-eksperimental* yang dilakukan dengan menggunakan pendekatan komputasi *in silico*. Fokus penelitian adalah pada senyawa-senyawa isoflavon (*Genistein*, *glycitein*, dan *biochanin A*) yang terdapat dalam tanaman kedelai. Penelitian ini ditujukan untuk memahami interaksi antara senyawa-senyawa ini dengan *reseptor Esterogen Beta* (ER- β) yang memiliki kode PDB ID: 1QKM. Metode ini memanfaatkan perangkat lunak seperti *Chem Bio Draw Ultra versi 12.0*, *Chem 3D Ultra versi 12.0*, dan *Molegro Virtual Docker versi 6.0*.

4.2. Variabel Penelitian

4.2.1. Variabel Bebas

Genistein, *glycitein* dan *biochanin A*, tiga bahan kimia isoflavon yang ditemukan pada tanaman kedelai, berperan sebagai variabel bebas penelitian ini.

4.2.2. Variabel Terikat

Berat molekul (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), nilai RMSD, nilai afinitas, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, elektrostatika, jarak ikatan, dan interaksi antar residu asam amino merupakan variabel terikat dalam penelitian ini.

4.3. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas dr. Soebandi Jember.

4.4. Waktu Penelitian

Waktu penelitian yang dilaksanakan oleh peneliti dalam rentang waktu bulan November-selesai 2022.

4.5. Definisi Operasional

a. Parameter Uji Fisikokimia

Tabel 4. 1 Parameter Uji Fisikokimia

No	Parameter	Keterangan	Rentang
1	Berat Molekul (BM)	Berat setiap atom berdasarkan struktur kimianya (Chander <i>et al.</i> , 2017).	≤ 500 Da (Lipinski, 2004) 130 – 725 g/mol (Chander <i>et al.</i> , 2017)
2	Log P	Nilai log koefisien partisi oktanol/air	< +5
3	<i>Hydrogen Bond Acceptors</i> (HBA)	Hubungan dengan pasangan tunggal yang bersedia berkontribusi (Ertl <i>et al.</i> , 2000).	< 5
4	<i>Hydrogen Bond Donor</i> (HBD)	Hubungan dengan pasangan tunggal yang bersedia berkontribusi (Ertl <i>et al.</i> , 2000).	< 10

b. Parameter *Molecular Docking*Tabel 4. 2 Parameter *Molecular Docking*

No	Parameter	Keterangan
1	Ligan	Molekul kecil yang terikat pada reseptor pada lokasi pengikatan tertentu diasumsikan memiliki potensi untuk melewati membran sel tubuh dan diserap oleh tubuh (Pratama, 2020).
2	Reseptor	Sel target memiliki molekul protein yang mengandung reseptor, baik itu berada di permukaan sel atau di dalam sel itu sendiri, yang berfungsi untuk mendeteksi sinyal kimia (Rye, <i>et al.</i> , 2017).
3	<i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD)	Parameter yang mengukur hubungan antara atom terdekat dari jenis yang sama dalam satu konformasi dan atom dalam konformasi lain (Masula <i>et al.</i> , 2018). Nilai RMSD < 2 Å (Hernández-Santoyo <i>et al.</i> , 2013).
4	<i>Moldock Score</i>	Energi ikatan yang diperlihatkan melibatkan jumlah energi yang diperlukan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Hardjono, 2017).
5	Ikatan Hidrogen	Ikatan kovalen muncul ketika atom hidrogen berinteraksi dengan atom yang memiliki sifat elektronegatif, seperti fluor (F), nitrogen (N), atau oksigen (O) (Arwansyah <i>et al.</i> , 2014).
6	Interaksi Hidrofobik	Selain interaksi yang menghindari situasi dalam lingkungan cair dan formasi cluster yang terdekat dalam struktur protein yang berbentuk globular, terdapat juga interaksi yang memengaruhi stabilitas ligan terhadap reseptor androgen (Arwansyah <i>et al.</i> , 2014).
7	Interaksi Elektrostatik	Interaksi ini timbul karena variasi dalam polaritas

		atom-atom tersebut (Sharp & Honi, 1990).
8	Jarak Ikatan	Pemisahan antara atom ligan dan reseptor dalam interaksi ikatan (Lodish <i>et al.</i> , 2008).
9	Interaksi residu asam amino	Tujuan dari interaksi ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan yang terjadi antara ligan dan reseptor (Rollando, 2017). Asam amino dalam protein ditemukan dalam residu asam amino (Murray <i>et al.</i> , 2000).
10	Nilai Afinitas	Nilai afinitas adalah parameter dalam proses <i>docking</i> yang mengukur kemampuan suatu senyawa untuk berinteraksi dengan reseptor (protein).

4.6. Alat dan Bahan Penelitian

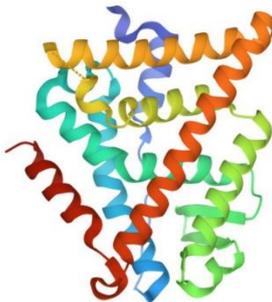
4.6.1. Alat

Perangkat berbasis perangkat keras dan perangkat lunak merupakan alat yang digunakan dalam penelitian ini. Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop Lenovo Ideapad 3 14IGL05 dengan spesifikasi *Processor Intel(R) Celeron(R) N4020 CORE I3*, RAM 4 dan *hard disk 512 GB*. Perangkat lunak yang digunakan adalah *Microsoft Excel 2019*, *Chem Bio Draw Ultra 12.0 versi trial*, *Chem 3D Ultra 12.0 versi trial*, dan *Molegro Virtual Docker versi 6.0 versi trial*.

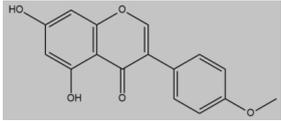
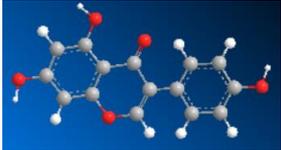
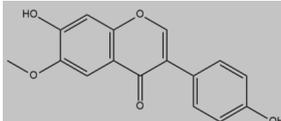
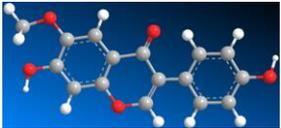
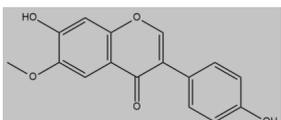
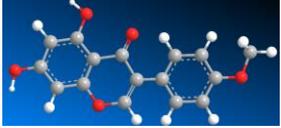
4.6.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu *reseptor Esterogen Beta (ER- β)* dengan kode PDB ID: 1QKM dan senyawa isoflavon pada tanaman kedelai yaitu *genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*.

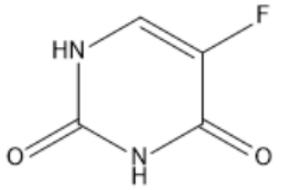
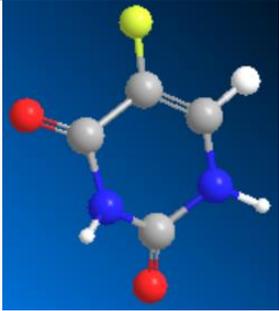
Tabel 4. 3 Struktur 3D Reseptor *Esterogen Beta* (ER- β) dengan kode PDB ID: 1QKM

Kode Reseptor	Struktur 3D Reseptor
<i>Esterogen Beta</i> (ER- β) dengan kode PDB ID: 1QKM	 <p data-bbox="758 974 1276 1008">Sumber : https://www.rcsb.org/structure/1QKM</p>

Tabel 4. 4 Struktur Ligan 2D dan 3D (Digambar dengan *Chem Bio Draw Ultra* versi 12.0)

Ligan (senyawa)	Struktur 2D	Struktur 3D
Genistein (5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl) chromen-4-one)		
Glycitein (7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxychromen-4-one)		
Biochanin A (5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one)		

Tabel 4. 5 Struktur 2D dan 3D Senyawa Pembanding (Digambar dengan *Chem Bio Draw Ultra* versi 12)

Ligan (senyawa pembanding)	Struktur 2D	Struktur 3D
5-Fluorourasil (5-fluoro-1H-pyrimidine-2,4-dione)	 <p>The image shows the 2D chemical structure of 5-Fluorouracil, a pyrimidine nucleobase. It consists of a six-membered ring with two nitrogen atoms (NH) and two carbonyl groups (C=O). A fluorine atom (F) is attached to the 5th carbon of the ring.</p>	 <p>The image shows a 3D ball-and-stick model of 5-Fluorouracil. The atoms are represented by spheres: carbon (grey), nitrogen (blue), oxygen (red), hydrogen (white), and fluorine (yellow). The model illustrates the spatial arrangement of the atoms in the molecule.</p>

4.7. Prosedur Kerja

4.7.1. Metode Mencari Data Fisikokimia

Aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12.0 digunakan untuk membuat struktur molekul 2D *Genistein*, *glycitein* dan *biochanin A*. Periksa berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Selain itu, dipilih senyawa yang mengikuti hukum Lipinski (Lipinski, 2004).

4.7.2. *Molecular Docking*

1. Preparasi Ligan

Struktur molekul 2D senyawa *Genistein*, *glycitein* dan *biochanin A* ditransformasikan terlebih dahulu menjadi model struktur 3D menggunakan aplikasi *Chem 3D Ultra* versi 12.0 dengan cara klik *view*, tampilkan jendela hotlink chem 3D, lalu klik *launch chem 3D*. Kemudian pada *Chem 3D Ultra* versi 12.0, energi setiap struktur senyawa 3D diminimalkan dengan cara klik *calculation*, klik MM2, klik *minimize energy*, dan klik *run*. Struktur senyawa 3D tersebut kemudian disimpan dalam format *.mol2* (Prasetyo *et al.*, 2019).

2. Preparasi Reseptor

Struktur 3D dari *Estrogen Receptor- β* yang digunakan pada penelitian ini didapat dari *bank data protein* (PDB) (<https://www.rcsb.org/structure/1QKM/>). PDB merupakan satu-satunya arsip tunggal dunia data struktur dari makromolekul biologis yang berisi informasi struktur pada makromolekul yang ditentukan dengan *X-Ray Kristalografi*, NMR dan lain-lain. *Estrogen Receptor- β* yang digunakan pada penelitian ini yaitu reseptor dengan PDB ID 1QKM yang terkompleks dengan ligan *genistein*. File reseptor tersebut disimpan dalam format *.pdb* (Pike, 1999).

3. Penambatan Ligan-Senyawa

Dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker*, reseptor dan ligan (struktur senyawa 3D yang diskriming) akan dipasang secara molekuler. Struktur 3D dari *Estrogen Receptor- β* , yang dapat ditemukan di Bank Data Protein (PDB), harus diimpor terlebih dahulu. Langkah selanjutnya adalah mengidentifikasi titik pada reseptor tempat obat akan berikatan (berinteraksi); lokasi ini berbentuk lubang (*cavities*) pada ligan reseptor. MVD kemudian mengimpor struktur senyawa bersama dengan ligan senyawa uji, yang diperiksa interaksi antar ikatan (*ligand map*), menemukan gugus farmakofor, dan menetapkan lokasi di mana obat akan berinteraksi (mengikat) dengan reseptor-ligan. Kemudian, dengan menggunakan perintah “*align*” program MVD, masukkan struktur ligan senyawa uji ke dalam lubang reseptor ligan yang dipilih. Kemudian perhatikan gambar (*view*) yang menunjukkan penempatan senyawa pada lubang reseptor (*cavities*). Bahan kimia tersebut secara otomatis dimasukkan ke reseptor melalui algoritma MVD setelah senyawa telah terikat satu sama lain dan ikatan berada di dalam rongga (Prasetyo *et al.*, 2019).

4.7.3. Teknik Analisa Data

Prediksi fisikokimia dan *molecular docking* senyawa yang berpotensi sebagai komponen farmasi menjadi dasar analisis data dalam penelitian ini. Hukum Lima Lipinski, yang memperhitungkan *berat molekul* (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia. Validasi antara reseptor dan ligan asli dengan target nilai $RMSD < 2 \text{ \AA}$ harus diperiksa terlebih dahulu ketika meninjau data dari studi docking molekuler. Dengan menggunakan Nilai RMSD, *Moldock Score*, nilai afinitas, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, dan interaksi antar residu asam amino, data dianalisis. Hasilnya disajikan dalam bentuk tabel statistik. Analisis dilakukan secara deskriptif untuk mengetahui variasi nilai afinitas dan interaksi residu asam amino zat uji (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019).

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1. Prediksi Sifat Fisikokimia

Hukum lima Lipinski, bersama dengan sejumlah parameter fisikokimia, digunakan untuk memprediksi prediksi sifat fisikokimia ini. Parameter fisikokimia yang dibutuhkan adalah *berat molekul* (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA dan *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Hasil prediksi sifat fisikokimia ditunjukkan pada tabel 5.1.

