

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DAUN KEMANGI IMBO (*Pycnarrhena cauliflora*)
TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (ER α) SEBAGAI KANDIDAT
ANTIKANKER PAYUDARA**

**Masayu Kyla Fa'aizah¹, Nabilah Rahmadhani¹, Sitti Masyithah¹, Fiona Puspita Sari¹,
Nayla Maymuna Fathin¹, Agus Rusdin², Dhania Novitasari³**

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

*Email: dhania@unpad.ac.id

Received: 03/07/2024 , Revised: 07/08/2024 , Accepted: 07/08/2024, Published: 08/08/2024

ABSTRAK

Daun kemangi imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) dikenal memiliki sifat farmakologis, salah satunya berpotensi sebagai agen antikanker payudara. Jenis kanker payudara banyak ditandai dengan adanya ekspresi berlebih pada protein hormon, salah satunya ialah reseptor estrogen alpha (ER α). Penelitian ini bertujuan mengkaji senyawa yang terdapat dalam daun kemangi imbo yang berpotensi untuk agen antikanker payudara tertarget pada ER α . Pengujian yang dilakukan dengan pendekatan studi komputasi, seperti prediksi Lipinski *rule of five*, prediksi ADMETOKS, penapisan farmakofor, dan penambatan molekuler. Hasil studi menunjukkan bahwa semua senyawa yang diidentifikasi dari daun kemangi imbo memenuhi persyaratan Lipinski *rule of five*. Penentuan ADMETOKS pada sepuluh senyawa memiliki persentase *human intestinal absorption* (HIA) yang baik dan penetrasi *blood brain barrier* (BBB) yang tinggi, permeabilitas Caco-2 yang sedang, sebagian besar memiliki ikatan protein plasma (PPB) yang tinggi, dan beberapa senyawa diprediksi bersifat mutagen dan karsinogenik. Penapisan farmakofor diperoleh kurva nilai AUC₁₀₀ sebesar 0,95 dan senyawa yang hit yaitu β -sitronelol dengan *fit score* 43,00. Pada *molecular docking*, senyawa longipinocarvone menunjukkan kemiripan paling tinggi dengan *native ligand* yaitu afimoxifene (4-OHT), dengan energi bebas Gibbs paling negatif (-8,20 kkal/mol) dan konstanta inhibisi paling kecil (0,98 μ M). Di antara senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kemangi imbo, longipinocarvone menunjukkan potensi untuk dikembangkan sebagai agen antikanker payudara tertarget pada ER α .

Kata kunci : kemangi imbo, kanker payudara, penambatan molekuler.

ABSTRACT

Imbo basil leaves (Pycnarrhena cauliflora) are known to demonstrate pharmacological properties, one of which has potential as a breast anticancer agent. Many types of breast cancer

are characterized by overexpression of hormone proteins, one of which is estrogen receptor alpha ($ER\alpha$). This study aims to examine the compounds contained in imbo basil leaves that may have the potential for breast anticancer agents targeted at $ER\alpha$. Tests were carried out with computational study approaches, such as Lipinski rule of five prediction, ADMETOX prediction, pharmacophore screening, and molecular docking. Our results showed that all compounds identified from imbo basil leaves met the Lipinski rule of five requirements. ADMETOX determination on ten compounds had a good percentage of human intestinal absorption (HIA) and high blood brain barrier (BBB) penetration, moderate Caco-2 permeability, most had high plasma protein binding (PPB), and some compounds were predicted to be mutagenic and carcinogenic. Pharmacophore screening obtained an AUC_{100} value curve of 0.95 and the hit compound was β -sitronellol with a fit score of 43.00. In molecular docking, longipinocarvone showed the highest similarity with native ligand, afimoxifene (4-OHT), with the most negative Gibbs free energy (-8.20 kcal/mol) and the smallest inhibition constant (0.98 μM). Among the secondary metabolite compounds contained in imbo basil leaves, longipinocarvone shows potential to be developed as a breast anticancer agent targeted at $ER\alpha$.

Keywords: imbo basil leaves, breast cancer, molecular docking

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terjadi ketika sel-sel di payudara bermutasi dan tumbuh di luar kendali, dan secara umum disebabkan oleh faktor genetik, usia, jenis kelamin, gaya hidup, atau paparan zat karsinogen. Menurut data dari *World Cancer Observatory*, Indonesia melaporkan 65,858 kasus baru (16,6%) pada tahun 2020. Hal ini menjadikan Indonesia sebagai negara dengan angka kejadian kanker tertinggi dengan jumlah kematian mencapai 22,430 kasus (GCO, 2021).

