PharmaCine

Journal of Pharmacy, Medical and Health Science

https://journal-hs.unsika.ac.id/
Volume 06, Nomor 01, Maret 2025
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

Original Artikel

Analisis Interaksi Senyawa Sinularin dan Turunannya terhadap Reseptor pada Kanker Payudara dengan Metode Penambatan Molekul

Bismar Al Bara[1], Indah Laily Hilmi[1], Hadi Sudarjat[1*]
*Penulis korespondensi: sudarjathadi@gmail.com
[1]Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

Abstrak

Selama waktu tiga dekade terakhir, terdapat wanita dengan jumlah ribuan yang sedang menjalani pengobatan menggunakan tamoxifen. Tetapi terjadi penurunan atau bahkan tidak memberikan respons terhadap pengobatan kemoterapi kanker payudara tersebut. Fenomena tersebut bisa terjadi karena adanya resistensi. sinularin memiliki potensi sebagai obat kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi senyawa sinularin dan turunannya dengan reseptor kanker payudara seperti estrogen reseptor alfa dengan kode PDB : 5W9C, progesteron reseptor dengan kode PDB : 1A28, serta *human epidermal growth factor receptor* 2 menggunakan protein dengan kode PDB:3PP0 dengan menggunakan metode penambatan molekul untuk menentukan potensi anti kanker. Metode penelitian ini adalah penelitian secara *insilico*. Penelitian dilakukan dengan skrining senyawa uji seperti prediksi potensi senyawa menggunakan PASS Online Server, prediksi sifat fisikokimia menggunakan SwissADME, dan prediksi toksisitas senyawa menggunakan ProTox 3.0. Lalu validasi metode menggunakan AutoDock Vina, Selanjutnya penambatan molekul menggunakan AutoDock Vina, serta visualisasi hasil penambatan molekul menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa sinularin dan turunannya menunjukkan potensi anti kanker melalui uji PASS, rendahnya toksisitas, dan kepatuhan terhadap Lipinski *Rule of Five*. Validasi metode menunjukkan nilai RMSD di bawah 2,0 Å. Pada penambatan molekul, sinularin menunjukkan nilai *binding affinity* dengan nilai -8.027 kkal/mol yang lebih baik dibandingkan tamoxifen dengan nilai -7.61 kkal/mol, meskipun masih di bawah *native ligand* dari estrogen reseptor alfa dengan nilai -8.815 kkal/mol. Senyawa sinularin dan turunannya memiliki potensi sebagai agen anti kanker melalui interaksi dengan ERα dan HER-2.

***Kata Kunci**: Kanker payudara; Sinularin; Penambatan molekul.*

Analysis of the Interaction of Sinularin Compounds and Their Derivatives with Receptors in Breast Cancer by Molecular Docking Method

Abstract

Over the past three decades, there have been thousands of women undergoing treatment with tamoxifen. But there is a decrease or even no response to the breast cancer chemotherapy treatment. This phenomenon can occur due to resistance. sinularin has potential as a cancer drug.This study aims to evaluate the interaction of sinularin compounds and its derivatives with breast cancer receptors such as estrogen receptor alpha with PDB code: 5W9C, progesterone receptor with PDB code: 1A28, and human epidermal growth factor receptor 2 using proteins with PDB code: 3PP0 using molecular docking methods to determine anticancer potential.This research method is in-silico research. The research was conducted by screening test compounds such as prediction of compound potential using PASS Online Server, prediction of physicochemical properties using SwissADME, and prediction

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025

PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine
Journal of Pharmacy, Medical and Health Science
https://journal-hs.unsika.ac.id/
Volume 06, Nomor 01, Maret 2025
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

of compound toxicity using ProTox 3.0. Then validation of the method using AutoDock Vina, Next molecular docking using AutoDock Vina, and visualization of molecular docking results using Biovia Discovery Studio Visualizer. The results showed that sinularin compounds and their derivatives showed anticancer potential through the PASS test, low toxicity, and compliance with the Lipinski Rule of Five. Method validation showed RMSD values below 2.0 Å. In molecular docking, sinularin showed a binding affinity value with a value of -8.027 kcal/mol which was better than tamoxifen with a value of -7.61 kcal/mol, although still below the native ligand of estrogen receptor alpha with a value of -8.815 kcal/mol. Sinularin and its derivatives have potential as anticancer agents through interaction with ERα and HER-2.

Keywords**:** *Breast cancer; Sinularin; Molecular docking.*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling umum menyerang wanita. Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menyatakan, jumlah kematian akibat kanker payudara mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2022). Kanker payudara (*Carcinoma mammaee*) merupakan jenis tumor ganas yang menyerang jaringan pada payudara, termasuk kelenjar susu (pembuat ASI), saluran kelenjar (saluran ASI), serta jaringan penunjang. Penyakit ini mengakibatkan sel dan jaringan di area payudara mengalami perubahan bentuk menjadi abnormal serta berkembang secara tidak terkendali.

Salah satu pengobatan kanker yaitu dengan terapi obat hormonal (Dermawan et al, 2019). Obat yang banyak digunakan oleh penderita kanker payudara adalah obat-obat golongan SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), salah satunya yaitu tamoxifen, namun selama waktu tiga dekade terakhir, terdapat wanita dengan jumlah ribuan yang mempergunakan tamoxifen untuk kemoterapi kanker payudara melaporkan penurunan efektivitas atau bahkan tidak merespons pengobatan tersebut. Kondisi ini disebabkan oleh resistensi. Terkait dengan hal ini, maka diperlukannya pengembangan obat baru yang memiliki target yang spesifik dan selektif dalam terapi kanker payudara, salah satunya melalui pemanfaatan senyawa alami dari bahan alam sebagai agen terapeutik.

Salah satu jenis karang lunak ialah *sinularia flexibilis* yang merupakan salah satu jenis karang lunak yang mempunyai nilai ekonomis tinggi dari ekosistem terumbu karang. Salah satu senyawa yang dihasilkan yaitu sinularin yang memiliki potensi sebagai obat baru untuk kanker. Dalam sebuah penelitian telah mendapatkan hasil bahwa senyawa sinularin terdapat aktivitas *antiproliferatif* dan juga aktivitas sitotoksik (Peng et al, 2021). Dalam kanker payudara terdapat reseptor-reseptor tertentu yang memungkinkan hormon atau protein untuk memasuki sel kanker yang dapat mempengaruhi proses pertumbuhan dan perkembangan sel kanker tersebut.