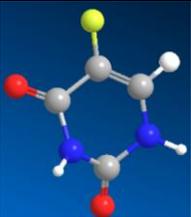
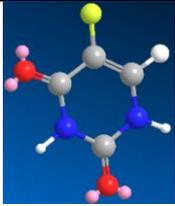
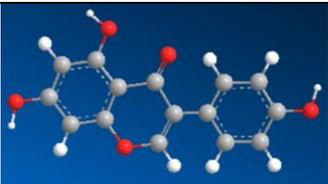
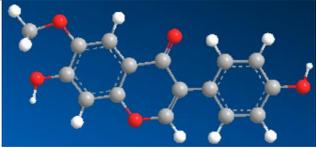
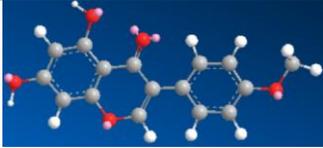
Tabel 5. 1 Hasil penentuan sifat fisikokimia dan penerapan hukum lima Lipinski terhadap senyawa *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A*

Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski				Penerapan Hukum Lima Lipinski
	BM	Log P	HBA	HBD	
<i>Genistein</i>	270.24	1.74	5	3	Ya
<i>Glycytein</i>	284.26	2.1	5	2	Ya
<i>Biochanin A</i>	284.07	2.1	5	2	Ya

5.2. Penentuan Energi Minimal

Senyawa *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein*, *Biochanin A* direpresentasikan secara grafis menggunakan *ChemBioDraw* Ultra versi 12.0 sebelum pengujian *in silico*, dan model struktur 3D dibuat menggunakan program *Chem 3D Ultra* versi 12.0. Kemudian dengan pendekatan MM2, penentuan energi minimum diulangi sebanyak tiga kali. Produk akhir disimpan dalam format .mol2 dan dalam bentuk stereokimia yang paling dapat diandalkan. Hasil dari penentuan energi minimal ditunjukkan pada tabel 5.2.

Tabel 5. 2 Hasil penentuan energi minimal (Kkal/mol) senyawa *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* dengan MM2

Senyawa	Struktur 3D		Energi Minimal (Kkal/mol)
	Sebelum Minimalisasi Energi	Sesudah Minimalisasi Energi	
<i>5-Fluorourasil</i>			2.9851 ± 0
<i>Genistein</i>			30.395 ± 0
<i>Glycytein</i>			37.6535 ± 0
<i>Biochanin A</i>			33.1620 ± 0

5.3. Hasil *Docking* Menggunakan MVD

Hasil simulasi *docking* pertama yang dilakukan digunakan untuk memvalidasi reseptor 1QKM dengan melakukan *docking* ulang pada reseptor ligan asli. Temuan ini ditampilkan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil validasi reseptor ditunjukkan pada tabel 5.3.

Tabel 5. 3 Hasil validasi reseptor 1QKM dan nilai RMSD

Reseptor	1QKM (00)	1QKM (01)	1QKM (02)	1QKM (03)
Nilai RMSD	7.1269	0.4249	2.3416	6.8611

Nilai skor rata-rata yang diterima dari parameter *MolDock Score* memungkinkan seseorang untuk memeriksa hasil simulasi *docking* kedua. Tabel 5.4 menampilkan temuan skor *docking* yang dicapai menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* ketika *Native ligand*, *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein* dan *Biochanin A* di-*docking* pada reseptor 1QKM.

Tabel 5. 4 Hasil *Moldock score* ligan *Native ligand*, *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* terhadap reseptor 1QKM

Senyawa	<i>MolDock Score</i>	
	Rerata	Standar Deviasi
<i>Native ligand</i>	-116.218	1.548903
<i>5-Fluorourasil</i>	-69.323	1.729348
<i>Genistein</i>	-120.309	0.085826
<i>Glycytein</i>	-123.172	0.547435
<i>Biochanin A</i>	-127.369	0.283011

Sejumlah asam amino aktif reseptor 1QKM berinteraksi dengan ligan. Kemampuan reseptor untuk terhubung dengan ligan untuk memutuskan bagaimana ligan berinteraksi dengan asam amino adalah salah satu cirinya (Yahalom *et al.*,2011, Khazanov dan karlson 2013). Hasil interaksi asam amino

reseptor dan ligan yang diperoleh dari *Docking* kali ini dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5. 5 Hasil interaksi asam amino reseptor dan ligan

No	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Interaksi Sterik
1.	<i>Native ligand</i>	O(8) – Arg 346 O(8) – Glu 305 O(8) – His 475	O(8) – Glu 305 O(8) – Arg 346 O(8) – Leu 339 O(8) – Leu 476 O(8) – His 475
2.	<i>5-Fluorourasil</i>	N(7) – Glu 305 O(8) – His 279	N(7) – Glu 305 N(7) – Val 280 O(8) – His 279
3.	<i>Genistein</i>	O(8) – His 475 O(8) – Gly 472 O(8) – Arg 346 O(8) – Glu 305	O(8) – His 475 O(8) – Leu 476 O(8) – Gly 472 O(8) – Glu 305 O(8) – Arg 346 C(6) – Phe 356
4.	<i>Glycytein</i>	O(8) – Arg 346 O(8) – Leu 339 O(8) – Leu 298 O(8) – His 475	O(8) – Leu 339 O(8) – Arg 346 O(8) – Ala 302 O(8) – Leu 298 C(6) – His 475 C(6) – Met 295
5.	<i>Biochanin A</i>	O(8) – His 475 O(8) – Arg 346 O(8) – Glu 305	O(8) – Leu 476 O(8) – His 475 O(8) – Ile 373 O(8) – Ile 376 O(8) – Arg 346 O(8) – Leu 339 O(8) – Glu 305

BAB 6 PEMBAHASAN

Penelitian ini mengenai potensi senyawa isoflavon pada tanaman kedelai (*Glicine Max L.*) sebagai antikanker payudara yang dilakukan menggunakan metode komputasi secara *in silico*. Pada penelitian ini menggunakan senyawa isoflavon yaitu *Genistein*, *Glycytein* dan *Biochanin A*. Studi *in silico* terhadap genistein dan analognya sebagai inhibitor kanker payudara estrogen receptor alpha ($ER\alpha$) positif telah dilakukan oleh Fauzan Zein, *et al.* Menurut temuan penelitian, genistein dan analognya menunjukkan tindakan penghambatan kanker payudara. Studi penambatan molekul dapat mengungkap bagaimana genistein dan analognya berinteraksi secara kimia.

Berdasarkan tujuan dari *molekuler docking*, yaitu mencoba menjalin hubungan antara ligan dan reseptor, maka dipilihlah studi *docking*. Teknik ini memiliki potensi dampak yang signifikan terhadap keberhasilan pembuatan obat struktural. Pendekatan ini juga menawarkan keuntungan karena dapat menghemat uang dan waktu saat mencari obat baru. Investigasi *in silico* yang dilakukan meliputi prediksi aktivitas dengan *molekuler docking* serta penyerapan dengan memeriksa parameter fisikokimia.

6.1. Prediksi Sifat Fisikokimia

Perangkat lunak *Chem Bio Draw Ultra* versi 12.0 digunakan untuk menghasilkan representasi struktur molekul 2D dari *Genistein*, *glycitein*, dan

biochanin A. Setelah itu, dilakukan pengecekan terhadap *berat molekul* (BM), *logaritma koefisien partisi oktanol/air* (Log P), jumlah *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), dan jumlah *Hydrogen Bond Donor* (HBD) dari masing-masing senyawa. Selain itu, senyawa-senyawa yang dipilih harus mematuhi kriteria yang dikenal sebagai hukum Lipinski (Lipinski, 2004).

Lipinski et al. (1997) menyatakan bahwa senyawa akan memiliki tingkat penyerapan yang rendah dan permeabilitas yang kurang baik jika memenuhi beberapa kriteria berikut: memiliki berat molekul lebih dari 500; memiliki nilai *log koefisien partisi oktanol/air* (log P) lebih besar dari +5; memiliki jumlah *Hydrogen Bond Donor* (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar dari 5; dan memiliki jumlah *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar dari 10.

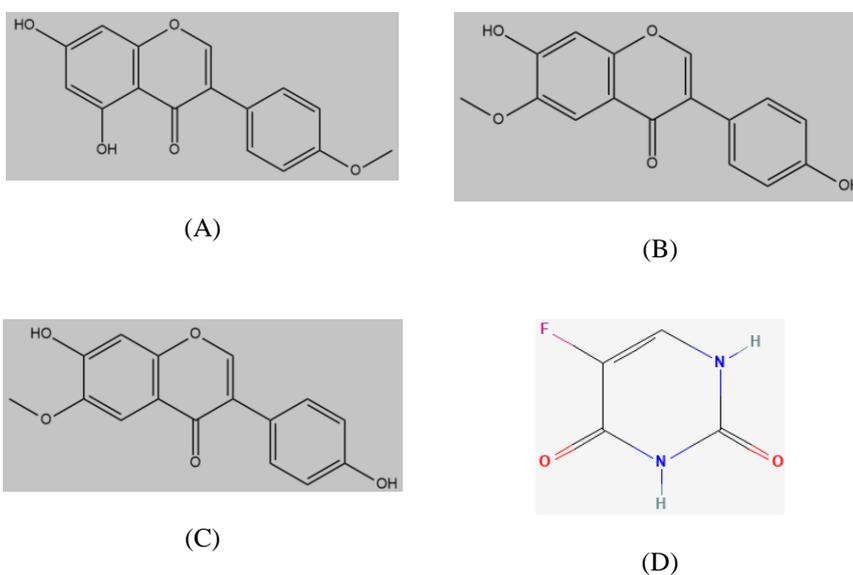
Berdasarkan prinsip lima Lipinski yang mengatur karakteristik molekul, penelitian sifat fisikokimia suatu molekul dilakukan untuk mengevaluasi beberapa parameter seperti berat molekul, Log P, jumlah Ikatan Hidrogen Donor, dan jumlah Ikatan Hidrogen Aseptor. Apabila suatu senyawa memiliki berat molekul (BM) melebihi 500 g/mol, maka senyawa tersebut cenderung mengalami kesulitan dalam difusi melalui membran sel. Berat molekul suatu obat memiliki pengaruh pada kemampuannya untuk berdifusi secara pasif melalui membran sel. Kemampuan suatu zat untuk larut dalam oktanol/air, yang mencerminkan kemampuan zat tersebut untuk menembus membran biologis, dapat diindikasikan dengan nilai Log P. Semakin tinggi nilai Log P, semakin zat itu dianggap hidrofobik. Zat yang sangat hidrofobik menjadi berpotensi berbahaya karena

cenderung bertahan lebih lama di dalam lapisan ganda lipid dan dapat menyebar dengan lebih luas ke seluruh tubuh, yang pada akhirnya dapat mengurangi selektivitasnya dalam berinteraksi dengan target yang diinginkan. Namun, ketika nilai Log P suatu bahan kimia turun, zat tersebut menjadi lebih sulit untuk menembus lapisan ganda lipid. Sifat-sifat donor dan akseptor ikatan hidrogen digunakan untuk menggambarkan kapasitas suatu senyawa dalam menciptakan ikatan hidrogen. Proses adsorpsi akan membutuhkan energi yang lebih besar jika ikatan hidrogen donor lebih besar dari 10 dan ikatan hidrogen akseptor kurang dari 5. Ikatan hidrogen dapat berdampak pada sifat kimia dan fisik suatu zat, antara lain keasaman, titik leleh dan titik didih, kelarutan dalam air, dan kekuatan pengkelat. Aturan lima Lipinski secara umum menjelaskan kelarutan bahan kimia yang masuk ke dalam sel melalui difusi pasif (Ayuningrum M, 2021).

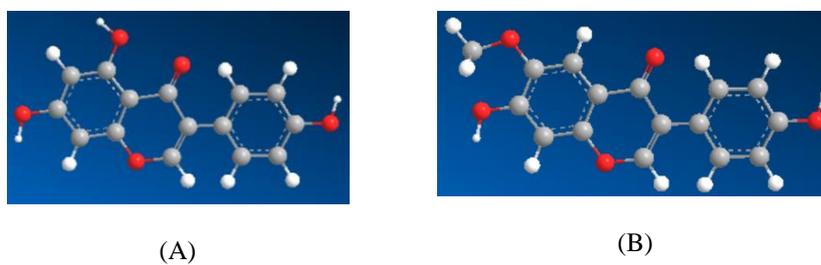
Diliat dari tabel 5.1 diatas senyawa *Genistein* memiliki berat molekul yaitu 270.24, nilai log yaitu P 1.74, jumlah ikatan H donor yaitu 3, dan jumlah ikatan H aseptor yaitu 5. Lalu untuk senyawa *Glycytein* memiliki berat molekul yaitu 284.26, nilai log yaitu P 2.1, jumlah ikatan H donor yaitu 2, dan jumlah ikatan H aseptor yaitu 5. Kemudian senyawa *Biochanin A* memiliki berat molekul yaitu 284.07, nilai log yaitu P 2.1, jumlah ikatan H donor yaitu 2, dan jumlah ikatan H aseptor yaitu 5. Oleh karena itu, dapat diasumsikan bahwa senyawa ini mudah diserap dan mempunyai permeabilitas yang sangat baik karena mengikuti lima aturan Lipinski.