Saat ini, pengobatan kanker payudara yang umum mencakup pada operasi, kemoterapi adjuvan, radioterapi, dan imunoterapi. Namun, efek samping yang ditimbulkan tidak sedikit dan dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien, sehingga penggunaannya perlu dibatasi dan dipertimbangkan dengan

cermat (Li et al., 2022). Terdapat dua jenis reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen-alfa ($ER\alpha$) dan reseptor estrogen-beta ($ER\beta$). Reseptor utama yang dijadikan sebagai target dalam terapi kanker payudara adalah $ER\alpha$, karena $ER\alpha$ merupakan reseptor yang diregulasi pada sebagian besar kanker payudara dan ekspresinya menjadi karakteristik dari pertumbuhan tumor yang bergantung pada hormon. Sedangkan, tingkat reseptor $ER\beta$ mengalami penurunan pada sel tumor (Williams dan Lin, 2013). Selain itu, $ER\alpha$ juga merupakan penyumbang sekitar 70% dari seluruh perkembangan kanker payudara. Terapi klinis untuk pasien kanker payudara positif- $ER\alpha$ yang umum diberikan ialah tamoksifen yang bertindak langsung sebagai modulator selektif reseptor estrogen (Yamamoto-Ibusuki et al., 2015). Berbagai antagonis $ER\alpha$ telah dikembangkan untuk

meningkatkan efektivitas terapi tertarget pada reseptor estrogen, namun tamoxifen masih menjadi pilihan utama dalam algoritma pengobatan kanker payudara positif-ER hingga saat ini (Liu *et al.*, 2014).

Pasien kanker merupakan salah satu pengguna pengobatan tradisional terbanyak di Indonesia (Pradipta *et al.*, 2023), yang meliputi pengobatan herbal sebagai sumbernya (Hamiyati *and* Laratmase, 2021). Penelitian dari Puspita dan Wulandari (2020) yang mengidentifikasi metabolit sekunder pada ekstrak daun kemangi imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) dengan kromatografi gas menunjukkan kandungan senyawa bioaktif seperti α -bergamotene, aloaromadendrene, α -kubebene, longipinocarvone, β -sesquiphellandrene, germakrena-D, α -humulene, β -kariofilen, dan lain-lain. Senyawa-senyawa tersebut telah diketahui memiliki berbagai efek antioksidan dan antikanker (Gong *et al.*, 2022; Legault *and* Pichette, 2007; Dhyani *et al.*, 2022). Aktivitas antioksidan dari senyawa bioaktif lainnya dalam daun kemangi menunjukkan potensi efek antikanker yang penting karena adanya mekanisme penangkal radikal bebas, sehingga dapat memicu kematian sel dan menghambat proliferasi tumor, terutama pada penghentian siklus sel berdasarkan uji *in vivo* dan *in vitro* (Perna *et al.*, 2022). Oleh karena itu, penggunaan tanaman

seperti daun kemangi imbo dalam pengobatan dapat dijadikan sebagai alternatif karena memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan pengobatan kanker payudara modern.

Berdasarkan penelitian terdahulu, ekstrak dari herba kemangi imbo diketahui memiliki aktivitas sitotoksik dan mampu menghambat proliferasi sel kanker serviks melalui mekanisme inhibisi daur sel kanker dan induksi apoptosis (Masrianif *et al.*, 2013). Namun hingga saat ini, masih belum ada penelitian terkait mekanisme molekuler dari daun kemangi imbo sebagai kandidat antikanker. Oleh karena itu, studi saat ini bertujuan untuk menentukan senyawa bioaktif daun kemangi yang berpotensi memiliki efek antikanker payudara, khususnya tertarget pada reseptor E_{α} melalui studi komputasi. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi saintifik terkait potensi daun kemangi imbo untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai herba untuk terapi kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah perangkat laptop dengan spesifikasi *Windows* 11 64-Bit, *Processor* AMD Ryzen 5 5600H (12 CPUs) 3.3GHz, RAM 8GB, aplikasi *LigandScout* (lisensi Laboratorium Kimia

Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran) BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*, *AutoDock* 4.2.7, website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, website <http://mcule.com/apps/property-calculator.>, website <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>, website <https://dude.docking.org/targets.>, dan website <https://www.rcsb.org/>.