Reseptor-reseptor tersebut meliputi Estrogen Reseptor Alfa (ERα), Reseptor Progesteron (PR), dan Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal Manusia 2 (HER-2). Ketiganya berperan dalam mengatur proses proliferasi, migrasi, serta pertumbuhan sel kanker payudara, sekaligus menjadi penanda imunohistokimia yang membantu

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

menentukan target terapi (Asif et al, 2016). Berdasarkan uraian tersebut perlu adanya penelitian dengan studi *in silico* menggunakan metode *molecular docking* dalam menganalisis aktivitas anti kanker dari senyawa sinularin dan turunannya terhadap penyakit kanker payudara. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi sebagai literatur pembanding serta sumber informasi ilmiah terkait potensi aktivitas anti kanker yang dimiliki oleh senyawa sinularin dan turunannya.

Penelitian ini penting dilaksanakan sebagai metode dalam mendesain obat yang sesuai dengan pasien kanker payudara serta berpotensi menambah informasi dari manfaat biota laut, khususnya senyawa sinularin dari *sinularia flexibilis* di Indonesia.

METODE

Desain penelitian yang dilakukan pada penelitian ini yaitu dengan metode penelitian secara *in silico* yang dilakukan dengan melakukan pengujian struktur molekul senyawa kimia sinularin dan turunannya. Perangkat laptop yang digunakan adalah Acer Aspire A514-51G dengan spesifikasi Intel(R) Core (TM) i5-8265U CPU @ 1.60GHz 1.80 GHz dengan RAM 4.00 GB serta tipe sistem 64-bit operating system, x64-based processor dan sistem operasi Windows 11 Pro. Serta menggunakan *software* pembantu seperti program web server PASS Online Server, SwissADME, ProTox 3.0, Pubchem dan RCSB PDB. Selain itu ada perangkat lunak berbentuk aplikasi seperti Marvin Sketch, Avogadro versi 1.2, Biovia Discovery Studio versi 2022, MGLTools versi 1.5.7, AutoDockTools 1.5.7, Windows terminal, dan AutoDock Vina.

Penelitian dilakukan dengan melakukan skrining senyawa uji seperti prediksi potensi senyawa menggunakan PASS Online Server, prediksi sifat fisikokimia menggunakan SwissADME, dan prediksi toksisitas senyawa menggunakan ProTox 3.0. Setelah itu dilakukan validasi metode dengan *redocking native ligand* dengan reseptornya menggunakan AutoDock Vina, parameter yang digunakan pada tahap ini adalah data RMSD (*Root Mean Square Deviation*) untuk menilai kesesuaian proses *docking* yang dilakukan. Sebuah metode *docking* dianggap valid jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å (Arshad et al., 2021). Selanjutnya dilakukan penambatan molekul menggunakan AutoDock Vina yang menghasilkan data *binding affinity* dari setiap senyawa uji. Hasil penambatan molekul divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer. Aplikasi ini yang akan menggambarkan interaksi antara ligan dan residu asam amino pada makromolekul protein. Interaksi antara ligan dan residu asam amino ini dapat mengindikasikan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein.

HASIL

Pada penelitian ini mempergunakan reseptor penanda pada kanker payudara misalnya *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR) serta *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2). Pada reseptor estrogen alfa (ERα) menggunakan protein dengan kode PDB : 5W9C, reseptor progesteron (PR) menggunakan protein dengan kode PDB : 1A28, serta reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER-2) menggunakan protein dengan kode PDB : 3PP0. Desain penelitian yang dilangsungkan pada penelitian ini yakni dengan metode penelitian *pre*-eksperimental yang dilakukan secara *in silico* dengan melakukan pengujian struktur molekul

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

senyawa kimia sinularin dan turunannya dengan menggunakan perangkat lunak pembantu.

Prediksi Potensi Senyawa

Tahap awal pada penelitian ini yakni prediksi senyawa uji sinularin dan turunannya untuk mengetahui apakah memiliki aktivitas anti kanker (*antineoplastic*) yang dilakukan dengan bantuan program komputer, PASS (*Prediction of activity spectra for substances*).

Tabel 1. Prediksi Potensi Senyawa

Senyawa	Pa	Pi	Activity
Sinularin	0,953	0,004	Antineoplastic
Dihydrosinularin	0,854	0,006	Antineoplastic
Turunan 1	0,860	0,006	Antineoplastic
Turunan 2	0,769	0,016	Antineoplastic
Turunan 3	0,878	0,005	Antineoplastic
Turunan 4	0,906	0,005	Antineoplastic
Tamoxifen	0,817	0,004	Antineoplastic (breastcancer)

Berdasarkan hasil skrining koleksi senyawa uji yang ditunjukan pada tabel seluruhnya mempunyai aktivitas yang dapat dipergunakan sebagaimana anti kanker dengan enam senyawa yang memiliki Pa lebih dari 0,7 (Pa > 0,7). Pada hampir setiap senyawa uji mempunyai potensi aktivitas yang tinggi dibandingkan dengan tamoxifen yaitu sinularin dengan Pa 0,953, *dihydrosinularin* dengan Pa 0,854, turunan 1 dengan Pa 0,860, turunan 2 dengan Pa 0,769, turunan 3 dengan Pa 0,878, dan turunan 4 dengan Pa 0,906. Selain itu pada senyawa obat tamoxifen memiliki nilai Pa 0,817 dengan keterangan aktivitas anti kanker payudara.

Prediksi Sifat Fisikokimia

Tahap selanjutnya adalah uji prediksi sifat fisikokimia senyawa sinularin dan turunannya. Uji tersebut dapat dimulai dengan menyalin kode SMILES senyawa pada aplikasi Marvin Sketch, yang selanjutnya dimasukkan pada aplikasi SwissADME. Prediksi absorpsi dan permeabilitas ini didasarkan dengan Lipinski *Rule of Five* yang membutuhkan beberapa parameter fisikokimia. Lipinski *Rule of Five* dilakukan untuk memprediksi kemungkinan keberhasilan atau kegagalan senyawa obat dengan merujuk pada kemiripan molekul yang mengikuti aturan tersebut (Al Karim, 2018).

