Penapisan Virtual Senyawa Dalam Tanaman Familia *Annonaceae* Sebagai Ligan Pada Reseptor *Estrogen Alfa* ($ER-\alpha$)

Esti Mulatsari^{1,*}, Esti Mumpuni², Kevin Sandy³

¹Bidang Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jagakarsa, Jakarta Selatan

²Bidang Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jagakarsa, Jakarta Selatan

³Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jagakarsa, Jakarta Selatan

*email korespondensi: estimulatsari@gmail.com

Received : 15 Juli 2019; **Revised** : 26 September 2019; **Accepted** : 28 Oktober 2019; **Published** : 31 Oktober 2019

ABSTRAK

Tanaman *Annonaceae* adalah familia dengan 800 spesies yang tersebar di seluruh dunia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Annonaceae* memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker dan telah digunakan sebagai obat herbal secara empiris. Pada penelitian ini dilakukan penapisan virtual beberapa struktur senyawa dari tanaman familia *Annonaceae*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis dan memperoleh kandidat senyawa yang aktif sebagai ligan pada reseptor *estrogen alfa* yang dapat memicu timbulnya kanker payudara, selanjutnya akan dilakukan elusidasi moda ikatan senyawa representatif aktif dan inaktif untuk melihat interaksi asam-asam amino pada *binding site* senyawa tersebut. Penelitian ini menggunakan protokol tervalidasi hasil penelitian Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono, 2012, dengan berbagai aplikasi komputasi seperti SPORES, PLANTS, BKchem, OpenBabel dan PyMol. Hasil penapisan virtual menunjukkan bahwa dari 39 kandidat senyawa ada 18 senyawa dari tanaman familia *Annonaceae* yang memiliki nilai *ChemPLP* lebih kecil daripada ligan pembanding, artinya ada 18 senyawa yang memiliki afinitas yang lebih baik terhadap reseptor sehingga dapat mencegah timbulnya kanker payudara.

Kata-kata kunci : *Annonaceae*; *estrogen alfa*; kanker; penapisan virtual

PENDAHULUAN

Kanker payudara memiliki tingkat prevalensi tertinggi di Indonesia. Kanker tersebut paling sering dialami wanita pasca *menopause*, yakni ketika ovarium tidak lagi memproduksi estrogen. Pasca *menopause*, tubuh akan memproduksi estrogen di jaringan lemak, termasuk di dalam payudara. Jaringan payudara mengandung sel-sel lemak yang memproduksi enzim aromatase yang memproduksi estrogen. Pada jaringan payudara normal, kadar aromatase masih terkontrol. Semakin tua seorang wanita, sel-sel lemak di payudara cenderung akan menghasilkan enzim aromatase dalam jumlah yang besar sehingga meningkatkan kadar estrogen lokal. Estrogen yang diproduksi secara lokal inilah yang diyakini berperan dalam memicu kanker payudara pada wanita pasca *menopause* (Allred, Brown, & Medina, 2004).

Tanaman familia *Annonaceae* yang telah digunakan sebagai obat herbal secara empiris dan beberapa penelitian menyatakan sebagian tanaman dari familia *Annonaceae* memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara (Rachmani, Suhesti, Widiastuti & Aditijono, 2012). Namun belum ada penjelasan terkait senyawa apa yang berperan aktif sebagai penghambat reseptor estrogen alpha dan bagaimana interaksi ligand – reseptornya. Pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas secara *in silico* (komputasi) untuk mengetahui senyawa-senyawa aktif atau inaktif sebagai ligan pada reseptor *estrogen alfa* ($ER-\alpha$). Beberapa aplikasi yang digunakan antara lain BKChem 0.13.0, *Structure Protonation and Recognition System* (SPORES), *Protein-Ligand ANT System* (PLANTS) versi 1.2, *Python-Enhanced Molecular Graphics Tool* (PyMOL), Open Babel versi 2.3.0, *R Computational Statistics* versi 2.14.0 (Korb O & Exner 2006 ; Purnomo H, 2011; Pranowo H.D., 2009; molmod.org) dan menggunakan protokol docking yang telah tervalidasi hasil penelitian (Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono, 2012).