Bahan yang digunakan adalah data senyawa metabolit sekunder dari tanaman daun kemangi imbo didapatkan dari laman Pubchem. Adapun target reseptor estrogen-alfa yang digunakan berasal dari *Protein Data Bank* dengan kode 1SJ0 untuk penapisan farmakofor, dan kode 3ERT untuk studi penambatan molekuler.

Jalannya Penelitian

1. Prediksi Lipinski Rules of Five

Prediksi Lipinski *rule of five* adalah metode yang digunakan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan permeabilitas suatu senyawa untuk difusi pasif (Lipinski *et al.*, 1997). Senyawa uji harus memenuhi lima aturan Lipinski agar dapat digunakan. Langkah pertama yang dilakukan yaitu pemodelan 2D senyawa uji yang bisa diunduh secara langsung dari database Pubchem. Analisis fisikokimia kemudian dilakukan menggunakan web <http://mcule.com/apps/property-calculator>. Parameter dari lima aturan lipinski diantaranya adalah bobot molekul, nilai log

P, ikatan hidrogen donor serta ikatan hidrogen akseptor.

2. Penentuan ADMETOKS

Penentuan atau prediksi ADMETOKS yang meliputi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dapat dilakukan dengan menggambar struktur senyawa yang ingin diprediksi profil farmakokinetiknya dan dikalkulasikan pada website <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>.

Dalam memprediksi ADME/Tox, parameter yang diamati adalah nilai *human intestinal absorption* (HIA), *human colon adenocarcinoma* (CaCo-2), *plasma protein binding* (PPB), *blood-brain barrier* (BBB), serta ada atau tidaknya potensi sifat mutagenik dan karsinogenik yang dapat menjadi toksisitas dari senyawa tersebut.

3. Skrining Farmakofor

Skrining farmakofor dilakukan terhadap 10 senyawa uji yang dipilih berdasarkan kandungan senyawa kimia paling banyak dan memiliki aktivitas farmakologi pada daun kemangi imbo yang diantaranya sabinene, cis-ocimene, β -sitronelol, α -kubeben, longipinocarvone, β -sesquiphellandren, α -humulene, aloaromadendren, germakrena-d dengan menggunakan format pdb yang sebelumnya telah disiapkan. Diawali dengan dilakukan preparasi *database active* dan *decoy* dari

protein 1SJ0 yang diunduh dari website <https://dude.docking.org/targets> lalu diubah ke dalam format ldb, alasan menggunakan 1SJ0 karena reseptor yang kita tuju adalah yang dapat bekerja sebagai agen anti kanker payudara yaitu reseptor ER α yang salah satunya adalah 1SJ0. Selanjutnya dilakukan preparasi database senyawa uji dengan mengubah format 10 senyawa uji ke dalam ldb. Tahap berikutnya pembuatan model farmakofor berdasarkan database senyawa aktif yang sudah diminimalisasi menjadi kluster sehingga didapatkan sepuluh model farmakofor, Dalam pharmacophore modeling, senyawa dikelompokkan (kluster) berdasarkan fitur farmakofor seperti donor dan akseptor hidrogen, titik hidrofobik, dan cincin aromatik. Clustering juga mempertimbangkan kesamaan struktural, aktivitas biologis, energi ikatan, dan distribusi fitur dalam ruang tiga dimensi. Algoritma seperti K-means, hierarchical clustering, dan DBSCAN sering digunakan, dengan pemilihan metode bergantung pada tujuan studi dan sifat data senyawa. kemudian ditetapkan model terbaik berdasarkan plot kurva ROC. Setelah didapat model terbaik, dilakukan skrining farmakofor terhadap database senyawa uji dengan model terbaik farmakofor dan database decoy dan menunggu hingga

selesai dan diperoleh senyawa yang hit. (Djamaluddin *et al*, 2024)

4. Penambatan Molekul

Protein target ESR- α dengan PDB ID: 3ERT diunduh pada situs *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dan pada aplikasi *AutoDockTools* reseptor yang telah dipisahkan dari ligan alaminya dilakukan perbaikan dengan memberikan penambahan atom hidrogen polar dan muatan Kollman. Senyawa digabungkan memberi muatan Gasteiger pada ligan dan menjadi non polar lalu torsi diinput ke dalamnya (Pitaloka dkk, 2023).