Tabel 2. Prediksi Sifat Fisikokimia

Senyawa	BM (g/mol)	Log P	Ikatan Hidrogen Donor	Ikatan Hidrogen Aseptor	Lipinski Violations
Sinularin	334,45	3,23	1	4	0
Dihydrosinularin	336,47	3,28	1	4	0
Turunan 1	336,42	2,61	1	5	0
Turunan 2	372,84	2,08	1	6	0
Turunan 3	363,49	2,88	1	5	0
Turunan 4	397,94	3,09	1	5	0
Tamoxifen	371,51	5,77	0	2	1

Berdasarkan prediksi sifat fisikokimia yang merujuk pada Lipinski *Rule of Five* menunjukan bahwa senyawa sinularin dan turunannya yang terdiri dari *dihydrosinularin*, turunan 1, turunan 2, turunan 3, serta turunan 4 semuanya memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 Da (g/mol). Nilai H-donor dan H-aseptor yang ada tidak melebihi 5 dan 10. Semua senyawa tersebut juga mempunyai nilai log P yang tidak lebih dari 5. Sebagai perbandingan, senyawa obat tamoxifen memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 Da (g/mol), nilai H-donor dan H-aseptor yang juga tidak lebih dari 5 serta 10, akan tetapi nilai log P-nya lebih dari 5.

Berdasarkan prediksi sifat fisikokimia sesuai dengan data pada tabel menunjukkan senyawa sinularin memiliki berat molekul sebesar 334,45 Da (g/mol),

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

nilai log P yaitu 3,23, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 4. Pada senyawa *dihydrosinularin* memiliki berat molekul sebesar 336,47 Da (g/mol), nilai log P yaitu 3,28, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 4. Pada senyawa turunan 1 memiliki berat molekul sebesar 336,42 Da (g/mol), nilai log P yaitu 2,61, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 5. Pada senyawa turunan 2 memiliki berat molekul sebesar 372,84 Da (g/mol), nilai log P yaitu 2,08, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 6. Pada senyawa turunan 3 memiliki berat molekul sebesar 363,49 Da (g/mol), nilai log P yaitu 2,88, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 5. Pada senyawa turunan 4 memiliki berat molekul sebesar 397,94 Da (g/mol), nilai log P yaitu 3,09, nilai ikatan hidrogen donor 1, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 5. Pada senyawa obat tamoxifen memiliki berat molekul sebesar 371,51 Da (g/mol), nilai log P yaitu 5,77, nilai ikatan hidrogen donor 0, dan nilai ikatan hidrogen aseptor 2. Oleh karena senyawa obat tamoxifen memiliki skor *lipinski violations* 1 yaitu dalam nilai log P-nya lebih dari 5. Aturan ini bukanlah hukum mutlak tetapi panduan. Molekul yang melanggar satu aturan dianggap masih dapat diterima karena tetap aktif secara biologis, tetapi kemungkinan bioavailabilitas oralnya lebih rendah (Petit et al., 2012).

Prediksi Toksisitas

Tahap selanjutnya adalah uji prediksi toksisitas senyawa sinularin dan turunannya. Uji toksisitas dilangsungkan guna memperoleh informasi atau data mengenai potensi toksisitas suatu bahan kimia. LD50 digunakan untuk menilai potensi toksisitas jangka pendek dari bahan tersebut. Nilai LD50 ditentukan berdasarkan dosis tunggal yang diberikan, yang dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan uji, sesuai dengan parameter statistik yang telah ditetapkan (Umboro, 2020). Prediksi toksisitas menggunakan parameter LD 50 dan kelas toksisitas dengan Web server ProTox 3.0. Pengujian dapat dilakukan dengan menyalin kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) senyawa pada aplikasi Marvin Sketch, yang selanjutnya dimasukkan pada Web server ProTox 3.0.

Tabel 3. Prediksi Toksisitas

Senyawa	LD50 (mg/kg)	Toxicity Class
Sinularin	502	4
Dihydrosinularin	5000	5
Turunan 1	502	4
Turunan 2	3593	5
Turunan 3	2000	4
Turunan 4	502	4
Tamoxifen	1190	4

Berdasarkan hasil pengujian data pada tabel yang didapatkan bahwa senyawa sinularin memiliki nilai LD50 sebesar 502 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4. Senyawa *dihydrosinularin* memiliki nilai LD50 sebesar 5000 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 5. Senyawa turunan 1 memiliki nilai LD50 sebesar 502 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4. Senyawa turunan 2 memiliki nilai LD50 sebesar 3593 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 5. Senyawa turunan 3 memiliki nilai LD50 sebesar 2000 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4. Senyawa turunan 4 memiliki nilai LD50 sebesar 502 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4. Sedangkan senyawa obat tamoxifen memiliki nilai LD50 sebesar 1190 mg/kg dan diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4. Senyawa sinularin dan turunannya memiliki nilai LD50 dalam rentang antara 502-5000 mg/kg dan kelas toksisitas pada 4

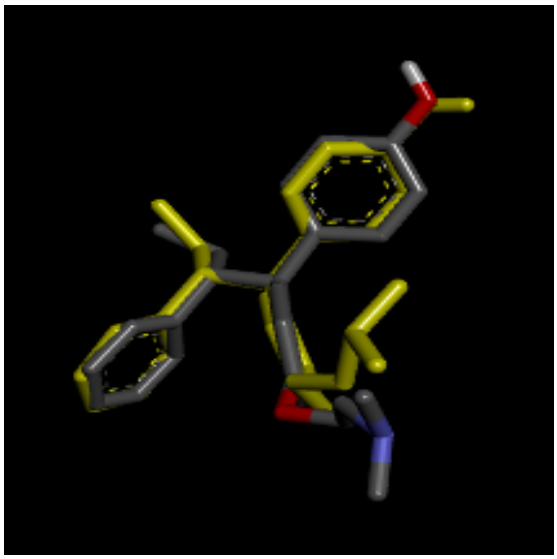
Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

dan 5, hasil tersebut memperlihatkan toksisitas yang relatif rendah (Wangsasaputra et al., 2023).