Uji secara *in silico* (penapisan virtual) mengurangi secara signifikan jumlah senyawa-senyawa kimia yang perlu disintesis. Hal ini memberi efek positif karena jumlah senyawa untuk diuji aktivitas biologisnya secara *in vitro* maupun *in vivo* juga akan berkurang. Selain itu, metode ini berguna untuk memberikan pengetahuan awal tentang jenis ikatan senyawa obat sebagai ligan dengan makromolekul tertentu. Dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui senyawa – senyawa dalam tanaman familia *Annonaceae* yang aktif

maupun tidak aktif sebagai ligan penghambat reseptor *estrogen alfa* sehingga mampu mencegah timbulnya kanker.

EKSPERIMEN

Alat dan Bahan

Model gambar 2D 39 struktur kimia dari senyawa yang terkandung pada tanaman familia *Annonaceae* sebagaimana ditunjukkan pada **Tabel 1** (John B, 2010), model gambar 2D senyawa ZINC 01914469 dan senyawa dimer nomor 11 (4-[4-hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)-phenyl]-2-(prop-2-en-1-yl)-phenol) yang dijadikan sebagai senyawa pembanding dan senyawa rujukan yang merupakan hasil dari penelitian Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012), struktur kristal reseptor *estrogen alfa* (*ER-α*) dengan kode pdb 3ERT.

Instrumen

Sistem operasi Linux Ubuntu 10.04 LTS <http://releases.ubuntu.com/lucid/>, BKChem 0.13.0 dari <http://www.bkchem.zirael.org>, Structure Protonation and Recognition System (SPORES) dari <http://www.tcd.uni-konstanz.de/research/spores.php>, Protein-Ligand ANT System (PLANTS) versi 1.2 <http://www.tcd.uni-konstanz.de/index.php>, Python-Enhanced Molecular Graphics Tool (PyMOL) dari <http://www.pymol.org>, Open Babel versi 2.3.0 dari <http://www.openbabel.org>, R Computational Statistics versi 2.14.0, Laptop Acer Aspire V5-4 471 G, processor Intel® Core™ i3-3227U CPU @1,90 GHz, NVIDIA GeForce 710M 4 GB, RAM 4 GB, HDD 500 GB.

Preparasi Ligand (Senyawa Uji)

Sebanyak 39 bentuk struktur 2D senyawa uji digambar dengan program MarvinSketch. Kemudian dioptimasi protonation dengan metode *Major Microspecies*. Selanjutnya dilakukan optimasi konformasi dengan menggunakan metode *conformers*, untuk mendapat pose konformasi dengan energi minimum.

Preparasi Protein Target (Reseptor)

File dari protein target (reseptor *estrogen alfa human MCF-7 breast cancer cells*) dengan kode 3ERT.pdb di load dari file pdb ke YASARA. Kemudian dihapus bagian dari sistem yang tidak diperlukan dalam protocol docking. Tambahkan hidrogen ke dalam dengan cara (*Edit>Add>Hydrogen to: all*). Simpan file sebagai YASARA Object (*File>Save as>YASARA Object>nama reseptor.yob*) Selanjutnya hapus ligand asli sehingga hanya menyisakan protein target dengan sisi (pocket) untuk berikatan dengan senyawa uji (*docking*) (*Edit>Delete>Residue*); Pilih Name *BEZ*, *Belongs to or has All*, klik "OK", dan simpan file sebagai protein.mol2. Koordinat pocket dapat diketahui dengan merujuk pada koordinat *ligand* 3D asli.

Proses Docking Senyawa Uji (Pengikatan Senyawa Uji dengan Reseptor / Protein Target)