Pada proses validasi, dapat dilakukan dengan adanya penambahan kembali dari *native ligand* pada reseptor dengan menggunakan aplikasi *AutoDockTools*. Ukuran posisi dari *grid box*, dapat diatur dengan sedemikian rupa agar saat proses running menggunakan nilai *genetic algorithm* memperoleh nilai sebesar 10. Jika nilai *Reference RMSD* yang bernilai $\leq 2 \text{ \AA}$ serta energi ikatan yang bernilai negatif atau semakin kecil dapat dikatakan hasil validasi sudah dapat diterima. Konfigurasi yang digunakan ialah sebagai berikut: *grid box* ($x = 40$; $y = 40$; $z = 40$) dan *grid coordinate* ($x = 30,282$; $y = -1.913$; $z = 24.207$) dengan jarak $0,375 \text{ \AA}$. Selanjutnya, proses penambatan molekuler ligan uji terhadap

reseptor atau protein target (ESR- α PDB ID: 3ERT) dilakukan menggunakan tahapan yang sama seperti pada tahap validasi tetapi dengan menggunakan *Genetic Algorithm* Lamarckian yang bernilai 100.

Pada proses validasi ini, nilai *genetic algorithm* yang lebih kecil daripada saat proses running yang kemudian akan digunakan untuk penambatan molekuler ligan uji. Kemudian hasil dari penambatan molekuler, akan dianalisis dengan aplikasi *AutoDockTools*. Hasil analisis tersebut akan dapat divisualisasi melalui aplikasi *BIOVIA Discovery Studio Visualizer®* sehingga memperoleh bentuk visualisasi 2D dan 3D dari ligan uji yang sudah ditambatkan pada reseptor.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Prediksi Lipinski Rule of Five

Kriteria *Lipinski Rule of Five* adalah senyawa memiliki berat molekul <500, memiliki tidak lebih dari lima donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari sepuluh akseptor ikatan hidrogen dan nilai koefisien partisi ($\log P$) <5. (Lipinski, 2004). Penyimpangan dalam Lipinski Rule of Five diperbolehkan selama kriteria tersebut tidak boleh menyimpang lebih dari 1 parameter yang ada pada aturan. Berdasarkan hasil pada **Tabel 1** diketahui bahwa semua senyawa uji dari Daun Kemangi Imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) memenuhi persyaratan Lipinski

Rule of Five yang artinya senyawa tersebut dapat digunakan sebagai obat oral. Berdasarkan hasil prediksi *Lipinski Rule of Five* (RO5) tidak ditemukan hasil yang menyimpang dari kelima parameter kriteria *Lipinski*. Oleh karena itu senyawa uji ini memiliki permeabilitas yang baik dan dapat digunakan untuk sediaan oral.

Tabel 1. Hasil Lipinski Rule of Five

No	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1	Sabinene	136,23	3,1	0	0	Memenuhi
2	Cis - Ocimene	136,23	4,3	0	0	Memenuhi
3	Beta-citronellol	156,26	2,7	1	1	Memenuhi
4	Alpha-cubebene	204,35	4,5	0	0	Memenuhi
5	Longipinocarvone	218,33	3,9	0	1	Memenuhi
6	Beta-sesquiphellandrene	204,35	4,9	0	0	Memenuhi
7	Alpha-humulene	204,35	4,5	0	0	Memenuhi
8	Alloaromadendrene	204,35	4,7	0	0	Memenuhi
9	Germacrene-d	204,35	4,7	0	0	Memenuhi

2. Penentuan ADME/Tox

Setelah dilakukan uji ADMEToks berdasarkan **Tabel 2**, didapatkan hasil pada sepuluh senyawa memiliki persentase Human Intestinal Absorption (HIA) yang baik ($\geq 70\%$). Sepuluh senyawa memiliki permeabilitas Caco-2 yang sedang (4-70). Sebagian besar senyawa memiliki ikatan protein plasma (PPB) yang tinggi ($\geq 90\%$), kecuali sabinene dengan PPB 60,97%. Semua senyawa memiliki penetrasi Blood-Brain Barrier (BBB) yang tinggi (>2) Kecuali Acetic acid dan Longipinocarvone. Beberapa senyawa diprediksi bersifat mutagen dan karsinogenik, seperti Acetic acid, butyl ester, Sabinene, Cis-Ocimene,

Beta-sesquiphellandrene, Alloaromadendrene, Germacrene-d, dan Longipinocarvone. Sehingga senyawa-senyawa yang berpotensi memiliki sifat farmakokinetik yang baik dan senyawa-senyawa yang perlu diwaspadai terkait toksisitasnya.