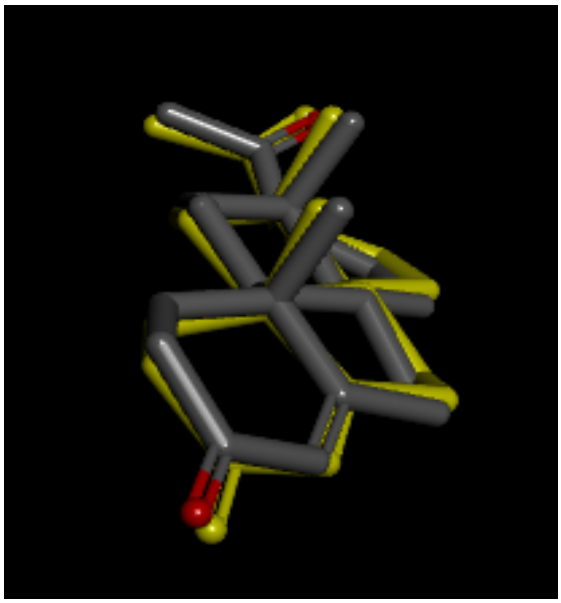
Validasi Metode *Docking*

Validasi metode penambatan molekul dilakukan guna memahami posisi serta metode *docking* yang sesuai. Validasi dilangsungkan dengan melangsungkan *redocking* reseptor (makromolekul) dengan *native ligand*. Penambatan dilakukan dengan mengatur batasan ruang (*gridbox*) dimana senyawa ligan dapat berikatan pada protein reseptor.

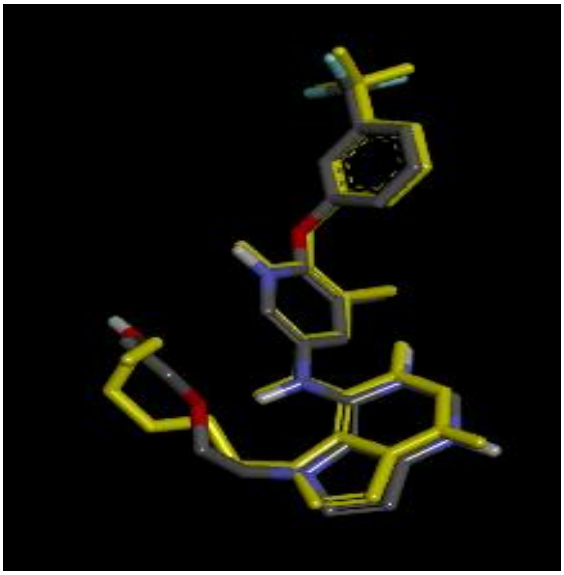


Gambar 1. *Redocking Native Ligand* (4-Hydroxytamoxifen) dengan (ERα): 5W9C

Parameter yang dipergunakan pada proses validasi metode adalah nilai dari *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Proses validasi metode docking dilangsungkan dengan mempergunakan Autodock Vina yang kemudian guna memahami nilai RMSD hasil redocking dianalisis serta divisualisasikan mempergunakan aplikasi Biovia Discovery Studio.



Gambar 2. *Redocking Native Ligand* (Progesterone) dengan (PR): 1A28



Gambar 3. *Redocking Native Ligand* (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol) dengan (HER-2): 3PP0

Parameter *gridbox* yang digunakan dalam penelitian ini pada *Estrogen Receptor Alpha* (ERα) dengan PDBid: 5w9c memiliki volume sebesar X: 40, Y:

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

40, dan Z: 40 poin dengan jarak 0,375 Å dan pusat X: 14.973, Y: -11.068, dan Z: -27.95. *Progesteron Receptor* (PR) dengan PDBid: 1a28 memiliki volume sebesar X: 40, Y: 40, dan Z: 40 poin dengan jarak 0,375 Å dan pusat X: 22.834, Y: 10.284, dan Z: 60.212. *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER-2) dengan PDBid: 3pp0 memiliki volume sebesar X: 40, Y: 40, dan Z: 40 poin dengan jarak 0,375 Å dan pusat X: 17.039, Y: 16.355, dan Z: 26.716.

Tabel 4. Validasi Metode *Docking*

Senyawa	Reseptor	Nilai RMSD (Å)
Native Ligand (4-Hydroxytamoxifen)	(ERα): 5W9C	1.0615
Native Ligand (Progesterone)	(PR): 1A28	0.3525
Native Ligand (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol)	(HER-2): 3PP0	0.7233

Hasil dari validasi ini memberikan nilai RMSD ikatan senyawa *native ligand* dengan ERα (5W9C) sebesar 1.0615 Å, pada ikatan senyawa *native ligand* dengan PR (1A28) sebesar 0.3525 Å, dan pada ikatan senyawa *native ligand* dengan HER-2 (3PP0) sebesar 0.7233 Å.

Penambatan Molekul

Tahap selanjutnya adalah uji penambatan molekul (*molecular docking*) yang digunakan untuk memprediksi energi ikatan antara dua atau lebih molekul. Hal ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi kemungkinan interaksi dan stabilitas yang terbentuk antara molekul yang diuji (Monika et al., 2010). Hasil dari penambatan molekul berupa *docking score* yang menunjukkan energi afinitas ikatan antara ligan dan reseptor (protein target). Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina yang dapat diakses melalui AutoDock Tools serta dijalankan programnya dengan Windows Terminal.

Hasil penambatan molekul dan *scoring* senyawa sinularin dan turunannya dengan *estrogen receptor alpha* (ERα) ID 5w9c mampu diamati pada Tabel 5.