Pada *Terminal* (PendriveLinux-KDE) digunakan protokol identifikasi ligan reseptor estrogen tervalidasi oleh Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012). dengan model *command line interface* (CLI). Kemudian dibuat directory kerja uji-er dan berkas – berkas hasil preparasi Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012) disalin ke *directory* kerja tersebut. Selanjutnya dibuat aplikasi uji-er dengan nama uji-er.sh yang berupa *shell script* yang berii baris – baris perintah. File yang dihasilkan dibuat *executable* (*chmod u+x uji-er.sh*) untuk selajutnya dijalankan dengan perintah */uji-er.sh*. Jendela aplikasi BKChem akan muncul dan masing-masing senyawa uji pada **Gambar 1**, digambar dalam bentuk 2 dimensi dan di-export dengan nama *file*: uji.mol. Setelah itu aplikasi **uji-er.sh** secara otomatis akan menjalankan protokol hasil validasi Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012) dan memberikan hasil berupa nilai *Chem PLP* yang tersimpan dengan nama *file*: hasil.txt. Nilai *Chem PLP* merupakan nilai akumulasi energy bebas, energy Selain nilai senyawa uji, pada *file* hasil tersebut terdapat nilai *ChemPLP* senyawa pembanding. Selanjutnya dilakukan elusidasi moda ikatan senyawa representatif dengan menggunakan aplikasi PyMOL untuk mengetahui asam amino yang berada dalam *binding pocket* reseptor.

HASIL DAN DISKUSI

Penapisan Virtual Senyawa Tanaman Familia *Annonaceae*

Senyawa dari tanaman familia *Annonaceae* diuji secara *in silico* menggunakan protokol penapisan virtual tervalidasi milik Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012). Protokol tersebut menghasilkan nilai *Enrichment Factor* 1% (EF1%) sebesar 21,2. EF1% merupakan kemampuan protokol untuk mengidentifikasi persen *True Positive* (TP) pada 1% *False Positive* (FP) dimana artinya protokol penapisan virtual tersebut sudah dapat diterima dan layak digunakan menurut kriteria jurnal (Huang, Shoichet, Irwin, & Francisco, 2006) untuk penapisan virtual senyawa yang berpotensi sebagai antagonis reseptor estrogen.

Hasil penapisan virtual senyawa uji ditunjukkan pada **Tabel 1**. Nilai hasil perhitungan simulasi *docking* senyawa dari tanaman familia *Annonaceae* (senyawa uji) dibandingkan dengan nilai senyawa pembanding ZINC 01914469 menunjukkan bahwa terdapat 18 senyawa yang aktif sebagai ligan pada reseptor *estrogen alfa* (ER- α) dan 21 senyawa inaktif. Delapan belas senyawa aktif tersebut antara lain senyawa Asimin, Asiminecin, Asiminocin, Cohibin B, Cohibin D, Giganenin, Gigantriocin, Goniocin, Goniodenin, Montacin, Mucosin, Murisolin, Parviflorin, Rollimucin, Rollinacin, Squamocin B, Trilobacin, dan Trilobin. Senyawa - senyawa uji tersebut dinyatakan aktif karena memiliki nilai *Chem PLP* lebih kecil dari senyawa pembanding ZINC 01914469. Nilai *Chem PLP* terkecil berdasarkan hasil uji *in silico* yaitu senyawa Asiminocin dengan nilai -132.087 ± 0.0195 sehingga senyawa ini dapat disarankan untuk dikembangkan dan diteliti lebih lanjut sebagai agonis atau antagonis terhadap ER- α . Nilai *Chem PLP* dibuat berdasarkan energi bebas Gibbs sehingga semakin kecil (makin negatif) nilai *Chem PLP* maka dapat dikatakan memiliki potensi yang baik yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut lebih mudah dan stabil dalam berikatan dengan reseptor dibanding senyawa pembanding. Semakin mudah dan stabil nya suatu senyawa dengan reseptor semakin besar kemampuannya dalam menginhibisi protein dalam memproduksi estrogen, sehingga diperkirakan semakin besar kemampuan senyawa dalam mencegah timbulnya kanker.

Tabel 1. Hasil penapisan virtual senyawa uji menggunakan aplikasi uji-er.sh dengan senyawa pembanding