Tabel 2. Hasil Penentuan ADME/Tox

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksitas		
		HIA (%)	Caco-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen	
						n	Mouse	Rat
1.	Sabinene	100	23.49	60,97	5.75	Mutagen	-	+
2.	Cis - Ocimene	100	23.63	100,00	8.86	Mutagen	+	+
3.	Beta-citronellol	100	8.91	100,00	7.09	Non-Mutagen	+	-
4.	Alpha-cubebene	100	23.63	100,00	11.14	Non-mutagen	-	+
5.	Longipinocarpone	100	37.37	92.07	1.75	Mutagen	-	+
6.	Beta-sesquiphellandrene	100	23.40	100,00	20.19	Mutagen	+	+
7.	Alpha-humulene	100	23.63	100,00	14.22	Non-Mutagen	+	+
8.	Alloaromadendrene	100	23.49	100,00	11.36	Mutagen	-	+
9.	Germacrene-d	100	23.63	100,00	14.52	Mutagen	+	-

3. Penapisan Farmakofor

Human Estrogen Receptor Alpha *Active Database* dan *Decoy Database* (PDB Code: ESR1) diunduh dari <https://dude.docking.org>. dipilih, menyisakan 100 senyawa untuk database aktif dan 400 senyawa untuk database decoy. Membangun model farmakofor di *LigandScout* menggunakan database yang telah dibangun sebelumnya menghasilkan 10 model farmakofor. Selanjutnya masing-masing dari 10 model farmakofor divalidasi dengan memplot kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) untuk melihat kemampuan model farmakofor dalam membedakan senyawa aktif dan inaktif. Dalam kurva ROC, sumbu x menunjukkan

jumlah persentase decoy yang diterima (tingkat positif palsu) atau spesifikasi tertulis 1. Semakin rendah nilai pada sumbu x, semakin akurat. Di sisi lain, sumbu Y dari CO2 kurva ROC adalah jumlah hasil yang diperoleh (true positive count) atau ditulis sebagai sensitivitas. Semakin tinggi nilai pada sumbu y, semakin baik akurasi. Pada saat yang sama, nilai AUC (area di bawah kurva) juga menunjukkan keakuratannya. Sehingga semakin tinggi nilainya, semakin baik kemampuan menyaring bahan aktif dari bahan inaktif (decoy). Kisaran nilai AUC pada ROC adalah $0 \leq AUC \leq 1$. Jika nilai AUC = 0,5 maka pemilihan tidak bekerja sama sekali. Jika nilai AUC >0,5 dan semakin mendekati

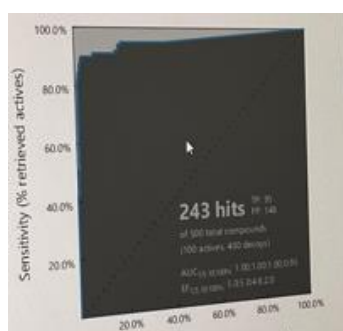
1 maka akurasinya semakin tinggi. Nilai AUC $\geq 0,7$ dapat dianggap valid, dimana metode menunjukkan diskriminasi yang dapat diterima.

Semakin tinggi nilai ROC semakin baik artinya model farmakofor yang kita miliki dapat mengenali setengah bagian senyawa *active* dan *decoy* sedikit bagian yang dikenal. Model yang terpilih sebagai yang terbaik adalah model 6, menghasilkan 243 senyawa hit dengan hasil AUC₁₀₀ yaitu 0,95. (Gambar 1a.)

Uji farmakofor dilakukan terhadap 10 senyawa aktif daun kemangi imbo, menghasilkan satu senyawa hit diperkirakan

berhubungan dengan reseptor ESR1 yaitu 'Beta-citronellol' dengan *score pharmacophore fit* yaitu 43,00 dengan fitur-fitur terpilih yang sama yaitu memiliki ikatan hidrogen, tidak memiliki ikatan Van Der Waals dan memiliki ikatan asam amino lainnya seperti alkyl dan Pi-Alkyl (Gambar 2.).

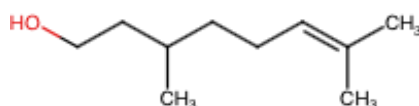
Senyawa beta-citronellol memiliki sifat farmakofor yang terkait dengan asam amino yang bertanggung jawab atas aktivitas farmakologi terhadap kantong aktif reseptor yang mungkin bekerja sebagai inhibitor ER α (Gambar 1B-1C).