Tabel 5. Senyawa Sinularin dan Turunannya dengan *Estrogen Receptor Alpha* (ERα)

Ligan	Reseptor		
	ΔG° (kkal/mol)	Jumlah Interaksi	
		Kontak Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Native Ligand (4-Hydroxy tamoxifen)	-8.815	18	1
Sinularin	-8.027	6	2
Dyhidrosinularin	-7.189	5	1
Turunan 1	-7.015	6	3
Turunan 2	-7.531	7	2
Turunan 3	-7.21	6	0
Turunan 4	-7.505	7	0
Tamoxifen	-7.67	6	0

Pada protein target ERα hasil *redocking* dengan *native ligand* menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -8.815 kkal/mol. Senyawa uji yang dilakukan penambatan yaitu sinularin menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -8.027 kkal/mol, *dyhidrosinularin* menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.189 kkal/mol, turunan 1 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.015 kkal/mol, turunan 2 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.531 kkal/mol, turunan 3 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.21 kkal/mol, turunan 4

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.505 kkal/mol, dan tamoxifen menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -7.61 kkal/mol.

Hasil penambatan molekul dan *scoring* senyawa sinularin dan turunannya dengan reseptor progesteron (PR) ID 1a28 dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Senyawa Sinularin dan Turunannya dengan *Progesteron Receptor* (PR)

Ligan	ΔGº (kkal/mol)	Reseptor Jumlah Interaksi	
		Kontak Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Native Ligand (Progesterone)	-11.41	15	1
Sinularin	0	0	0
Dyhidrosinularin	0	0	0
Turunan 1	0	0	0
Turunan 2	0	0	0
Turunan 3	0	0	0
Turunan 4	0	0	0
Tamoxifen	0	0	0

Pada protein target *progesterone receptor* (PR) hasil *redocking* dengan *native ligand* menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -11.41 kkal/mol. Senyawa uji yang dilakukan penambatan yaitu sinularin, *dyhidrosinularin*, turunan 1, turunan 2, turunan 3, turunan 4, dan tamoxifen semuanya menghasilkan *binding affinity* dengan nilai 0 kkal/mol.

Hasil penambatan molekul dan *scoring* senyawa sinularin dan turunannya dengan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER-2) ID 3pp0 dapat dilihat pada Tabel 7.

Pada protein target *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER-2) hasil redocking dengan *native ligand* menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -10.76 kkal/mol. Senyawa uji yang dilakukan penambatan yaitu sinularin menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.831 kkal/mol, dyhidrosinularin menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.475 kkal/mol, turunan 1 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.801 kkal/mol, turunan 2 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.863 kkal/mol, turunan 3 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.303 kkal/mol, turunan 4 menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.211 kkal/mol, dan tamoxifen menghasilkan *binding affinity* dengan nilai -5.559 kkal/mol.

Tabel 7. Senyawa Sinularin dan Turunannya dengan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER-2)

Ligan	ΔGº (kkal/mol)	Reseptor Jumlah Interaksi	
		Kontak Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Native Ligand (2-{2-[4-({5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol)	-10.76	13	1
Sinularin	-5.831	3	2
Dyhidrosinularin	-5.475	0	1
Turunan 1	-5.801	0	1
Turunan 2	-5.863	0	3
Turunan 3	-5.303	1	1
Turunan 4	-5.211	0	3
Tamoxifen	-5.559	2	0

Visualisasi Hasil Penambatan Molekul

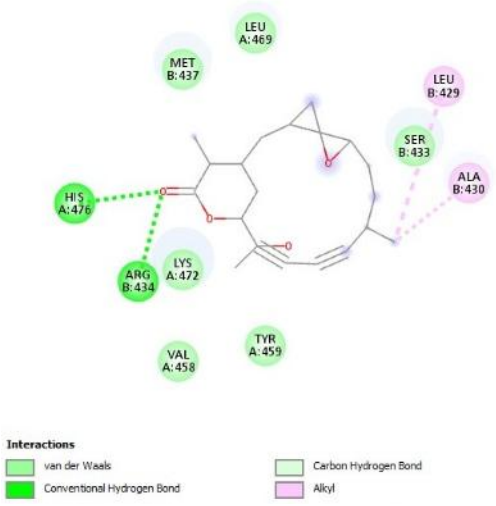
Selanjutnya setelah dilakukan penambatan molekul, dilakukan visualisasi hasil penambatan molekul. Senyawa yang divisualisasikan adalah senyawa yang memiliki *binding affinity* paling baik dan senyawa pembanding tamoxifen yang memiliki nilai *binding affinity* paling baik.

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

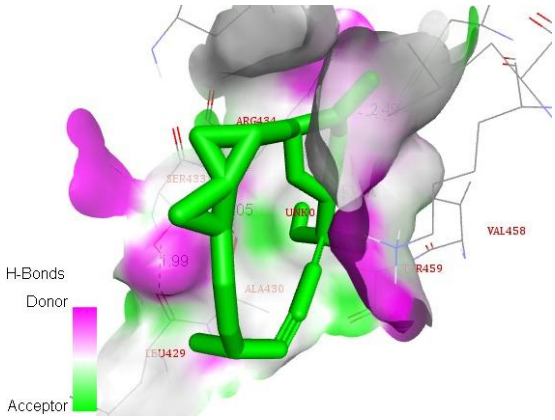
PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

Senyawa sinularin dengan *estrogen receptor alpha* (ERα) ID: 5W9C memiliki *binding affinity* dengan nilai -8.027 kkal/mol dengan hasil visualisasi dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5.

Visualisasi *docking* antara makromolekul *Estrogen Receptor Alpha* (ERα) ID 5w9c dengan senyawa sinularin ((9E)-13-hydroxy-4,9,13-trimethyl-17-methylidene-5,15-dioxatricyclo[12.3.1.04,6]octadec-9-en-16-one) memperlihatkan beberapa ikatan energi yang terbentuk, di antaranya didominasi oleh Ikatan *van der waals* misalnya yang tampak pada residu asam amino LYS A:472, VAL A:458, TYR A:459, SER B:433, LEU A:469, dan MET B:437. Selain itu terbentuk juga ikatan lain seperti ikatan hidrofobik yang tampak pada residu asam amino ALA B:430 dan LEU B:429. Terbentuk pula ikatan *hydrogen conventional* yang tampak pada residu HIS A:476 dan ARG B:434.