6.2. Pembuatan Struktur 2D, 3D dan Penentuan Energi Minimal

Tahapan awal dalam penelitian ini adalah menggunakan program *Chem Bio Draw Ultra* versi 12.0 untuk membuat struktur 2D senyawa *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycitein* dan *Biochanin A*. Struktur 3D senyawa tersebut kemudian digambar menggunakan *ChemBio3D ultra 12* program berdasarkan desain struktur 2D. Hasil struktur 2D dan 3D ditunjukkan pada gambar 6.1

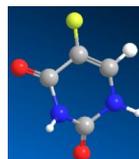


Gambar 6. 1 Struktur 2D *Genistein* (A), *Glycitein* (B), *Biochanin A* (C), dan *5-Fluorourasil* (D)





(C)



(D)

Gambar 6. 2 Struktur 3D *Genistein* (A), *Glycitein* (B), *Biochanin A* (C), dan *5-Fluorourasil* (D)

Dari gambar 6.2 struktur 3D selanjutnya akan dilakukan minimalisasi energi. Aplikasi *ChemBio3D ultra 12* dengan metode MM2 digunakan untuk menentukan energi minimal dalam tiga replikasi. Temuan minimalisasi energi disimpan dalam format .mol2 dan dalam bentuk stereokimia yang paling dapat diandalkan. Pendekatan ini digunakan untuk mengidentifikasi bentuk stereokimia dengan energi terendah dan bentuk paling stabil untuk berlabuh dengan reseptor target. Hasil penentuan energi minimal ditunjukkan pada tabel 5.2.

Energi minimum yang dicapai dalam hasil *docking* adalah sebagai berikut: pada senyawa *5-Fluorourasil* sebesar 2.9851 Kkal/mol, pada *Genistein* sebesar 30.395 Kkal/mol, pada *Glycitein* sebesar 37.6535 Kkal/mol, dan pada *Biochanin A* sebesar 33.1620 Kkal/mol. Hasil ini didapatkan melalui tiga replikasi yang menghasilkan nilai yang sama, dan energi minimum ini adalah yang paling stabil dalam proses *docking*.

6.3. Pengunduhan Reseptor

Target reseptor *Estrogen Receptor-β* diunduh melalui situs *bank data protein* (PDB) (<https://www.rcsb.org/structure/1QKM/>) dengan format .pdb. Berdasarkan protein reseptor yang telah mempunyai ligan, *Estrogen Receptor-β*

mencari dan mengunduh reseptor. *Estrogen Receptor- β* PDB ID 1QKM yang dikomplekskan dengan ligan *genistein* digunakan dalam penyelidikan ini.

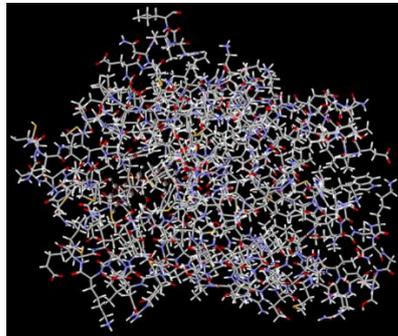
6.4. Hasil dari Proses Docking dan Analisis Asam Amino

Eksperimen *in-silico* berikut menggunakan *molecular docking* untuk memeriksa bagaimana senyawa *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein* dan *Biochanin A* berinteraksi dengan protein reseptor. Farmofor suatu senyawa dapat dipastikan dengan menggunakan alat komputasi, yang juga dapat digunakan untuk menggambarkan interaksi ligan (senyawa) dengan reseptor (Ekins *et al.*, 2007). Program *Molegro Virtual Docker* (MVD) 6.0 digunakan untuk mensimulasikan operasi *docking*. Persiapan protein reseptor dilakukan sebelum simulasi *Docking*.

6.4.1. Hasil Preparasi Reseptor 1QKM

Persiapan protein awalnya diperoleh melalui (www.rcsb.org) dari file data PDB (*Protein Data Bank*). PDB ID protein target yang dimanfaatkan adalah 1QKM. Resolusi yang buruk dan ligan alami, *genistein*, yang terikat pada protein ini adalah faktor penentunya. Protein yang akan digunakan tercakup dalam berbagai informasi Uniprot. Tingkat resolusi adalah parameter pemilihan protein. Kualitas protein meningkat dengan menurunnya resolusi. Ini ada hubungannya dengan kristalografi sinar-X protein. Kuantitas sinar-X yang dapat dilihat dalam pembuatan struktur yang terkait dengan kesalahan koordinat protein sangat berkaitan dengan resolusi difraksi kristal

protein (Berjanskii *et al.*, 2012). Menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docker* (MVD), protein diperiksa (Gambar 6.3).

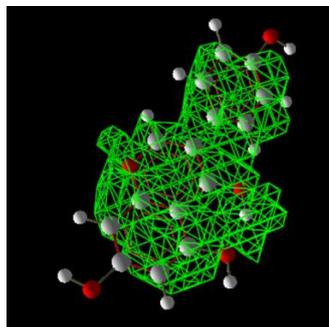


Gambar 6. 3 Reseptor 1QKM

Jika terdapat sisa asam amino dengan valensi dan muatan yang salah, algoritma MVD akan secara otomatis memperbaikinya dengan menambahkan atom H langsung ke protein.

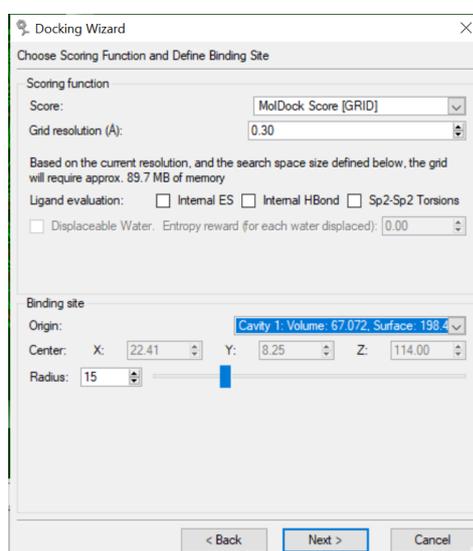
6.4.2. Hasil Penentuan Lubang (*Cavity*)

Temuan pengidentifikasian *cavity* digunakan untuk mengidentifikasi lokasi pada reseptor 4AQ3 dan 2RL5 tempat ligan berinteraksi dengan reseptor (*cavity*). Hijau digunakan untuk menggambarkan *cavity* yang terdapat pada reseptor. Hasil penentuan *cavity* ditunjukkan pada gambar 6.4.



Gambar 6. 4 Struktur Reseptor Kode PDB 1QKM pada *Cavity* 1

Lubang yang digunakan pada Gambar 6.4 dapat berinteraksi dengan reseptor 1QKM. Lubang yang digunakan memiliki radius 15, volume 67,072 \AA^3 , luas permukaan 198,4 \AA^2 , pusat X: -22,41, Y: 8,25, Z: 114,00, dan resolusi grid 0,30 (*Cavity 1*). Parameter iterasi maksimumnya adalah 1500, 50 untuk ukuran populasi maksimal, dan 100,0 untuk *pose generation* energi. Selanjutnya *simplex evolution* menggunakan *max step* 300 serta *distance factor* 1.00.



Gambar 6. 5 Penentuan *binding site* dan koordinat *scoring function*

Lubang tersebut dimanfaatkan karena mengandung daerah tempat *native ligand* reseptor 1QKM berikatan dengan residu asam amino tertentu. Situs pengikatan *native ligand* memiliki kemampuan berfungsi sebagai situs reseptor aktif. Reseptor diverifikasi setelah memilih *cavity* yang akan digunakan.

6.4.3. Hasil Validasi Reseptor 1QKM dan Nilai RMSD

Dengan memasukkan *native ligand* ke dalam lubang reseptor maka validasi tercapai. Angka *Root Mean Square Deviation* (RMSD) mewakili temuan validasi. Jika nilai RMSD reseptor $\leq 2\text{\AA}$, maka dianggap valid dan lebih banyak simulasi *docking* dapat dijalankan. (Martínez *et al.*, 2018). Hasil validasi reseptor ditunjukkan pada tabel 5.3.

Reseptor 1QKM memiliki 4 protein berbeda, antara lain 1QKM (00), 1QKM (01), 1QKM (02), dan 1QKM (03), seperti terlihat pada tabel 5.3. Pembacaan RMSD berturut-turut adalah 7.1269, 0.4249, 2.3416, dan 6.8611. Protein 1QKM (01) dipilih untuk tahapan *docking* karena memiliki nilai RMSD paling rendah sebesar 0.4249, yang mengindikasikan bahwa nilai RMSD ini sangat baik dan dapat diterima.

6.4.4. Hasil Perolehan *Moldock Score*

Nilai *MolDock Score* mewakili hasil *molecular docking*. Jumlah energi yang dibutuhkan untuk docking dikenal sebagai *MolDock Score* (Pratoko, 2013). Nilai *MolDock Score* ditentukan oleh energi ikatan yang dihitung berdasarkan total energi yang diperlukan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Ayuningrum M, 2021). Ketika *MolDock Score* menurun, itu mengindikasikan bahwa ikatan antara ligan dan reseptor dapat terbentuk dengan lebih sedikit energi. Untuk mengevaluasi apakah suatu molekul memiliki afinitas yang dapat diterima, perlu menggunakan senyawa pembanding sebagai acuan.

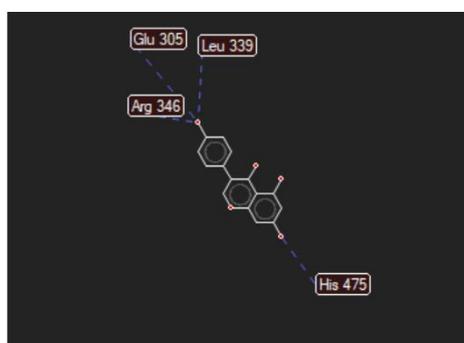
Hasil *docking score* yang dihasilkan dari simulasi *docking* menggunakan program *Molegro Virtual Docker* untuk *Native ligand*, *5-Fluorourasil*, *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* terhadap reseptor 1QKM terdokumentasikan dalam Tabel 5.4. Menurut temuan penelitian, *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* memiliki rata-rata *MolDock Score* yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding *5-Fluorourasil* dan *Native ligand*. Rata-rata *MolDock Score* untuk *Native ligand* adalah -116,218, sedangkan untuk senyawa pembanding *5-Fluorourasil* adalah -69,323. Di sisi lain, rata-rata *MolDock Score* untuk *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* berturut-turut adalah -120,309, -123,172, dan -127,369.

Berbeda dengan senyawa isoflavon lainnya, *Biochanin A* memiliki rata-rata *MolDock Score* paling rendah. Dibandingkan dengan turunan isoflavon yang dikembangkan sebelumnya, energi *Biochanin A* yang rendah menghasilkan stabilitas dan kesesuaian dalam pengikatan pada reseptor *estrogen- β* . Energi yang terlibat dalam prosedur *docking* ini sering dikaitkan dengan seberapa baik ligan berikatan dengan reseptor. Mengingat bahwa "*Biochanin A*" memiliki energi yang lebih rendah dibandingkan "*5-Fluorourasil*", yang diketahui mempunyai tindakan sitotoksik, kemungkinan besar akan mempunyai dampak sitotoksik yang lebih besar. Afinitas ligan yang lebih tinggi terhadap reseptor dan energi ikatan hidrogen yang lebih rendah antara "*Biochanin A*" dan "*5-Fluorourasil*" mungkin menjadi alasan stabilitas "*Biochanin A*" yang lebih besar jika dibandingkan dengan "*5-Fluorourasil*".

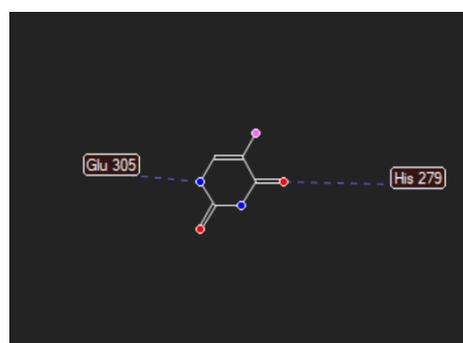
6.4.5. Hasil Interaksi Ligan dengan Reseptor

Penting untuk mengidentifikasi residu protein reseptor pada *binding site* agar kita dapat memahami bagaimana ligan dan reseptor berinteraksi (Arwansyah *et al.*, 2014). Ada residu asam amino yang berada di *binding site* reseptor yang memiliki peranan penting dalam mengikat ligan (Syahputra *et al.*, 2014). Interaksi yang dapat terlihat adalah ikatan hidrogen dan interaksi sterik (Basuki, 2017, Prasetiawati *et al.*, 2021).