(A)



(B)



(C)

Gambar 1. Hasil skrining farmakofor dari senyawa bioaktif daun kemangi imbo. (A) Model farmakofor terbaik (B) Visualisasi hasil skrining dari β -sitronellol sebagai senyawa *hit* (C) Struktur kimia β -sitronellol

4. Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekuler dilakukan terhadap senyawa-senyawa metabolit aktif yang terdapat dalam daun kemangi imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) dengan protein atau reseptor target yaitu Protein Estrogen Receptor-Alpha (ER- α) dengan PDB ID 3ERT. Pemilihan reseptor PDB ID 3ERT dikarenakan reseptor ini mewakili struktur ER- α yang terikat ligan 4-Hydroxytamoxifen (4-HT).

Validasi metode penambatan molekuler dilakukan sebelum uji penambatan molekuler dengan tujuan untuk mengukur kemampuan metode penambatan molekuler agar memberikan hasil konformasi ligan yang mirip dengan hasil pengujian. Berdasarkan hasil validasi metode tersebut, nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh yaitu 1.10Å dengan energi ikatan sebesar -11,87 kkal/mol. Validasi metode dianggap valid jika nilai RMSD yang diperoleh <2Å (Chang et al, 2021). Nilai RMSD menentukan tingkat akurasi perhitungan, semakin kecil nilai RMSD maka semakin kecil kesalahan perhitungan sehingga menunjukkan akurasi yang lebih tinggi. Dengan demikian, *grid box* dapat digunakan untuk melakukan penambatan molekul senyawa-senyawa yang akan diuji selanjutnya. Pada simulasi penambatan

molekuler, dapat dengan memperhatikan parameter nilai energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI). Dengan nilai konstanta inhibisi yang lebih rendah dan energi ikatan yang lebih negatif, afinitas ligan akan semakin tinggi karena interaksi non-kovalen antara senyawa dan reseptor menjadi lebih stabil dan kuat. Interaksi antarmolekul atau ikatan non-kovalen adalah konsep dasar yang telah dikenal sejak lama untuk menjelaskan berbagai fenomena sifat-sifat makroskopik atau bulk dalam bidang kimia. Berbagai jenis interaksi antarmolekul adalah ikatan dipol-dipol, ion-dipol, dipol-dipol terinduksi, ikatan van der Waals, ikatan -H, gaya London, dan efek hidrofobik dan hidrofilik. Ikatan-H adalah jenis interaksi antarmolekul yang banyak terjadi pada senyawa organik, termasuk peptida dan polimer (Atkins dan Paula, 2006). Berdasarkan hasil penambatan molekuler yang ditunjukkan pada **Tabel 4**, senyawa dengan nilai energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI) terendah adalah Longipinocarvone, dengan ΔG sebesar -8,20 dan KI sebesar 0,98 μM . Nilai yang diperoleh Longipinocarvone menunjukkan adanya aktivitas interaksi reseptor ER- α yang terjadi secara spontan.

Analisis kemiripan ikatan asam amino senyawa uji dengan *native ligand* penting dilakukan agar dapat melihat potensi ligan uji berinteraksi dengan *Ligand Binding*

Domain (LBD) dari protein target. Berdasarkan hasil visualisasi pada Tabel 5., asam amino (ARG 394) yang terlibat dalam ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor pada Longipinocarvone, berbeda dengan asam amino (HIS 524, GLY 420, ASP 351, THR 347) yang terlibat dalam ikatan hidrogen antara *native ligand* dengan reseptor. Ikatan yang sama dengan ikatan

antara *native ligand* dan Longipinocarvone hanya terdapat pada ikatan alkyl dan pi-alkyl (MET388, MET421, LEU346, ALA350, LEU387). Melalui ikatan hidrofobik, residu asam amino seperti MET388, MET421, LEU346, ALA350, LEU387 dapat menimbulkan terjadinya interaksi antara ligan dan reseptor.

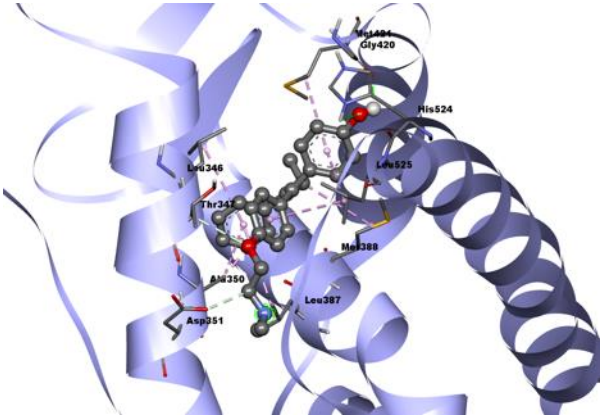
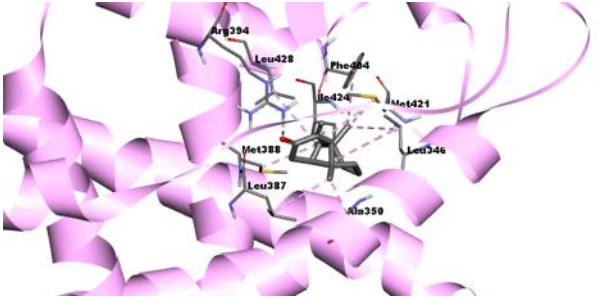
Tabel 4. Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji