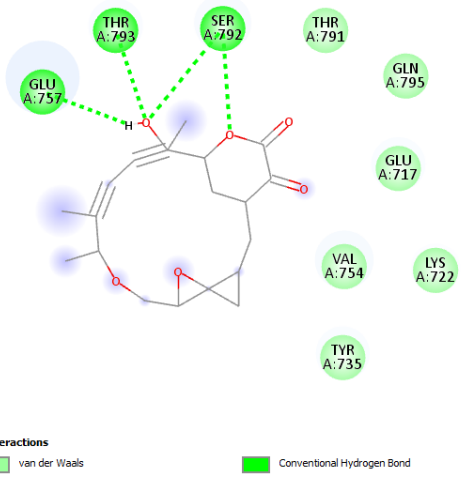


Gambar 4. Visualisasi *Docking* 2D Senyawa Sinularin dengan (ERα) ID: 5W9C



Gambar 5. Visualisasi *Docking* 3D Senyawa Sinularin dengan (ERα) ID: 5W9C

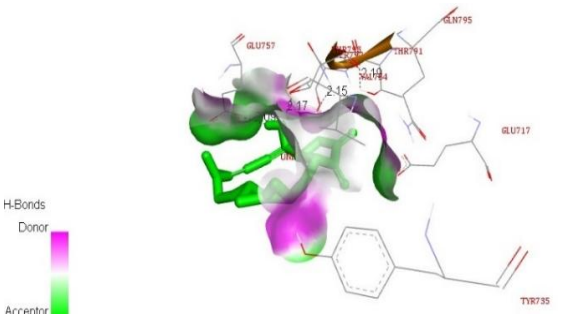
Selanjutnya senyawa turunan 2 dengan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2 (HER-2) ID: 3PP0 memiliki *binding affinity* dengan nilai -5.863 kkal/mol dengan hasil visualisasi dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Visualisasi *Docking* 2D Senyawa Turunan 2 dengan (HER-2) ID: 3PP0

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

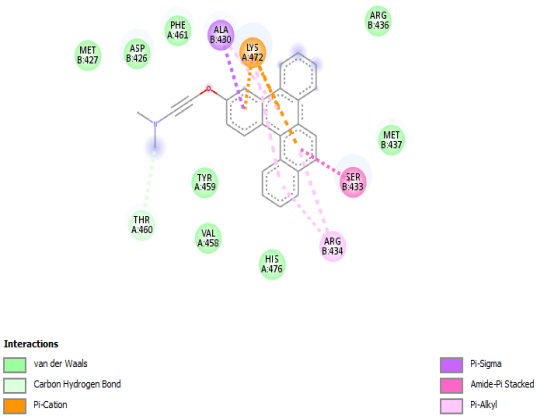


Gambar 7. Visualisasi *Docking* 3D Senyawa Turunan 2 dengan (HER-2) ID: 3PP0

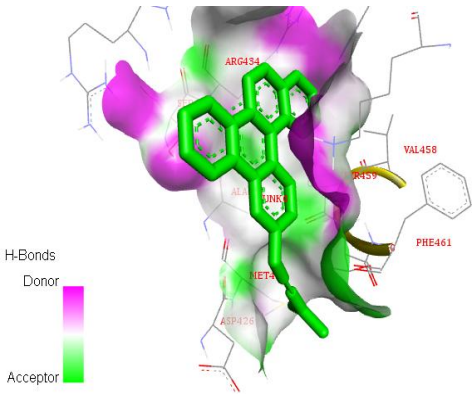
Hasil visualisasi *docking* antara makromolekul *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) ID 3pp0 dengan senyawa turunan 2 ((Z)-10-chloro-13-hydroxy-4,9,13-trimethyl-5,8,15-trioxatricyclo[12.3.1.04,6]octadec-9-ene-16,17-dione) memperlihatkan beberapa Ikatan energi yang terbentuk, hal ini didominasi oleh ikatan *van der waals* misalnya yang tampak pada residu asam amino TYR A:735, VAL A:754, LYS A:722, GLU A:717, GLM A:795, dan THR A:791. Selain itu terbentuk juga ikatan *hydrogen conventional* misalnya yang tampak pada residu asam amino SER A:792, THR A:793, dan GLU A:757.

Selanjutnya senyawa tamoxifen sebagai pembanding dengan *estrogen receptor alpha* (ERα) ID: 5W9C memiliki *binding affinity* dengan nilai -7.61 kkal/mol dengan hasil visualisasi dapat dilihat pada Gambar 8.

Visualisasi *docking* antara makromolekul *Estrogen Receptor Alpha* (ERα) ID 5w9c dengan senyawa tamoxifen memperlihatkan beberapa Ikatan energi yang terbentuk, diantaranya didominasi oleh Ikatan *van der waals* yang tampak pada residu asam amino MET B:427, ASP B:426, PHE A:461, ARG B:436, MET B:437, HIS A:476, VAL A:458, dan TYR A:459. Selain itu terbentuk juga ikatan lain yaitu ikatan hidrofobik yang tampak pada residu asam amino ALA B:430, SER B:433, dan ARG B:434. Adapun *carbon hydrogen bond* terbentuk juga yang tampak pada residu asam amino THR A:460. Lalu ikatan elektrostatik yang terbentuk misalnya yang tampak pada residu asam amino LYS A:472.



Gambar 8. Visualisasi *Docking* 2D Senyawa Tamoxifen dengan (ERα) ID: 5W9C



Gambar 9. Visualisasi *Docking* 3D Senyawa Tamoxifen dengan (ERα) ID: 5W9C

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilangsungkan dengan metode penelitian *pre-*eksperimental yang dilakukan secara *in*

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

silico dengan melakukan pengujian struktur molekul senyawa kimia sinularin dan turunannya dengan menggunakan perangkat lunak pembantu.