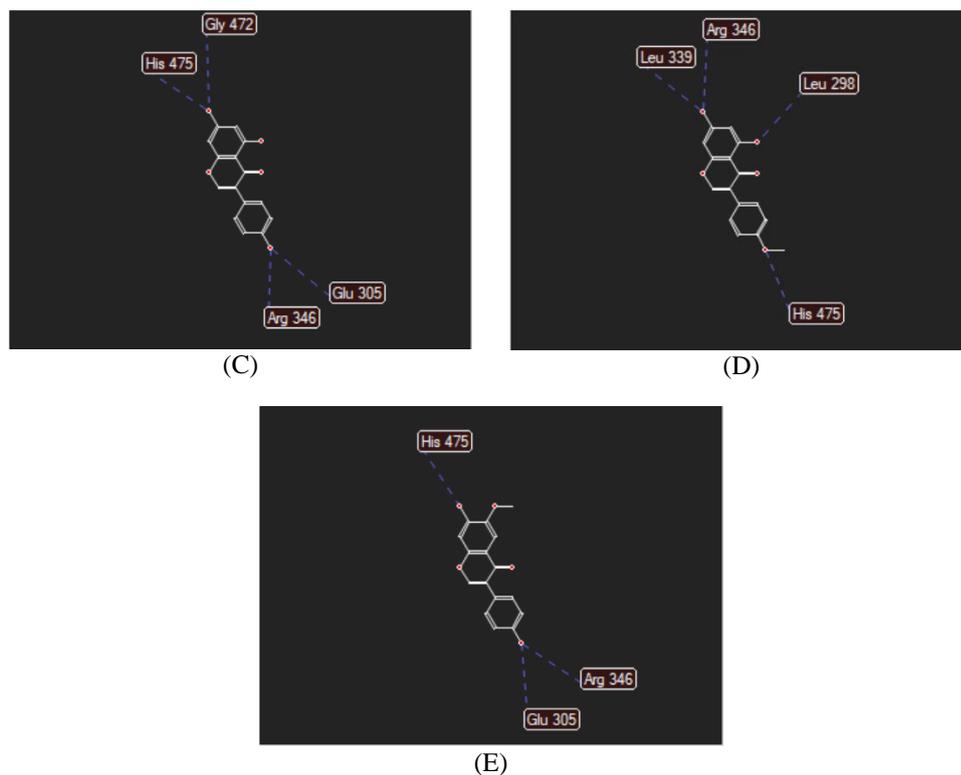
Tabel 5.5 menampilkan hasil interaksi senyawa uji dengan asam amino dibandingkan dengan senyawa pembanding. Kita telah memahami bahwa terdapat hanya dua jenis ikatan yang terbentuk, yakni ikatan hidrogen dan interaksi sterik. Perbandingan hasil antara senyawa *5-Fluorourasil* dan *native ligand* bisa digunakan sebagai patokan untuk membandingkan residu asam amino yang berikatan dengan senyawa pengujian pada reseptor (Ayuningrum M, 2021).



(A)



(B)

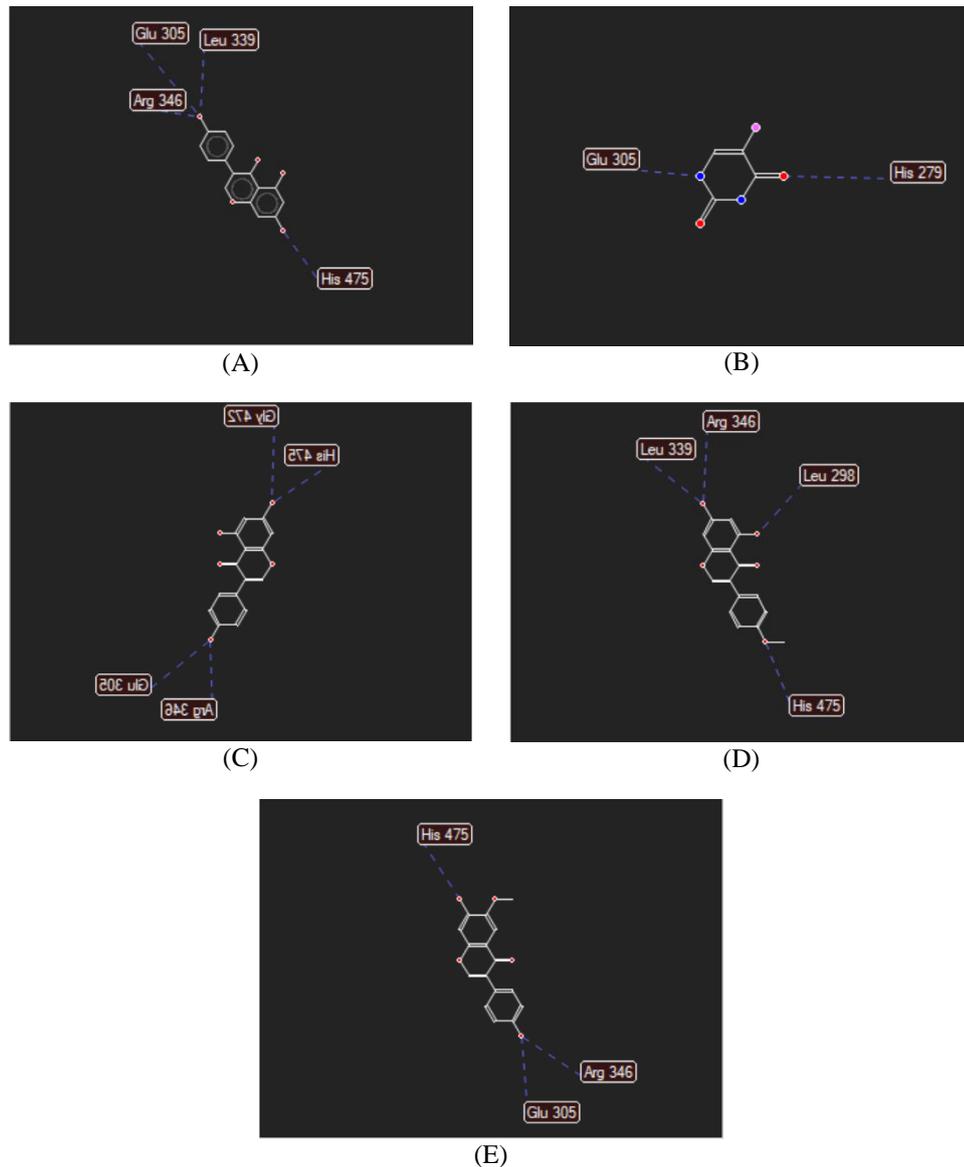


Gambar 6. 6 Ikatan Hidrogen Reseptor 1QKM dengan Ligan (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*

Berdasarkan tabel 5.5, kita dapat mengidentifikasi bahwa bahan uji memiliki kesamaan residu asam amino dengan senyawa pembanding (*5-Fluorourasil*) dalam konteks ikatan hidrogen. Dalam penelitian ini, *Genistein* dan *Biochanin A* memiliki kesamaan dengan asam amino *Glu 305*, *His 475*, *Arg 346*, dan *Glu 305* dengan *native ligand* dalam ikatan hidrogen. Senyawa *Genistein* juga memiliki asam amino *His 475* dan *Arg 346* yang sama dengan yang ditemukan dalam senyawa *Glycytein*, yang juga ada dalam *native ligand*. Lebih lanjut, terdapat kesamaan residu asam amino *His 475*, *Arg 346*, dan *Glu 305* antara *native ligand* dan senyawa *Biochanin A*. Hasil penemuan ini menunjukkan bahwa dalam ikatan hidrogen, reseptor berinteraksi dengan asam amino yang sama pada senyawa *Genistein* dan *Biochanin A*

sebagaimana yang terjadi pada senyawa pembanding (*5-Fluorourasil*) dan *native ligand*.

Menurut Ruswanto (2015), seiring dengan peningkatan kualitas proyeksi hubungan antara senyawa dan reseptor, jumlah interaksi hidrogen antara senyawa dan residu asam amino mengalami peningkatan. Kemungkinan aktivitas biologis senyawa menjadi serupa dengan *native ligand* jika senyawa tersebut berikatan dengan residu asam amino yang sama. Kesamaan dalam ikatan hidrogen mencerminkan kesamaan dalam tindakan reseptor. Ikatan hidrogen terbentuk melalui ikatan kovalen antara atom hidrogen dan atom yang lebih elektronegatif seperti *fluor* (F), *nitrogen* (N), dan *oksigen* (O). Ikatan hidrogen memiliki peran penting dalam proses *molecular docking*, yang menjaga stabilitas protein. Menurut penelitian Tambunan et al. (2010) mencatat bahwa interaksi yang rumit dan kuat antara protein dan ligan dapat dikenali melalui tingkat afinitas pengikatan yang rendah dan jumlah ikatan hidrogen yang tinggi. Keberadaan banyak ikatan hidrogen bisa dianggap sebagai tanda kuatnya ikatan antara reseptor dan ligan. Dalam kerangka ini, senyawa pengujian yang memiliki kesamaan dalam residu asam amino dan jumlah ikatan hidrogen dengan ligan alami menunjukkan kemungkinan adanya interaksi serupa, yang mengindikasikan bahwa aktivitas mereka mungkin sebanding (Ayuningrum M, 2021).



Gambar 6. 7 Ikatan Sterik Reseptor 1QKM dengan Ligan (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*

Menurut data dari tabel 5.5, kita bisa melihat bahwa dalam konteks ikatan sterik, bahan uji memiliki residu asam amino yang serupa dengan senyawa pembanding (*5-Fluorourasil*). *Genistein* dan *Biochanin A*, misalnya, memiliki kesamaan dengan asam amino *Glu 305*. Selain itu, terdapat persamaan asam amino *Leu 476*, *His 475*, *Arg 346*, dan *Glu 305* dengan *native ligand* dalam ikatan sterik pada senyawa *Genistein*. *Leu 339*, *His 475*,

dan *Arg 346*, yang juga ditemukan dalam senyawa *Glycytein*, memiliki kesamaan dengan *native ligand*. Senyawa *Biochanin A* juga memiliki residu asam amino yang sama dengan *native ligand*, yaitu *Leu 339*, *His 475*, dan *Arg 346*. Hasil temuan ini mengindikasikan bahwa dalam konteks ikatan sterik, reseptor berinteraksi dengan asam amino yang sama pada senyawa *Genistein* dan *Biochanin A*, sebagaimana yang terjadi pada senyawa pembanding (*5-Fluorourasil*) dan *native ligand*.

Sebaliknya, ikatan sterik (*Van der Waal*) terbentuk akibat transfer elektron yang menyebabkan terjadinya interaksi dipol-dipol antar molekul. Ikatan *Van der Waal* merupakan kelemahan kemampuan suatu senyawa untuk berikatan, terutama untuk molekul dengan berat molekul besar, meskipun faktanya ikatan tersebut lemah sehingga dapat diputus kembali dengan cepat. Ikatan ini terbentuk karena adanya gaya tarik antara molekul atau atom yang bersifat netral dan berada dalam jarak sekitar 4-6 Å satu sama lain. Selain itu, sifat polar dari molekul atau atom ini juga memainkan peran penting dalam terbentuknya ikatan tersebut (nabilah, 2020).

Temuan dalam penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Akyuni *et al.*, (2023). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa isoflavon seperti *Genistein*, *Daidzein*, dan *Biochanin A* memiliki energi afinitas yang rendah dan tingkat presentasi interaksi di atas 90%. Jenis interaksi yang dominan adalah ikatan hidrogen. Residu asam amino yang memegang peran kunci dalam pengikatan *reseptor estrogen β* adalah *Glu 305*, *Arg 346*, dan *Leu 476*. Oleh karena itu, isoflavon

dapat berpotensi digunakan sebagai strategi untuk menghambat penyebaran dan invasi sel kanker payudara.

BAB 7 KESIMPULAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

- 1) Sifat fisikokimia *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A*, yaitu senyawa isoflavon yang terdapat dalam tanaman kedelai, memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan oleh aturan Lipinski (*Rule of Five*). Kriteria tersebut mencakup berat molekul kurang dari 500, koefisien partisi log P tidak melebihi 5, jumlah donor hidrogen (HBD) tidak melebihi 5, dan jumlah aseptor hidrogen (HBA) tidak melebihi 10.
- 2) Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa *Genistein* dan *Biochanin A* memiliki kesamaan dalam ikatan reseptor atau struktur kimia dengan senyawa pembanding, yaitu *5-Fluorourasil*. Sementara itu, protein 1QKM (01) digunakan dalam proses *docking* karena memiliki nilai RMSD yang sangat rendah, yaitu 0.4249. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa nilai RMSD ini dianggap baik dan dapat diterima. Selain itu, nilai rata-rata *MolDock Score* untuk *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* masing-masing adalah -120.309, -123.172, dan -127.369. Nilai-nilai ini lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding, yaitu *5-Fluorourasil* (-69.323), dan *native ligand* (-116.218). Ini mengindikasikan bahwa ikatan antara reseptor dan senyawa *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* lebih stabil dibandingkan dengan *5-Fluorourasil*.