Senyawa	Binding Energy (kkal/mol)	KI (µM)	Interaksi dengan asam Amino		
			Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der Waals	Ikatan Lainnya
4-Hydroxytamoxifen (<i>Native ligand</i>)	-11,87	0,00198	HIS524, GLY420, ASP351, THR347	-	ALA350, LEU 346, LEU387, LEU525, MET388, MET421
Acetic Acid, butyl ester (CAS)	-3,51	2.680	ARG548	PRO552	HIS547, ARG548, PRO552
Sabinene	-5,10	183,07		LEU439, ARG394, GLU353, LEU387, LEU384, ILE424	LEU391, LEU428, MET388, LEU346, PHE404, MET421
Cis - Ocimene	-4,74	338,05		LEU384, GLU353, ARG394	LEU387, MET421, ALA350, LEU391, MET388, LEU428, PHE404, LEU346, ILE424, LEU349
Beta-citronellol	-5,17	161,78	ARG394, GLU353	-	LEU349, ALA350, LEU387,

					LEU346, LEU428, MET421, LEU384, LEU391, PHE404, MET388
Alpha-cubebene	-7,56	2,86		LEU384, LEU525, ARG394, GLU353, LEU349, THR347	MET421, PHE404, MET388, LEU346, LEU428, LEU391, ALA350, LEU387
Longipinocarvone	-8,20	0,98078	ARG394	LEU349, LEU391, GLU353, LEU384	MET388, ILE424, LEU428, MET421, LEU346, PHE404, ALA350, LEU387
Betas- sesquiphellandrene	-7,04	6,09	-	ARG394, GLU353, LEU346, GLY521, GLY420, MET343	LEU428, MET421, ILE424, LEU525, HIS524, MET388, LEU391, LEU384, LEU387, PHE404
Alpha-humulene	-7,44	3,49		GLU353, ARG394, LEU349, LEU525, THR347, MET421, ILE424	PHE404, LEU391, LEU387, MET388, LEU428, ALA350, LEU346
Alloaromadendrene	-7,56	2,88	-	LEU384, LEU525, GLU353, ARG394	LEU428, MET421, MET388, PHE404, LEU391, LEU387, LEU349, ALA350,

Germacrene-d	-7,20	5,27	LEU349, GLU353, ARG394, ALA350, PHE404, LEU391, THR347, LEU384	LEU346, LEU525, LEU387, MET343, MET421, LEU346, ILE424, LEU428, MET388
--------------	-------	------	---	--

Tabel 5. Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler

Senyawa	Visualisasi 3D
4-Hydroxytamoxifen (<i>Native Ligand</i>)	
Longipinocarvone	

KESIMPULAN

Hasil dari studi *in silico* pada penelitian ini yang dilakukan menggunakan skrining farmakofor dan simulasi *molecular docking* menunjukkan senyawa Longipinocarvone memiliki interaksi yang baik terhadap reseptor estrogen alfa. Konfirmasi melalui serangkaian uji *in vitro*

dan *in vivo* dibutuhkan untuk membuktikan potensi antikanker dari kemangi imbo salah satunya diperantarai oleh ER α .

DAFTAR PUSTAKA

Chang Y, Min J, Jarusiewicz J.A., Actis M, Bradford S.Y.C, Mayasundari A, Yang L, Chepyala D, Alcock L,