Tahap awal pada penelitian ini yakni prediksi senyawa uji sinularin dan turunannya untuk mengetahui apakah memiliki aktivitas anti kanker (*antineoplastic*) yang dilakukan dengan bantuan program komputer, PASS (*Prediction of activity spectra for substances*). Hasilnya memperlihatkan bahwasanya setiap senyawa tersebut mempunyai skala yang tinggi dalam aktivitas biologis berdasarkan pengujian di skala laboratorium serta mempunyai kemiripan yang besar dengan senyawa obat dalam bioaktivitas yang serupa. Hasil tersebut sesuai dengan sebuah kajian artikel, bahwa sinularin dilaporkan menginduksi efek anti kanker terhadap sel kanker melanoma, lambung, dan hati. Selain itu sinularin juga memiliki efek membunuh selektif terhadap sel kanker payudara, tetapi sitotoksisitasnya rendah terhadap sel payudara normal (Huang et al, 2018).

Tahap selanjutnya adalah uji prediksi sifat fisikokimia senyawa sinularin dan turunannya. Prediksi absorpsi dan permeabilitas ini didasarkan dengan Lipinski *Rule of Five* yang membutuhkan beberapa parameter fisikokimia. Lipinski *Rule of Five* memprediksi kemungkinan keberhasilan atau kegagalan senyawa obat dengan merujuk pada kemiripan molekul yang mengikuti aturan tersebut (Al Karim, 2018). Aturan ini menyatakan bahwa senyawa obat idealnya mempunyai berat molekul kurang dari 500 g/mol, jumlah *Hydrogen Bond Donors* (HBD) tidak lebih dari 5, jumlah *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10, dan nilai log P di bawah 5 (Chagas et al., 2018). Berdasarkan prediksi sifat fisikokimia yang mengacu pada Lipinski *Rule of Five* menunjukan bahwa senyawa sinularin dan turunannya yang terdiri dari *dihydrosinularin*, turunan 1, turunan 2, turunan 3, serta turunan 4 masing-masing memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 Da (g/mol). Nilai H-donor dan H-aseptor yang diperoleh tidak melebihi 5 dan 10. Selain itu, senyawa-senyawa tersebut mempunyai nilai log P yang juga tidak lebih dari 5. Sebuah obat mempunyai kemungkinan lebih besar untuk menembus membran sel jika memenuhi aturan dari Lipinski *Rule of Five*. Berdasarkan data yang ada, senyawa sinularin dan turunannya yang diuji dapat menembus membran karena memenuhi 4 kriteria yang ditetapkan oleh Lipinski.

Tahap selanjutnya adalah uji prediksi toksisitas senyawa sinularin dan turunannya. Uji toksisitas dilangsungkan guna mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu bahan (kimia). Klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan Sistem Pengklasifikasian Secara Global (*Globally Harmonized System*/GHS) terdiri dari beberapa kelas. Kelas I memperlihatkan senyawa yang mampu menyebabkan kematian jika tertelan (LD50 ≤ 5 mg/kg), kelas II berisiko fatal jika tertelan dengan LD50 antara 5 hingga 50 mg/kg, kelas III beracun ketika tertelan dengan LD50 antara 50 hingga 300 mg/kg, kelas IV berbahaya ketika tertelan dengan LD50 antara 300 hingga 2000 mg/kg, kelas V mampu berbahaya jika tertelan dengan LD50 antara 2000 hingga 5000 mg/kg, dan kelas VI dianggap tidak beracun (LD50 > 5000 mg/kg) (El-din et al., 2016). Berdasarkan hasil tersebut senyawa sinularin dan turunannya memiliki nilai LD50 dalam rentang antara 502-5000 mg/kg dan kelas toksisitas pada 4 dan 5 yang memperlihatkan toksisitas yang relatif rendah. Semakin tinggi nilai LD50,

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PharmaCine, Maret 2025
Vol. 06, No. 01, Hal. 13 - 27
ISSN : 2746-4199
DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

semakin rendah tingkat toksisitas suatu bahan (Supandi et al., 2018).

Selanjutnya dilakukan validasi metode penambatan molekul guna memahami posisi serta metode *docking* yang sesuai. Parameter yang dipergunakan pada proses validasi metode adalah nilai dari RMSD. RMSD merupakan penyimpangan jarak antara posisi ikatan *native ligand* dengan protein setelah dilakukan *docking* dengan posisi *native ligand* yang sebenarnya (Rastini et al., 2019). Hasil validasi ini memberikan nilai RMSD ikatan senyawa *native ligand* dengan dengan reseptornya masing-masing kurang dari 2 Å. Suatu metode docking dikatakan valid ketika nilai RMSD kurang dari 2 Å (Arshad et al., 2021). Semakin rendah nilai RMSD maka semakin tinggi kemiripan kedudukan ligan hasil penambatan dengan ligan referensi di dalam protein. Kemiripan kedudukan ini menyebabkan ligan hasil penambatan dan ligan referensi membentuk ikatan dengan asam amino yang sama di dalam protein.

Tahap selanjutnya adalah uji penambatan molekul atau *molecular docking. Molecular docking* dipergunakan guna memprediksi energi ikatan antara dua buah molekul ataupun lebih (Monika et al., 2010). Dari data tersebut dapat dibandingkan dengan *native ligand* bahwa semua senyawa uji serta senyawa pembanding tamoxifen tidak ada yang memiliki nilai *binding affinity* yang lebih kecil atau lebih rendah dari nilai *binding affinity native ligand.* Tetapi dari senyawa uji dapat dilihat bahwa nilai *binding affinity* yang paling kecil ataupun paling rendah adalah senyawa turunan 2 yang nilainya lebih kecil atau lebih rendah dari senyawa induknya yaitu sinularin dan senyawa pembanding tamoxifen. Nilai *binding affinity* yang semakin negatif memperlihatkan kekuatan interaksi antara ligan serta protein reseptor (Nusantoro & Fadlan, 2020). Dalam konteks *docking* molekuler atau pengikatan molekuler, *binding affinity* mengukur seberapa kuat suatu ligan berikatan dengan reseptor. Semakin negatif nilai *binding affinity*, semakin kuat interaksi antara ligan dan protein (Ningrat, 2022). Nilai nol menandakan bahwa tidak ada afinitas ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor, Secara sederhana ligan tidak akan memiliki kecenderungan alami untuk berikatan dengan targetnya. Jadi, semakin negatif nilai *binding affinity*, semakin kuat interaksi antara ligan dan protein.