7.2. Saran

- 1) Untuk mengetahui apakah *Genistein*, *Glycytein*, dan *Biochanin A* memiliki kemampuan dalam mencegah pertumbuhan sel kanker payudara baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, diperlukan penyelidikan lebih lanjut terhadap senyawa-senyawa tersebut.
- 2) Penelitian terhadap senyawa turunan isoflavon pada tanaman kedelai lainnya diperlukan untuk memastikan apakah senyawa tersebut mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbari, R., & Javar, H. A. (2013). Efficacy of Capecitabine and 5-Fluorouracil (5-FU) on the human breast cancer cell line (MCF7)–effect of concentration. *Am. J. Res. Commun*, 1(16), 75–91.
- Akyuni, Q., Putri, D. H., & Ahda, Y. (2023). The Prediction of the Interaction Genistein and Daidzein Compounds on ESR2 Expression by *Molecular Docking*. *Jurnal Serambi Biologi*, 8(1), 32–37.
- Alberta, S., Christina, S., & Kertadjaja, W. (2021). Pengaruh Konsumsi Daging Merah terhadap Kejadian Kanker payudara: Tinjauan Pustaka. *Jurnal Kedokteran YARSI*, 29(2), 57–66.
- Allred, D. C., Brown, P., & Medina, D. (2004). The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. *Breast Cancer Research*, 6(6), 240.
<https://doi.org/10.1186/bcr938>
- Anggorowati, L. (2013). Faktor risiko kanker payudara wanita. *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2).
- Arry, Y. (2012). *Penambatan Molekular: Praktek dan Aplikasi Virtual Screening*.
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi *docking* senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19.
- Ayuningrum M. (2021). *STUDI IN SILICO POTENSI ANTIVIRUS SENYAWA LIMONOID TANAMAN MIMBA (Azadirachta indica A. Juss.) TERHADAP RESEPTOR RdRp SARS-CoV-2 (7BV2)*.
- Ayuningtias, A. (2009). Isoflavon dalam Kedelai Memberi Banyak Manfaat Bagi Tubuh. *Jurusan Teknologi Pangan Fakultas Teknologi Industri Pertanian Universitas Padjajaran <Http://Lib. Atmajaya. Ac. Id/Default. Aspx>*.
- Barber, M. D., Thomas, J., & Dixon, M. (2008). *Breast cancer: an atlas of investigation and management*. Clinical Publishing.

- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. (2019). *Molegro Virtual Docker for Docking* (pp. 149–167). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10
- Brunner, S., & Suddarth, D. (2002). Buku ajar keperawatan medikal bedah. *Jakarta: EGC.*
- Cahyadi, W. (2007). Teknologi dan khasiat kedelai. *Bumi Aksara, Jakarta.*
- Chander, S., Tang, C.-R., Al-Maqtari, H. M., Jamalis, J., Penta, A., Hadda, T. ben, Sirat, H. M., Zheng, Y.-T., & Sankaranarayanan, M. (2017). Synthesis and study of anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 72, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.013>
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20), 3714–3717. <https://doi.org/10.1021/jm000942e>
- Esti, S. A. (2010). *Buku panduan teknologi pangan, pusat informasi wanita dalam pembangunan PDII-LIPI bekerjasama dengan Swiss Development Cooperation. Jakarta. 2000.*
- Fauzan Zein, M., Andriani, R., & Damayanti, S. (n.d.). *ANALISIS IN SILICO GENISTEIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI INHIBITOR KANKER PAYUDARA RESEPTOR ESTROGEN ALFA POSITIF (ER α +).*
- Fitriasar, A., & Wijayanti, N. K. (2008). *Studi potensi kurkumin dan analognya sebagai Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs): Docking pada reseptor estrogen β .*
- Hardjono, S. (2013). Sintesis dan uji aktivitas antikanker senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi) urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi) urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 16–20.
- Hardjono, S. (2017). Prediksi sifat farmakokinetik, toksisitas dan aktivitas sitotoksik turunan N-benzoil-N'-(4-fluorofenil) tiourea sebagai calon obat antikanker melalui pemodelan molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 246–255.

- Hernández-Santoyo, A., Tenorio-Barajas, A. Y., Altuzar, V., Vivanco-Cid, H., & Mendoza-Barrera, C. (2013). Protein-protein and protein-ligand docking. *Protein Engineering-Technology and Application*, 63–81.
- Ishbah, M. F. (2012). *PENGARUH SARI KEDELAI (Glycine max L.) TERHADAP APOPTOSIS SEL KANKER HEPAR PADA TIKUS WISTAR (Rattus norvegicus YANG DIINDUKSI YANG DIINDUKSI 7, 12-Dimetilbenz (a) antrasen (DMBA)*.
- Kemenkes, R. I. (2018). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Kanker Payudara. *Journal of Physical Therapy Science*, 9(1), 1–11.
- Kesuma, D., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji *in silico* aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa Turunan N-(Benzoil)-N²-feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1–11.
- Kim, I.-S. (2021). Current Perspectives on the Beneficial Effects of Soybean Isoflavones and Their Metabolites for Humans. *Antioxidants*, 10(7), 1064. <https://doi.org/10.3390/antiox10071064>
- Kusuma, A. T., & Hadi, D. (2019). Virtual Screening Natural Compounds from Plants as Inhibitor of Estrogen Receptor Alpha I (ESR1). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 30–41.
- Kusumawaty, J., Noviati, E., Sukmawati, I., Srinayanti, Y., & Rahayu, Y. (2021). Efektivitas Edukasi SADARI (Pemeriksaan Payudara Sendiri) Untuk Deteksi Dini Kanker Payudara. *ABDIMAS: Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 4(1), 496–501. <https://doi.org/10.35568/abdimas.v4i1.1177>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., Ploegh, H., & Matsudaira, P. (2008). *Molecular cell biology*. Macmillan.
- Logo, N. J. B., Zubaidah, S., & Kuswanto, H. (2018). Karakteristik Morfologi Polong Beberapa Genotipe Kedelai (Glycine max L. Merrill). *Seminar Hayati V Tahun 2017*.

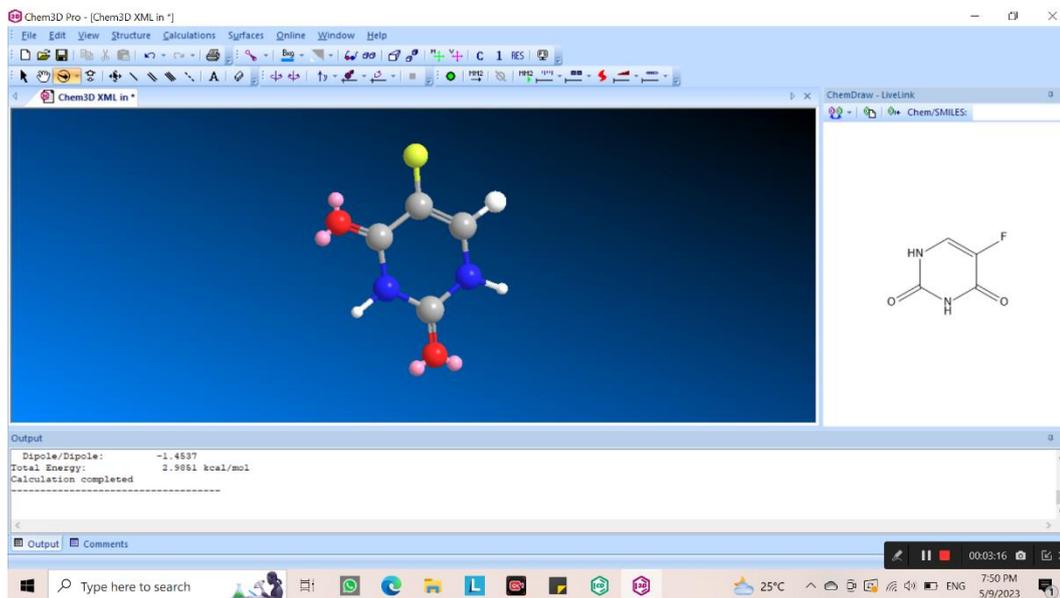
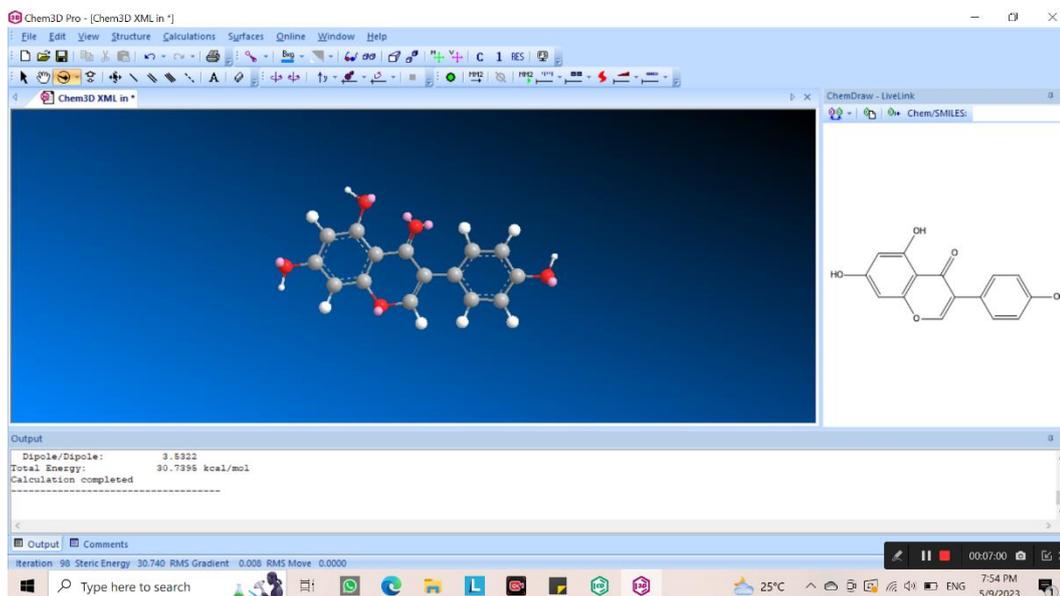
- LUMINTANG, L. M., SUSANTO, A. D. I., GADRI, R., & DJATMIKO, A. (2015). Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014. *Indonesian Journal of Cancer*, 9(3), 105–110.
- Mariane, L. (2011). Soy isoflavones as bioactive ingredients of functional foods. *Soybean and Health*, 1(12), 329–360.
- Masula, A. F., Puspitasari, D., Supriatin S.W, E., Ummah, K., Rokhmatin, D., Mubarrok, M. M., Hariza, A. T., Isnawati, I., & Purnama, E. R. (2018). DOCKING MOLEKULER SENYAWA METABOLIT SEKUNDER Lantana camara SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM COX-1. *Jurnal Biota*, 4(2), 79–83. <https://doi.org/10.19109/Biota.v4i2.2172>
- Meyerhardt, J. A., & Mayer, R. J. (2005). Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(5), 476–487. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040958>
- Miura, K., Kinouchi, M., Ishida, K., Fujibuchi, W., Naitoh, T., Ogawa, H., Ando, T., Yazaki, N., Watanabe, K., Haneda, S., Shibata, C., & Sasaki, I. (2010). 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administrable 5-FU Drugs. *Cancers*, 2(3), 1717–1730. <https://doi.org/10.3390/cancers2031717>
- Mohtar, K., Fatimawali, F., Rumondor, E. M., Datu, O. S., & Tallei, T. E. (2021). STUDI *IN SILICO* SENYAWA EUGENOL CENGKEH (*Syzygium aromaticum* L.) TERHADAP RESEPTOR ER- α , ER- β DAN HER-2 PADA KANKER PAYUDARA. *PHARMACON*, 10(3), 1001–1008.
- Mulyati, B. (2022). *Simulasi Penambatan Isoflavon pada Reseptor Estrogen β sebagai Pengobatan Kanker Payudara Secara In Silico*.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2000). Lipid transport and storage, Appendix. *Harper's Biochemistry*, 25th Ed., Appleton & Lange: USA, 268–284.
- Park, C. E., Yun, H., Lee, E.-B., Min, B.-I., Bae, H., Choe, W., Kang, I., Kim, S.-S., & Ha, J. (2010). The Antioxidant Effects of Genistein Are Associated with AMP-Activated Protein Kinase Activation and PTEN Induction in Prostate Cancer Cells. *Journal of Medicinal Food*, 13(4), 815–820. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.1359>

- Pawiroharsono, S. (2008). *Prospek dan Manfaat Isoflavon pada Kesehatan, Direktorat Teknologi Bioindustri*. Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi.
- Pike, A. C. W. (1999). Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *The EMBO Journal*, 18(17), 4608–4618. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.17.4608>
- Prasetyo, P. A., Mumpuni, E., & Tjandrawinata, R. R. (2019). *Docking Molekular dari Trigonella foenum-graceum sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking*. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2), 74–80.
- Pratama, R. (2020). Studi *In Silico* Potensi Senyawa Turunan Kortikosteroid Sebagai Obat COVID-19. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(2), 176–186.
- Pratiwi, R., Suistyaningsih, E., & Septianzah, K. (2019). Aplikasi Chem Draw Sebagai Media Inovasi Guru Dalam Pengajaran IPA Terpadu. *Bioedusiana*, 4(2), 38–43. <https://doi.org/10.34289/285228>
- Pratoko, D. K. (2013). *Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Reseptor Estrogen B (Er-B) Sebagai Antikanker Payudara*.
- Putra, I. G. N., Nurcahya, B. M., Rachmattika, B., & Sudarmanto, B. S. (2008). *KURKUMIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMS): KAJIAN BERDASARKAN METODE DOCKING PADA RESEPTOR ESTROGEN ALFA*.
- Ramirez, C. N. (2018). *Epigenetic regulation of Nrf2 and ursolic acid in skin carcinogenesis*.
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan Pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 6(2). <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25468>
- Sharp, K. A., & Honi, B. (1990). INTERACTIONS IN MACROMOLECULES: Theory and Applications. *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem*, 19(301), 32.
- Suhartina, S., & Kuswanto, H. (2011). *Pemuliaan tanaman kedelai toleran terhadap cekaman kekeringan*.