Nama Senyawa Uji	Nilai <i>Chem PLP</i> $\pm$ SD		Aktivitas Ligan terhadap ER- α (<i>in silico</i>)
	Senyawa uji	Senyawa Pembanding (ZINC 01914469)	
Acetogenin	-112.612 ± 2.1952	-123.739 ± 3.1329	(-) tidak aktif
Annonacin	-122.248 ± 3.8125	-123.724 ± 27.1859	(-) tidak aktif
Annonacinon	940.484 ± 1.0708	-123.998 ± 4.3018	(-) tidak aktif
Argentinin	-85.6917 ± 0.3435	-124.315 ± 1.4582	(-) tidak aktif
Asimilobin	-117.98 ± 1.9589	-122.643 ± 1.29	(-) tidak aktif
Asimin	-121.408 ± 2.8188	-118.097 ± 2.1183	(+) aktif
Asiminecin	-127.238 ± 0.0173	-118.302 ± 3.5068	(+) aktif
Asiminocin	-132.087 ± 0.0195	-116.51 ± 2.3748	(+) aktif
Asitrocine	-121.593 ± 3.2463	-124.443 ± 0.9533	(-) tidak aktif
Bullatacin	-122.096 ± 1.2146	-122.335 ± 4.4371	(-) tidak aktif
Cohibin B	-127.694 ± 0.5458	-124.066 ± 3.6019	(+) aktif
Cohibin D	-127.461 ± 2.8937	-118.895 ± 3.6719	(+) aktif
Giganenin	-120.718 ± 3.565	-114.042 ± 0.9208	(+) aktif
Gigantriocin	-118.844 ± 0.4978	-117.551 ± 1.4579	(+) aktif
Glaucin	-72.1205 ± 1.0023	-116.976 ± 2.6401	(-) tidak aktif
Goniocin	-119.651 ± 1.4763	-117.268 ± 2.4736	(+) aktif
Goniodenin	-126.01 ± 0.0716	-119.398 ± 2.3982	(+) aktif
Gonithalamicin	-113.763 ± 1.0232	-116.472 ± 2.7522	(-) tidak aktif
Magnolin	-92.1678 ± 0.2356	-116.329 ± 0.8582	(-) tidak aktif
Montacin	-121.975 ± 0.65	-115.683 ± 3.2617	(+) aktif
Motrilin	-118.031 ± 5.8804	-119.341 ± 4.3514	(-) tidak aktif
Mucosin	-123.005 ± 2.0098	-118.287 ± 3.2104	(+) aktif
Muricatacin	-85.4934 ± 1.9044	-117.702 ± 3.8749	(-) tidak aktif
Muricatalin	-114.72 ± 0.0204	-117.715 ± 1.9354	(-) tidak aktif
Muricatin A	-120.043 ± 3.4993	-121.982 ± 2.2775	(-) tidak aktif
Muricin A	-116.793 ± 1.9881	-121.719 ± 3.418	(-) tidak aktif
Murisolin	-123.541 ± 4.5163	-122.012 ± 4.0595	(+) aktif
Oxopurpurein	-70.3165 ± 0.1271	-117.76 ± 3.1698	(-) tidak aktif
Parviflorin	-124.772 ± 1.8854	-118.434 ± 3.8618	(+) aktif
P-Coumaric Acid	-70.0891 ± 1.085	-119.014 ± 0.8447	(-) tidak aktif
Rollimucin	-121.713 ± 1.9708	-116.955 ± 0.8997	(+) aktif
Rollinacin	-125.18 ± 2.4201	-118.436 ± 3.9078	(+) aktif
Romucosin I	-82.261 ± 2.7756	-122.067 ± 2.5999	(-) tidak aktif
Squamocin B	-120.096 ± 2.1033	-118.378 ± 1.5272	(+) aktif

Nama Senyawa Uji	Nilai <i>Chem PLP</i> $\pm$ SD		Aktivitas Ligan terhadap ER- α (<i>in silico</i>)
	Senyawa uji	Senyawa Pembanding (ZINC 01914469)	
Sylvaticin	-112.95 $\pm$ 2.6901	-118.456 $\pm$ 1.3091	(-) tidak aktif
Trilobacin	-128.152 $\pm$ 0.8319	-124.192 $\pm$ 0.7591	(+) aktif
Trilobin	-125.309 $\pm$ 1.6274	-124.368 $\pm$ 1.3084	(+) aktif