- Roberts K.G, Nithianantham S, Maxwell D, Rowland L, Larsen R, Seth A, Goto H, Imamura T, Akahane K & Mullighan C.G. (2021). Degradation of Janus Kinase CRLF2-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, 138(23): 2301-2302.
- Atkins, P. dan de Paula, J. 2006. *Physical Chemistry 8th ed.* UK: Oxford University Press
- Dhyani, P., Sati, P., Sharma, E., Attri, D.C., Bahukhandi, A., Tynybekov, B., Szopa, A., Sharifi-Rad, J., Calina, D., Suleria, H.A. and Cho, W.C., 2022. Sesquiterpenoid lactones as potential anti-cancer agents: an update on molecular mechanisms and recent studies. *Cancer Cell International*, 22(1), p.305.
- Djamaluddin I.M., Suryanto D.R., Salsabila S., Aziz C.S.F., Setyowati A.L. 2024. Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Daun Sirih Sebagai Antikolesterol Pada Reseptor HMG CO-A Reduktase. *Farmaka*, Vol 22(1):3-4
- Global Cancer Observatory. (2021). World Health Organization in International Agency for Research on Cancer: Indonesia-Globocan 2020. Tersedia di: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets-populations>. [Diakses pada Tanggal 10 Juni 2024].
- Gong, J. E., Kim, J. E., Lee, S. J., Choi, Y. J., Jin, Y. J., Choi, Y. W., Choi, S. I., & Hwang, D. Y. 2022. Anti-Cancer Effects of α -Cubebenoate Derived from *Schisandra chinensis* in CT26 Colon Cancer Cells. *Molecules*, 27(3), 737.
- Hamiyati, H., & Laratmase, A. J. (2021). Pengembangan Pengetahuan Tanaman Obat Herbal dengan Perilaku Bertanggung Jawab Mahasiswa terhadap Lingkungan Universitas Negeri Jakarta. *Jurnal Green Growth Dan Manajemen Lingkungan*, 10(2), 59–64.
<https://doi.org/10.21009/jgg.102.101>
- Ismiyati, N., Nurhaeni, F. (2016). The Effect of *Ocimum sanctum* L Leaves Ethanolic Extract as A Chemopreventive Agent in HeLa Cervic Cancer 39 Cells Through Cytotoxic Activity and Induced Apoptosis', *Media Farmasi*, 13(1), pp. 35–48.
- Legault, J., & Pichette, A. 2007. Potentiating effect of beta-caryophyllene on anticancer activity of alpha-humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 59(12), 1643–1647.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. and Feeney, P.J., 1997.

- Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), pp.3-25.
- Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. (2022). Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*;15(121):1-30.
- Liu, C.Y., Hung, M.H., Wang, D.S., Chu, P.Y., Su, J.C., Teng, T.H., Huang, C.T., Chao, T.T., Wang, C.Y., Shiau, C.W., Tseng, L.M., Chen, K.F. (2014). Tamoxifen Induces Apoptosis Through Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A-dependent Phospho-Akt Inactivation in Estrogen Receptor-negative Human Breast Cancer Cells.
- Masriani, Mustofa, Jumina, & Sunarti. 2013. *Pycnarrhena cauliflora* ethanolic extract induces apoptosis and cell cycle arrest in hela human cervical cancer cells. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(4): 1060-1068.
- Pitaloka, A.D., Nurhijriah, C.Y., Kalina., Musyaffa, H.A., dan Azzahra, A.M. 2023. Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3): 89-95.
- Puspita, D., dan Wulandari, T. S. 2020. Analisis Senyawa Bioaktif Pada Daun Kemangi Imbo (*Pycnarrhena cauliflora*) Yang Digunakan Sebagai Penyedap Alami. *Jurnal Teknologi Pangan dan Gizi*, Vol 19 (1): 35-43.
- Perna, S., Alawadhi, H., Riva, A., Allegrini, P., Petrangolini, G., Gasparri, C., Alalwan, T. A., & Rondanelli, M. (2022). In Vitro and In Vivo Anticancer Activity of Basil (*Ocimum* spp.): Current Insights and Future Prospects. *Cancers*, 14(10), 2375. <https://doi.org/10.3390/cancers14102375>
- Pradipta, I. S., Aprilio, K., Febriyanti, R. M., Ningsih, Y. F., Pratama, M. A. A. P., Indradi, R. B., Gatera, V. A., Alfian, S. D., Iskandarsyah, A., dan Abdulah, R. (2023). Traditional medicine users in a treated chronic disease population: a cross-sectional study in Indonesia. *BMC Complement Med Ther*. Vol. 23(120).
- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Khasiat Obat Tradisional Sumayyah 2017. *Majalah Farmasetika*, 2(5), 2003–2006.

Yamamoto-Ibusuki, M., Arnedos, M.,
Andre, F. (2015). Targeted Therapies
for ER+/HER2- Metastatic Breast
Cancer. *BMC Medicine*. Vol. 13. 137.

Williams, C. dan Lin, C. Y. Oestrogen
receptors in breast cancer: basic
mechanisms and clinical implications.
Ecancermedicalscience.
2013;7(370):1-12.