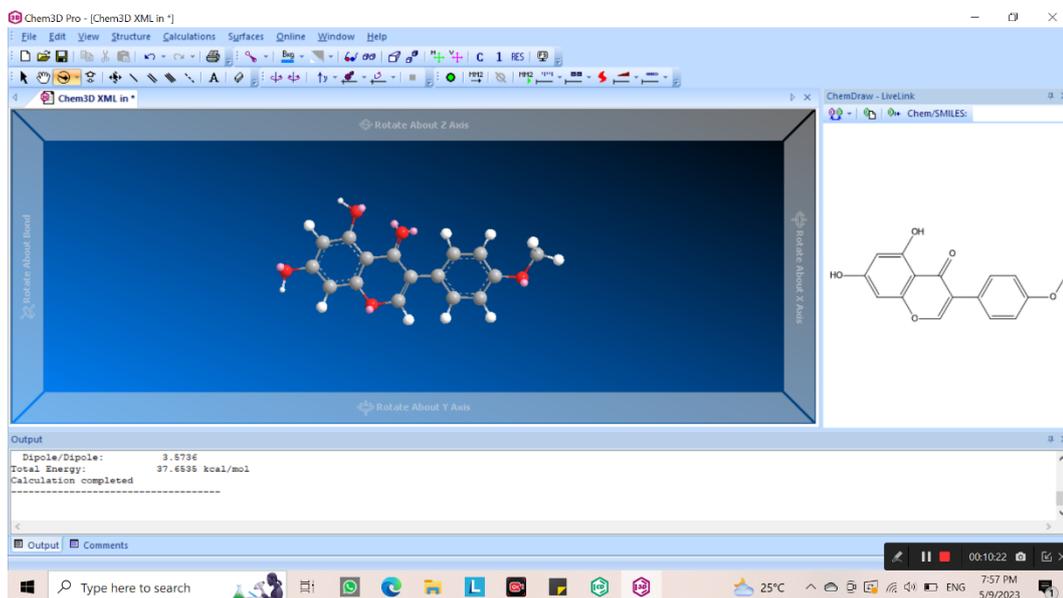
- Sumarno, S. (2018). *Perkembangan Teknologi Budi Daya Kedelai di Lahan Sawah*.
- Syahputra, G. (2014). Simulasi *docking* kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1).
- Wahyudin, A., Wicaksono, F. Y., Irwan, A. W., Ruminta, R., & Fitriani, R. (2017). Respons tanaman kedelai (*Glycine max*) varietas Wilis akibat pemberian berbagai dosis pupuk N, P, K, dan pupuk guano pada tanah Inceptisol Jatinangor. *Kultivasi*, 16(2).
<https://doi.org/10.24198/kultivasi.v16i2.13223>
- Wijayanti, N., Triyanta, T., & Ani, N. (2020). Efektifitas Penyuluhan Kesehatan Sadari Dengan Media Video Terhadap Pengetahuan Pada Remaja Putri Di Smk Muhammadiyah Cawas Klaten. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat Berkala*, 2(1), 49.
<https://doi.org/10.32585/jikemb.v2i1.816>
- Xie, X.-Q. S. (2010). Exploiting PubChem for virtual screening. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(12), 1205–1220.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2010.524924>
- Yuanita, E., Sudirman, S., Ulfa, M., Dharmayani, N. K. T., Sumarlan, I., & Sudarma, I. M. (2018). Aplikasi Chemdraw Dan Avogadro Untuk Meningkatkan Pemahaman Dan Minat Dalam Bidang Kimia. *Jurnal Pendidikan Dan Pengabdian Masyarakat*, 1(2).

LAMPIRAN

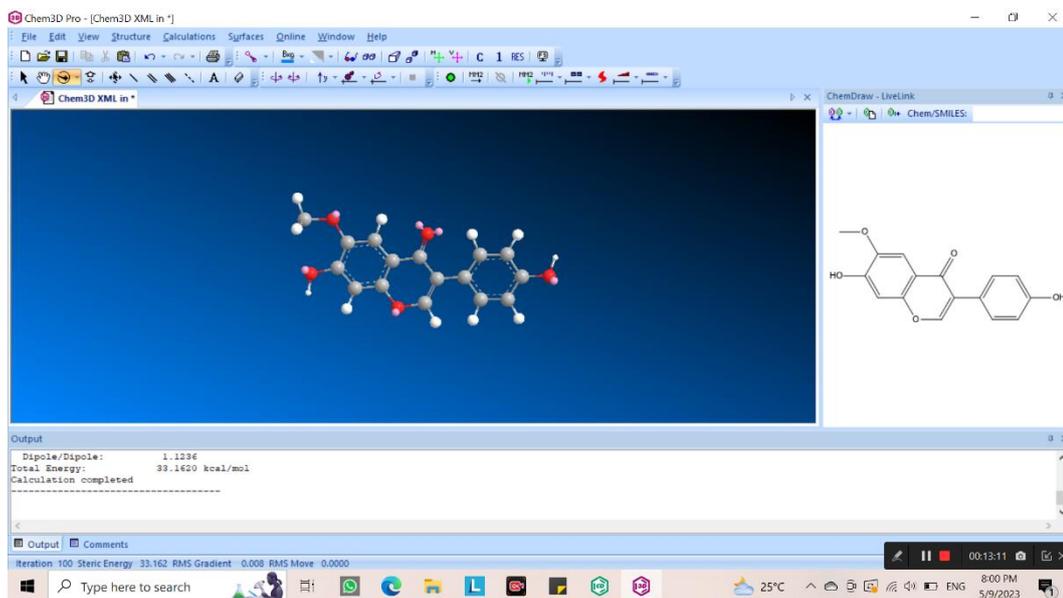
Lampiran 1. Hasil minimalisasi energi senyawa

1) *5-Fluorourasil*2) *Genistein*

Glycytein



3) Biochanin A



Lampiran 2. Nilai RMSD reseptor 1QKM

Molegro Virtual Docker Batchjob (Finished)

Batchjob started: Tue May 9 20:05:52 2023. Elapsed: 00:00:53

Finish (estimated): 20:06:48. Remaining: 00:00:03

Working path: D:/SKRIPSI DOCKING/docking

Current ligand (10 / 10 runs) 100%

Log Poses (current ligand) [23] Poses (all) [4] Graph Current script

Filename	Ligand	MolDock Score [GRID] (*)	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	Torsions
[00]GEN_600 [A].mvdml	GEN_600 [A]	-113.592	-103.984	-92.3652	7.1269	1
[01]GEN_600 [A].mvdml	GEN_600 [A]	-109.2	-105.534	-96.21	0.424877	1
[02]GEN_600 [A].mvdml	GEN_600 [A]	-108.46	-103.479	-93.4286	2.34164	1
[03]GEN_600 [A].mvdml	GEN_600 [A]	-104.063	-99.1808	-89.7309	6.86107	1

(*) Scoring values obtained before post-processing poses (energy minimization and hydrogen bond optimization).

Results:  D:/SKRIPSI DOCKING/docking/DockingResults.mvdresults

Status: Finished. Pause Close

Lampiran 3. Nilai rata-rata dan standar deviasi *MolDock Score* senyawa1) *5-Fluorourasil*

Replikasi	ξ_i	\bar{x}	$\xi_i - \bar{x}$	$(\xi_i - \bar{x})^2$
1	-70.507	-69.323	-1.184	1.403
2	-67.370	-69.323	1.953	3.815
3	-70.501	-69.323	-1.179	1.389
4	-70.466	-69.323	-1.143	1.307
5	-70.480	-69.323	-1.157	1.338
6	-65.647	-69.323	3.675	13.509
7	-69.478	-69.323	-0.156	0.024
8	-70.511	-69.323	-1.189	1.413
9	-70.421	-69.323	-1.098	1.207
10	-70.494	-69.323	-1.172	1.373
11	-70.449	-69.323	-1.126	1.268
12	-70.499	-69.323	-1.177	1.385
13	-67.476	-69.323	1.847	3.411
14	-70.504	-69.323	-1.181	1.396
15	-67.451	-69.323	1.871	3.502
16	-70.496	-69.323	-1.173	1.376
17	-70.504	-69.323	-1.181	1.396
18	-67.377	-69.323	1.946	3.786
19	-70.491	-69.323	-1.168	1.365
20	-67.389	-69.323	1.934	3.741
21	-70.506	-69.323	-1.183	1.399
22	-67.405	-69.323	1.918	3.678
23	-67.404	-69.323	1.919	3.683
24	-65.702	-69.323	3.621	13.111
25	-70.485	-69.323	-1.162	1.351
26	-70.485	-69.323	-1.163	1.352
27	-70.501	-69.323	-1.178	1.388
28	-70.507	-69.323	-1.185	1.404
29	-70.486	-69.323	-1.164	1.354
30	-67.397	-69.323	1.925	3.707
31	-70.494	-69.323	-1.171	1.371
32	-70.510	-69.323	-1.187	1.409
33	-67.541	-69.323	1.782	3.175
34	-67.380	-69.323	1.943	3.774
35	-67.309	-69.323	2.014	4.056
36	-70.485	-69.323	-1.162	1.351
37	-65.654	-69.323	3.669	13.461
38	-67.362	-69.323	1.961	3.845

39	-70.500	-69.323	-1.178	1.387
40	-70.496	-69.323	-1.173	1.377
41	-70.503	-69.323	-1.180	1.392
42	-70.501	-69.323	-1.179	1.389
43	-70.225	-69.323	-0.902	0.813
44	-64.786	-69.323	4.537	20.585
45	-70.501	-69.323	-1.178	1.388
46	-70.502	-69.323	-1.179	1.390
47	-70.474	-69.323	-1.151	1.326
48	-70.505	-69.323	-1.182	1.397
49	-70.507	-69.323	-1.185	1.404
50	-70.513	-69.323	-1.190	1.416
SD				1.729348

2) *Genistein*

Replikasi	x_i	\bar{x}	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	-119.973	-120.309	0.336	0.113
2	-120.314	-120.309	-0.005	0.000
3	-120.343	-120.309	-0.034	0.001
4	-120.342	-120.309	-0.033	0.001
5	-120.309	-120.309	0.000	0.000
6	-120.346	-120.309	-0.037	0.001
7	-120.321	-120.309	-0.012	0.000
8	-120.338	-120.309	-0.029	0.001
9	-120.326	-120.309	-0.017	0.000
10	-120.326	-120.309	-0.017	0.000
11	-120.312	-120.309	-0.003	0.000
12	-120.348	-120.309	-0.039	0.002
13	-120.322	-120.309	-0.013	0.000
14	-120.334	-120.309	-0.025	0.001
15	-120.029	-120.309	0.280	0.078
16	-120.329	-120.309	-0.020	0.000
17	-119.935	-120.309	0.374	0.140
18	-120.345	-120.309	-0.036	0.001
19	-120.348	-120.309	-0.039	0.002
20	-120.326	-120.309	-0.017	0.000
21	-120.307	-120.309	0.002	0.000
22	-120.335	-120.309	-0.026	0.001
23	-120.342	-120.309	-0.033	0.001
24	-120.228	-120.309	0.081	0.006
25	-120.342	-120.309	-0.033	0.001

26	-120.337	-120.309	-0.028	0.001
27	-120.325	-120.309	-0.016	0.000
28	-120.327	-120.309	-0.018	0.000
29	-120.340	-120.309	-0.031	0.001
30	-120.313	-120.309	-0.004	0.000
31	-120.326	-120.309	-0.017	0.000
32	-120.335	-120.309	-0.026	0.001
33	-120.346	-120.309	-0.037	0.001
34	-120.336	-120.309	-0.027	0.001
35	-120.346	-120.309	-0.037	0.001
36	-120.321	-120.309	-0.012	0.000
37	-120.311	-120.309	-0.002	0.000
38	-120.344	-120.309	-0.035	0.001
39	-120.328	-120.309	-0.019	0.000
40	-120.320	-120.309	-0.011	0.000
41	-120.342	-120.309	-0.033	0.001
42	-120.339	-120.309	-0.030	0.001
43	-120.318	-120.309	-0.009	0.000
44	-120.324	-120.309	-0.015	0.000
45	-120.337	-120.309	-0.028	0.001
46	-120.344	-120.309	-0.035	0.001
47	-120.342	-120.309	-0.033	0.001
48	-120.350	-120.309	-0.041	0.002
49	-120.338	-120.309	-0.029	0.001
50	-120.321	-120.309	-0.012	0.000
SD				0.085826