Elusidasi Moda Ikatan

Elusidasi moda ikatan digunakan untuk mengetahui asam amino – asam amino dalam reseptor yang berperan aktif di dalam *binding pocket* reseptor. Elusidasi ini dilakukan dengan memanfaatkan aplikasi PyMOL. Langkah ini dilakukan untuk melihat interaksi asam-asam amino dalam *binding site* senyawa representatif aktif maupun tidak aktif. Terdapat residu asam-asam amino pada senyawa representatif aktif yang tidak terdapat pada senyawa representatif tidak aktif, residu asam amino tersebut berpengaruh terhadap antagonis reseptor *estrogen alfa* (ER- α) senyawa representatif aktif. Menurut hasil penelitian Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012) asam amino yang diduga berperan penting terhadap afinitas senyawa terhadap reseptor *estrogen alfa* (ER- α) yaitu GLU353, ARG394, ASP351 dan THR347. Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa residu asam amino pada senyawa representatif aktif terhadap reseptor *estrogen alfa* (ER- α) berbeda-beda pada tiap senyawa aktif. Secara umum residu asam amino yang terikat pada senyawa representative aktif tapi tidak terikat pada senyawa representative inaktif antara lain GLU353, ARG394, ASP351 dan THR347. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Anita, Radifar, Kardono, Hanafi, & Istyastono (2012). Secara keseluruhan, residu asam amino yang berikatan dengan senyawa uji dapat ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Asam amino yang berinteraksi dengan senyawa uji yang representatif aktif dan inaktif

Nama Senyawa	Jenis Asam Amino yang Berinteraksi
Asimin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLY521, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383
Asiminecin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Asiminocin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLY420, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Cohibin B (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, GLU353, GLY521, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383
Cohibin D (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLY521, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Giganenin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Gigantriocin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLU419, GLY420, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Goniocin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Goniodenin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Montacin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLY420, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526, VAL416
Mucosin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Murisolin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Parviflorin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Rollimucin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLU386, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Rollinacin (aktif)	ALA350, ASP351, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526

Nama Senyawa	Jenis Asam Amino yang Berinteraksi
Squamocin B (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Trilobacin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLU419, GLY420, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU354, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LYS520, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383, TYR526
Trilobin (aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, GLU353, GLU419, GLY420, GLY521, HIS524, ILE424, LEU345, LEU384, LEU391, LEU428, LEU525, LEU539, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, THR347, TRP383
Annonacinon (tidak aktif)	ALA350, ASP351, ARG394, CYS530, LEU345, LEU384, LEU391, LEU408, LEU428, LYS520, MET342, MET388, MET421, MET522, PHE404, SER395, THR347, TRP383, VAL392

Visualisasi Interaksi Senyawa Uji dengan Reseptor

Senyawa uji yang dipilih untuk divisualisasikan dengan menggunakan menggunakan *software* PyMOL dilakukan berdasarkan nilai *Chem PLP*. Senyawa yang dipilih ialah senyawa representatif aktif tertinggi (asiminocin) dengan nilai *Chem PLP* paling negatif dan senyawa representatif tidak aktif terendah (annonacinon). Gambar 3D dengan aplikasi PyMOL ditunjukkan **Gambar 1 dan 2**.

Gambar 1. (1) Struktur *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (2) Struktur 3D dari senyawa Asiminocin (mode *sticks*), (3) Struktur 3D senyawa pembanding ZINC01914469 (mode *sticks*), (4) Pose 3D senyawa Asiminocin di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (5) Pose 3D senyawa pembanding ZINC 01914469 di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (6) Overlay senyawa Asiminocin dengan senyawa pembanding ZINC 01914469 di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol*

Gambar 2. (1) Struktur *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (2) Struktur 3D dari senyawa Annonacinon (mode *sticks*), (3) Struktur 3D senyawa pembanding ZINC01914469 (mode *sticks*), (4) Pose 3D senyawa Annonacinon di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (5) Pose 3D senyawa pembanding ZINC 01914469 di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol2*, (6) Overlay senyawa Annonacinon dengan senyawa pembanding ZINC 01914469 di dalam *protein_bindingsite_fixed.mol2*

Gambar 1 menunjukkan bahwa senyawa Asiminocin memiliki bentuk struktur yang hampir menyerupai senyawa pembanding (ZINC 01914469) sehingga senyawa uji tersebut memiliki afinitas dan ikatan yang hampir sama dengan senyawa pembanding sebagai ligan pada reseptor *estrogen alfa* (ER- α). **Gambar 2** menunjukkan bahwa senyawa annonacinon memiliki bentuk struktur yang sangat berbeda dan lebih besar dibandingkan senyawa pembanding (ZINC 01914469). Hal ini mengakibatkan afinitas dan ikatan senyawa Annonacinon pada reseptor berbeda dengan senyawa pembanding. Semakin mirip afinitas dan ikatan senyawa uji dengan ligan pembanding maka semakin baik interaksi senyawa uji dengan reseptor, energi ikatan semakin kecil (*Chem PLP* semakin negatif) sehingga interaksi semakin mudah terjadi dan ikatan lebih stabil (afinitas tinggi) Semakin mudah dan stabil nya suatu senyawa berikatan dengan reseptor maka semakin besar kemampuan senyawa tersebut dalam menginhibisi protein untuk memproduksi estrogen. Hal ini menyebabkan semakin besar kemampuan senyawa dalam mencegah timbulnya kanker.

KESIMPULAN

Senyawa dari tanaman familia *Annonaceae* yang aktif sebagai ligan terhadap reseptor *estrogen alfa* (ER- α) antara lain: asimin, asiminecin, asiminocin, cohibin B, cohibin D, giganenin, gigantriocin, gonionin, goniodenin, montacin, mucosin, murisolin, parviflorin, rollimucin, rollinacin, squamocin B, trilobacin, dan trilobin. Senyawa yang memiliki aktivitas terbaik sebagai ligan pada ER- α adalah senyawa Asiminocin dari tanaman *Asimina triloba*. Dari hasil elusidasi moda ikatan senyawa *representative* mengindikasikan bahwa

interaksi dengan residu-residu asam amino seperti GLU 353, ARG394, ASP351, dan THR347 diduga dapat meningkatkan afinitas sebagai ligan pada reseptor *estrogen alfa* (ER- α). Afinitas yang meningkat dapat meningkatkan kemampuan dalam mencegah timbulnya kanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Enade Perdana Istyastono, Ph.D., Apt yang telah memberi banyak arahan dan bimbingan untuk terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Allred, D. C., Brown, P., & Medina, D. (2004). The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer, *6*(6), 240–245. <https://doi.org/10.1186/bcr938>
- Anita, Y., Radifar, M., Kardono, L. B., Hanafi, M., & Istyastono, E. P. (2012). Structure-based design of eugenol analogs as potential estrogen receptor antagonists. *Bioinformation*, *8*(19), 901–906. <https://doi.org/10.6026/97320630008901>
- Huang, N., Shoichet, B. K., Irwin, J. J., & Francisco, S. (2006). Benchmarking Sets for Molecular Docking, 6789–6801.
- <http://molmod.org/2010/02/07/pemilihan-sistem-operasi-dan-aplikasi-pemodelan-molekul/> diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.21 WIB.
- <http://releases.ubuntu.com/lucid/> diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.35 WIB.
- <http://www.bkchem.zirael.org/> diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.47 WIB.
- <http://www.openbabel.org>, diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.35 WIB.
- <http://www.pymol.org>, diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.35 WIB.
- <http://www.rcsb.org/pdb/files/3ERT.pdb.gz>
- <http://www.tcd.uni-konstanz.de/research/spores.php> diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.35 WIB.
- <http://www.tcd.uni-konstanz.de/index.php> diakses pada tanggal 21 September 2015 pukul 20.35 WIB.
- John, Buckingham. (2010). Dictionary of Natural Products on DVD, Taylor & Francis Ltd , ver 19:1
- Korb O, St T, Exner TE. PLANTS : Application of Ant Colony Optimization to Structure-Based Drug Design. 2006;247-58.
- Pranowo H.D. (2009). *Peran kimia komputasi dalam desain molekul obat*. Yogyakarta; 2009.
- Purnomo H. (2011). *Kimia Komputasi: Molecular docking PLANTS (Protein Ligand Ant System)*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar1.
- Rachmani, Suhesti, Widiastuti & Aditiyono (2012). The Breast Of Anticancer From Leaf Extract Of *Annona Muricata* Againsts Cell Line In T47d, *Int J of App Sci Tech*, (2) 1.