3) *Glycytein*

Replikasi	x_i	\bar{x}	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	-123.041	-123.172	0.131	0.017
2	-123.283	-123.172	-0.111	0.012
3	-123.283	-123.172	-0.111	0.012
4	-123.246	-123.172	-0.074	0.005
5	-123.216	-123.172	-0.044	0.002
6	-123.402	-123.172	-0.230	0.053
7	-123.106	-123.172	0.066	0.004
8	-123.289	-123.172	-0.117	0.014
9	-123.117	-123.172	0.055	0.003
10	-123.254	-123.172	-0.082	0.007
11	-123.062	-123.172	0.110	0.012
12	-123.329	-123.172	-0.157	0.025

13	-123.035	-123.172	0.137	0.019
14	-123.320	-123.172	-0.148	0.022
15	-123.257	-123.172	-0.085	0.007
16	-123.051	-123.172	0.121	0.015
17	-123.022	-123.172	0.150	0.022
18	-123.044	-123.172	0.128	0.016
19	-120.796	-123.172	2.376	5.645
20	-123.060	-123.172	0.112	0.013
21	-123.036	-123.172	0.136	0.018
22	-123.019	-123.172	0.153	0.023
23	-123.049	-123.172	0.123	0.015
24	-123.262	-123.172	-0.090	0.008
25	-123.198	-123.172	-0.026	0.001
26	-124.614	-123.172	-1.442	2.080
27	-123.019	-123.172	0.153	0.023
28	-123.035	-123.172	0.137	0.019
29	-123.303	-123.172	-0.131	0.017
30	-123.389	-123.172	-0.217	0.047
31	-123.160	-123.172	0.012	0.000
32	-123.028	-123.172	0.144	0.021
33	-123.275	-123.172	-0.103	0.011
34	-123.143	-123.172	0.029	0.001
35	-123.001	-123.172	0.171	0.029
36	-123.345	-123.172	-0.173	0.030
37	-123.025	-123.172	0.147	0.022
38	-124.657	-123.172	-1.485	2.206
39	-123.259	-123.172	-0.087	0.008
40	-124.899	-123.172	-1.727	2.983
41	-123.041	-123.172	0.131	0.017
42	-123.271	-123.172	-0.099	0.010
43	-122.881	-123.172	0.291	0.085
44	-122.969	-123.172	0.203	0.041
45	-123.039	-123.172	0.133	0.018
46	-122.050	-123.172	1.122	1.259
47	-123.011	-123.172	0.161	0.026
48	-123.287	-123.172	-0.115	0.013
49	-123.017	-123.172	0.155	0.024
50	-123.097	-123.172	0.075	0.006
SD				0.547435

4) *Biochanin A*

Replikasi	x_i	\bar{x}	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	-127.429	-127.369	-0.060	0.004
2	-127.460	-127.369	-0.091	0.008
3	-127.374	-127.369	-0.005	0.000
4	-127.305	-127.369	0.064	0.004
5	-127.372	-127.369	-0.003	0.000
6	-127.450	-127.369	-0.081	0.007
7	-127.493	-127.369	-0.124	0.015
8	-127.423	-127.369	-0.054	0.003
9	-127.298	-127.369	0.071	0.005
10	-127.384	-127.369	-0.015	0.000
11	-126.680	-127.369	0.689	0.474
12	-127.419	-127.369	-0.050	0.003
13	-127.391	-127.369	-0.022	0.000
14	-127.483	-127.369	-0.114	0.013
15	-127.518	-127.369	-0.149	0.022
16	-127.450	-127.369	-0.081	0.007
17	-127.521	-127.369	-0.152	0.023
18	-127.495	-127.369	-0.126	0.016
19	-127.363	-127.369	0.006	0.000
20	-127.402	-127.369	-0.033	0.001
21	-127.525	-127.369	-0.156	0.024
22	-127.468	-127.369	-0.099	0.010
23	-127.428	-127.369	-0.059	0.004
24	-127.300	-127.369	0.069	0.005
25	-126.691	-127.369	0.678	0.459
26	-127.437	-127.369	-0.068	0.005
27	-127.677	-127.369	-0.308	0.095
28	-127.359	-127.369	0.010	0.000
29	-126.656	-127.369	0.713	0.508
30	-127.451	-127.369	-0.082	0.007
31	-127.565	-127.369	-0.196	0.039
32	-127.406	-127.369	-0.037	0.001
33	-127.639	-127.369	-0.270	0.073
34	-126.642	-127.369	0.727	0.528
35	-127.384	-127.369	-0.015	0.000
36	-127.506	-127.369	-0.137	0.019
37	-126.684	-127.369	0.685	0.469
38	-127.557	-127.369	-0.188	0.035
39	-127.419	-127.369	-0.050	0.003
40	-127.471	-127.369	-0.102	0.010

41	-127.472	-127.369	-0.103	0.011
42	-127.498	-127.369	-0.129	0.017
43	-127.414	-127.369	-0.045	0.002
44	-127.539	-127.369	-0.170	0.029
45	-127.425	-127.369	-0.056	0.003
46	-128.006	-127.369	-0.637	0.406
47	-127.531	-127.369	-0.162	0.026
48	-126.614	-127.369	0.755	0.570
49	-127.391	-127.369	-0.022	0.000
50	-127.571	-127.369	-0.202	0.041
SD				0.283011

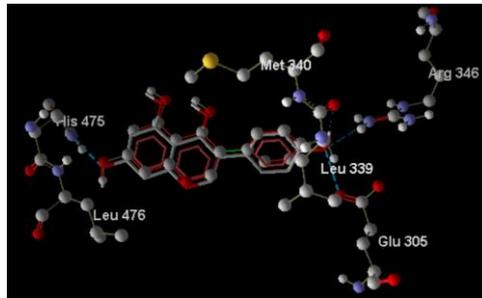
5) *Native ligand*

Replikasi	x_i	\bar{x}	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	-127.429	-127.369	-0.060	0.004
2	-127.460	-127.369	-0.091	0.008
3	-127.374	-127.369	-0.005	0.000
4	-127.305	-127.369	0.064	0.004
5	-127.372	-127.369	-0.003	0.000
6	-127.450	-127.369	-0.081	0.007
7	-127.493	-127.369	-0.124	0.015
8	-127.423	-127.369	-0.054	0.003
9	-127.298	-127.369	0.071	0.005
10	-127.384	-127.369	-0.015	0.000
11	-126.680	-127.369	0.689	0.474
12	-127.419	-127.369	-0.050	0.003
13	-127.391	-127.369	-0.022	0.000
14	-127.483	-127.369	-0.114	0.013
15	-127.518	-127.369	-0.149	0.022
16	-127.450	-127.369	-0.081	0.007
17	-127.521	-127.369	-0.152	0.023
18	-127.495	-127.369	-0.126	0.016
19	-127.363	-127.369	0.006	0.000
20	-127.402	-127.369	-0.033	0.001
21	-127.525	-127.369	-0.156	0.024
22	-127.468	-127.369	-0.099	0.010
23	-127.428	-127.369	-0.059	0.004
24	-127.300	-127.369	0.069	0.005
25	-126.691	-127.369	0.678	0.459
26	-127.437	-127.369	-0.068	0.005
27	-127.677	-127.369	-0.308	0.095

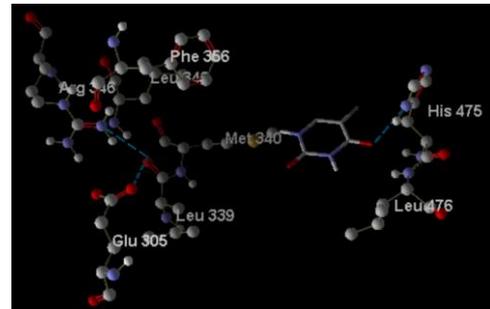
28	-127.359	-127.369	0.010	0.000
29	-126.656	-127.369	0.713	0.508
30	-127.451	-127.369	-0.082	0.007
31	-127.565	-127.369	-0.196	0.039
32	-127.406	-127.369	-0.037	0.001
33	-127.639	-127.369	-0.270	0.073
34	-126.642	-127.369	0.727	0.528
35	-127.384	-127.369	-0.015	0.000
36	-127.506	-127.369	-0.137	0.019
37	-126.684	-127.369	0.685	0.469
38	-127.557	-127.369	-0.188	0.035
39	-127.419	-127.369	-0.050	0.003
40	-127.471	-127.369	-0.102	0.010
41	-127.472	-127.369	-0.103	0.011
42	-127.498	-127.369	-0.129	0.017
43	-127.414	-127.369	-0.045	0.002
44	-127.539	-127.369	-0.170	0.029
45	-127.425	-127.369	-0.056	0.003
46	-128.006	-127.369	-0.637	0.406
47	-127.531	-127.369	-0.162	0.026
48	-126.614	-127.369	0.755	0.570
49	-127.391	-127.369	-0.022	0.000
50	-127.571	-127.369	-0.202	0.041
SD				0.283011

Lampiran 4. Hasil interaksi yang terjadi pada senyawa

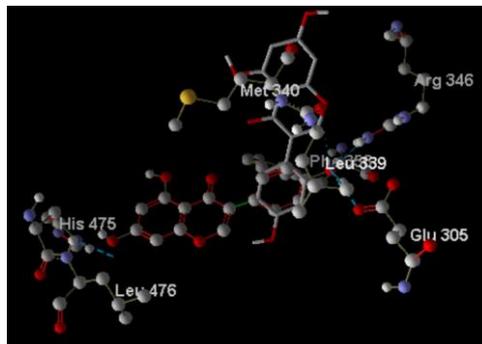
- 1) Interaksi ikatan hidrogen senyawa (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



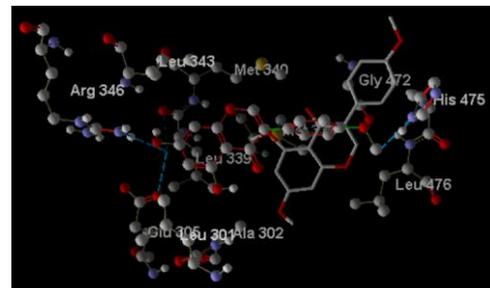
(A)



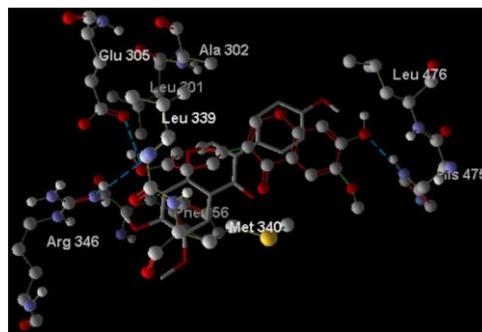
(B)



(C)

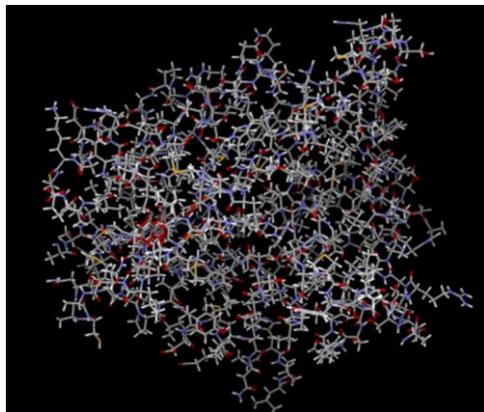


(D)

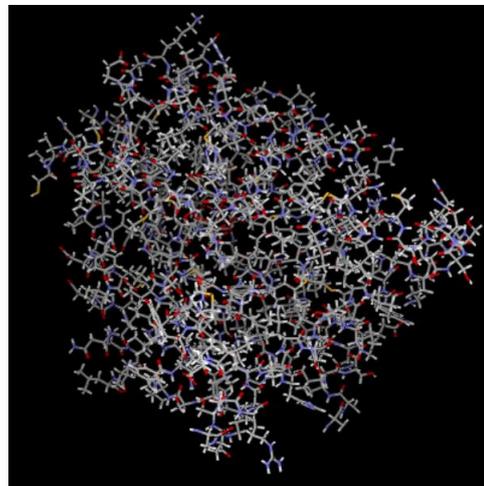


(E)

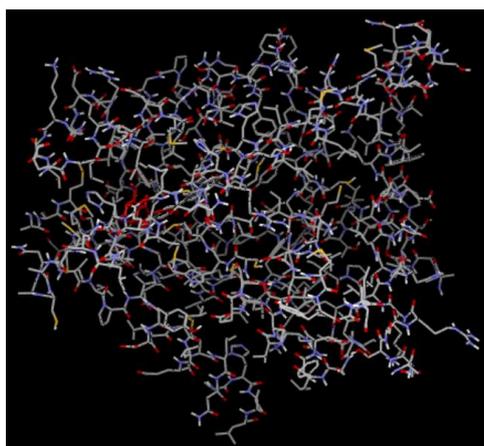
2) Docking view senyawa (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



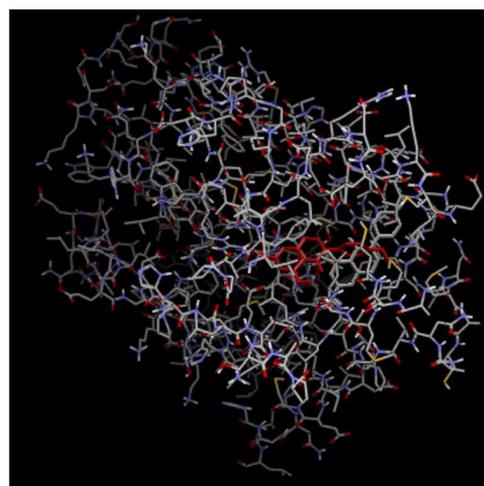
(A)



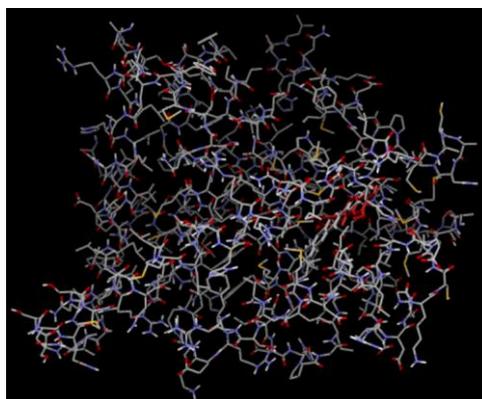
(B)



(C)

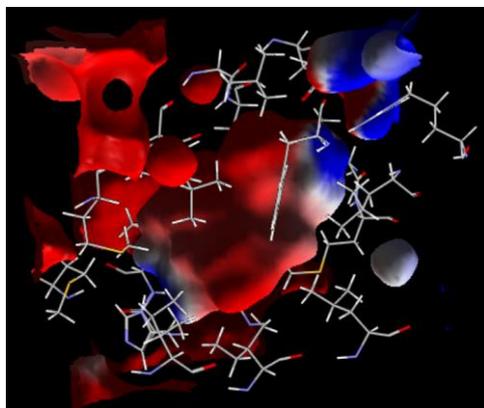


(D)

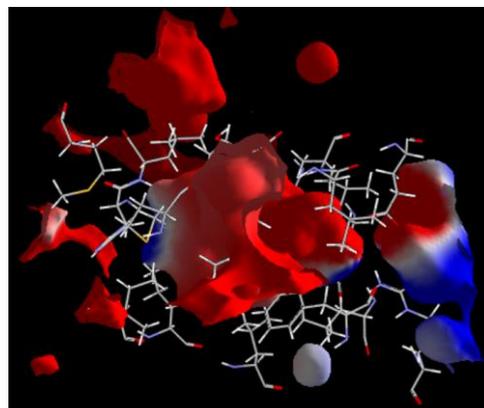


(E)

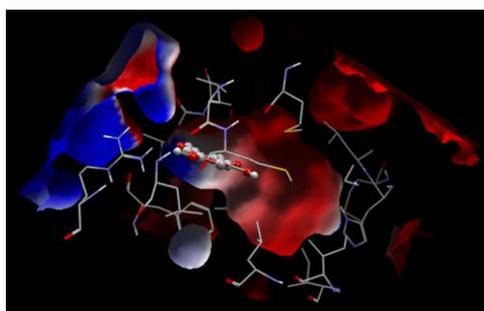
- 3) Preparation view senyawa (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



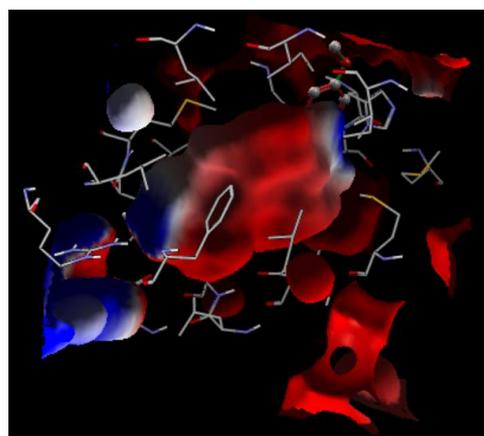
(A)



(B)



(C)

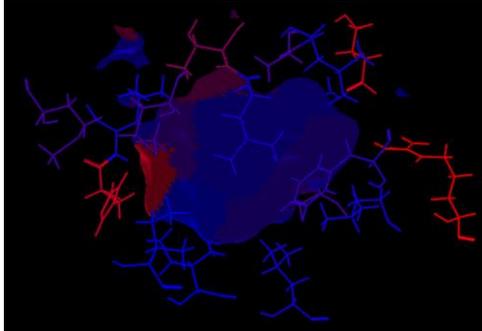


(D)

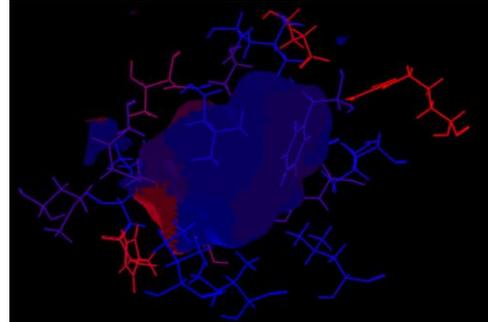


(E)

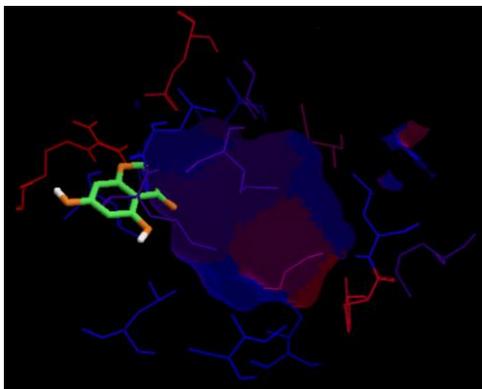
- 4) Ikatan hidrofobik senyawa (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



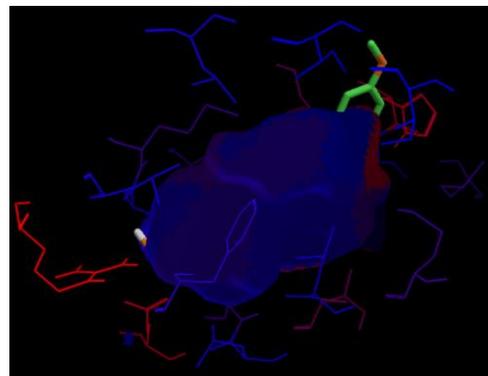
(A)



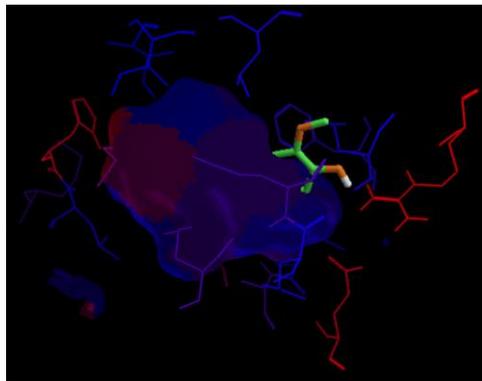
(B)



(C)

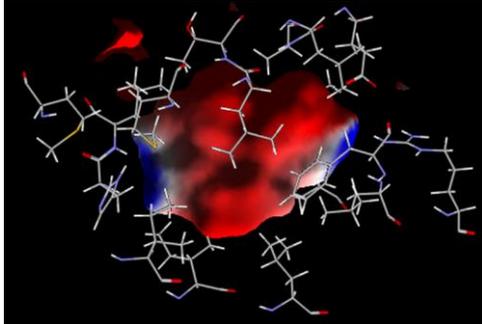


(D)

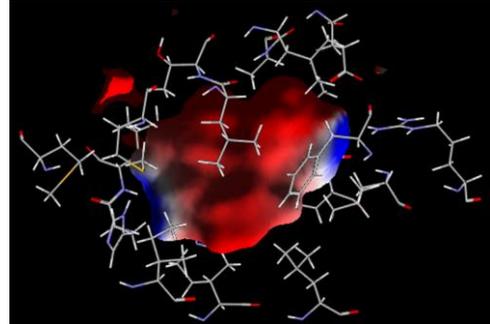


(E)

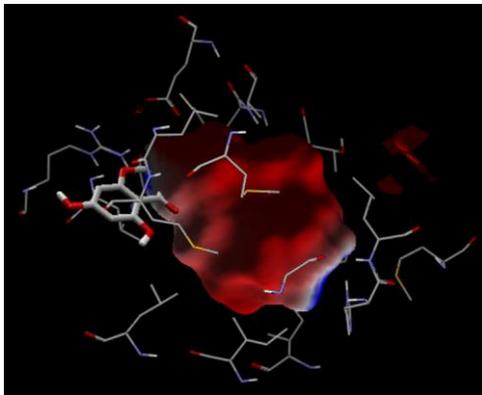
- 5) Ikatan elektrostatik senyawa (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein* (D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



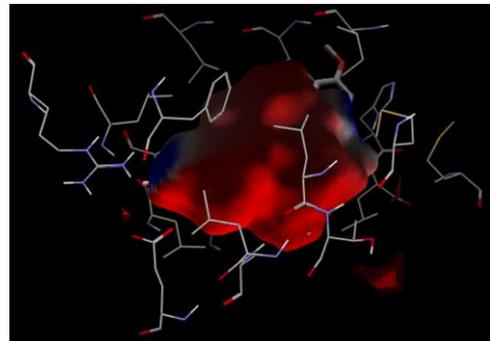
(A)



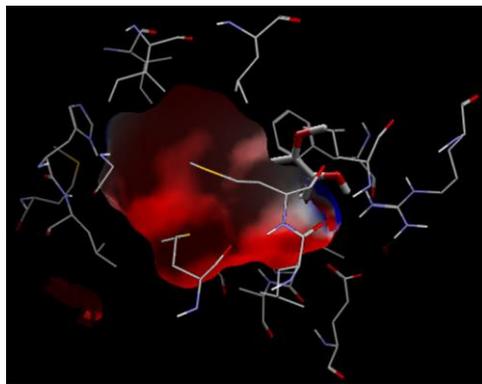
(B)



(C)

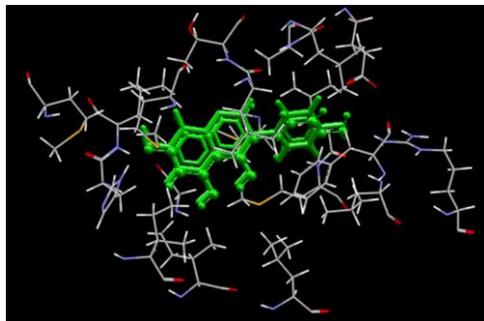


(D)

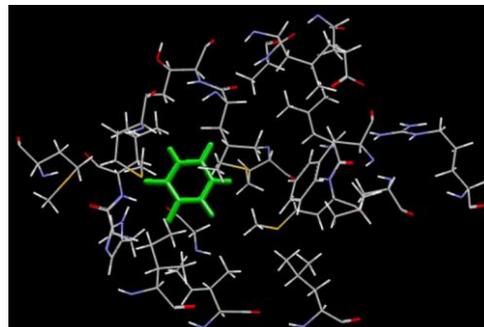


(E)

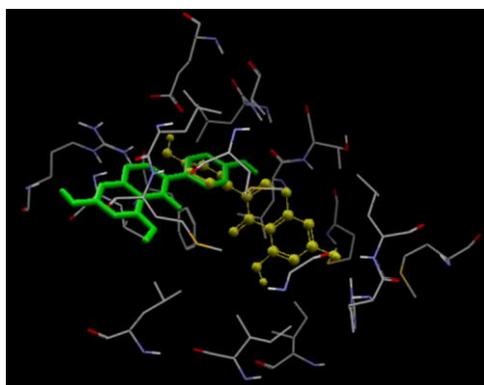
- 6) *Pose organizer senyawa* (A) *Native ligand* (B) *5-Fluorourasil* (C) *Genistein*
(D) *Glycytein* (E) *Biochanin A*



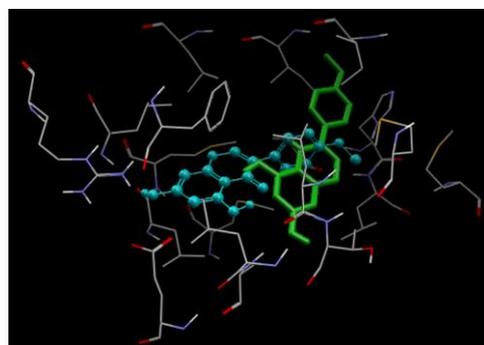
(A)



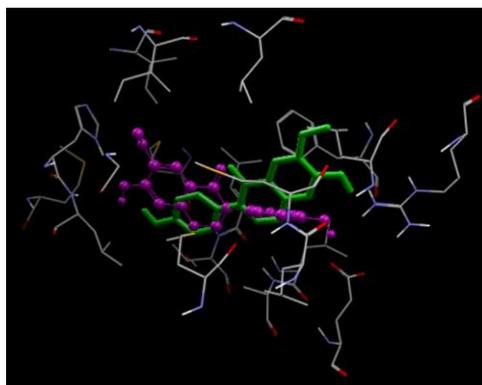
(B)



(C)



(D)



(E)

7) *Secondary structure (bentuk pita asam amino) senyawa (A) Native ligand (B) 5-Fluorourasil (C) Genistein (D) Glycytein (E) Biochanin A*