Hasil visualisasi *docking* memperlihatkan berbagai ikatan yang terbentuk, dengan ikatan *van der waals* dan ikatan hidrofobik sebagaimana ikatan yang paling dominan pada residu asam amino. Apriani (2015) mengungkapkan bahwasanya Interaksi hidrofobik juga berkontribusi terhadap nilai energi bebas ikatan konformasi antara ligan dan reseptor, selain ikatan hidrogen. Kontribusi ini memainkan peran penting dalam stabilitas kompleks ligan-reseptor, yang memengaruhi afinitas dan selektivitas ikatan tersebut. Selain itu, hal yang paling penting adalah terjadinya interaksi antara senyawa dan sisi aktif protein yang ditandai dengan terbentuknya energi melalui ikatan hidrogen konvensional. Ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang terbentuk dapat menyebabkan perubahan pada aktivitas biologis, serta menghasilkan efek farmakologi tertentu (Alfisah, 2020). Dengan demikian, senyawa tersebut memiliki potensi untuk bertindak sebagai obat jika berikatan dengan reseptor yang berperan dalam perkembangan kanker payudara. Ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik memainkan peran penting dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor serta kekuatan dan karakteristik

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

DOI: https://doi.org/10.35706/pc.v6i1.15

interaksi antara keduanya. Pada penelitian ini mampu diamati pada hasil visualisasi bahwa tamoxifen tidak memiliki ikatan hidrogen terhadap makromolekul *Estrogen Receptor Alpha* (ERα) ID 5w9c, sedangkan senyawa sinularin memiliki 2 ikatan hidrogen terhadap makromolekul *Estrogen Receptor Alpha* (ERα) ID 5w9c. Perbedaan adanya ikatan hidrogen dan kuantitas ikatan hidrogen yang terbentuk dapat menjadi salah satu yang menyebabkan senyawa sinularin memiliki afinitas yang lebih baik.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa senyawa sinularin dan turunannya memiliki potensi sebagai agen anti kanker melalui interaksi dengan ERα dan HER-2. Senyawa yang paling baik interaksinya ialah sinularin terhadap ERα dan turunan 2 terhadap HER-2 yang menunjukkan nilai *binding affinity* lebih baik dibandingkan tamoxifen. Penelitian ini mendukung pengembangan lebih lanjut sinularin sebagai alternatif dalam terapi kanker payudara.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan, dan publikasi artikel ini.

PERNYATAAN PENULIS

Penulis dengan ini menyatakan bahwa karya yang disajikan dalam artikel ini adalah asli dan apabila di kemudian hari keterangan di atas ternyata tidak benar, maka penulis bersedia dituntut sesuai dengan ketentuan perundang-undangan yang berlaku.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada para dosen pembimbing atas masukan dan diskusi yang sangat berharga selama proses penelitian sampai penyusunan artikel ini. Serta berbagai pihak yang telah mendukung dan membantu hingga artikel ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

Alfisah, N. (2020). “Molecular docking Potensi Senyawa Aktif Bawang Merah (Allium ascalonicum) sebagai Antifungi dalam Menghambat Enzim Lanosterol 14-Alpha Demethylase dan Squalene Monooxygenase”. Skripsi. UIN Alauddin Makassar.

Al Karim, Muksin. (2018). Analisis Docking Molekuler Senyawa Flavonoid dan Steroid Terhadap Enzim Siklooksigenase dan Fosfolipase [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Apriani, F. (2015). Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Amidasi Etil Para Metokisinamat Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (Pparγ) [skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Arshad U, Ahmed S, Shafiq N, Ahmad Z, Hassan A, Akhtar N, et al. (2021). Structure-based Designing, Solvent-less Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate Derivatives: A Combined In Vitro and In Silico Screening Approach. Molecules. 26(15):4424-4446

Asif AM, Muhammad H, et al. (2016). HER-2 Positive Breast Cancer - A

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Mini-Review. Asian Pac J Cancer Prev. 17(4):1609-1615.

Chagas, C.M., Moss, S. dan Alisaraiea, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. International Journal of Pharmaceutics. Volume 549: 133-149.

Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisari D. (2019). Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrographolide as Anti Breast Cancer. Indones J Pharm Sci Technol. 6(2):65-76.

El-Din, H. M. A., Loutfy, S. A., Fathy, N., Elberry, M.H, Mayla, A.M., Kassem, S., Naqvi, A., (2016). Molecular docking based screening of compounds against VP40 from Ebola virus. Bioinformation. 12(3): 192-196.

Huang, H. W., Tang, J. Y., Ou-Yang, F., Wang, H. R., Guan, P. Y., Huang, C. Y., ... & Chang, H. W. (2018). Sinularin selectively kills breast cancer cells showing G2/M arrest, apoptosis, and oxidative DNA damage. Molecules, 23(4), 849.

Kementerian Kesehatan RI. (2022). Buletin kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.

Monika, G., Punam, G., Sarbjot, S., Gupta, G. D. (2010). An Overview on Molecular Docking.International Journal of Drug Development & Research.Vol.2. Issue 2.

Ningrat AWS. (2022). Docking Molekuler Senyawa Brazilein Herba Caesalpina Sappanis Lignum pada Mycobacterium Tuberculosis Inha sebagai Antituberkulosis. Inhealth Indones Health J. 1(1):29-34.

Nusantoro YR, Fadlan A. (2020). Analisis sifat mirip obat, prediksi ADMET, dan penambatan molekular isatinil-2-aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) terhadap BCL2-XL. Akta Kimia Indones. 5(2):114-126.

Peng, S. Y., Tang, J. Y., Li, R. N., Huang, H. W., Wu, C. Y., Chiu, C. C., ... & Chang, H. W. (2021). Oxidative stress-dependent synergistic antiproliferation, apoptosis, and DNA damage of ultraviolet-C and coral-derived sinularin combined treatment for oral cancer cells. Cancers, 13(10), 2450.

Petit, J., Meurice, N., Kaiser, C., & Maggiora, G. (2012). Softening the rule of five—where to draw the line?. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *20*(18), 5343-5351.

Rastini, M, B, O., et al. (2019). "Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico." Jurnal Kimia. 13(2): h. 180-184.

Supandi., Yeni., Merdekawati F., (2018). In Silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox, and Admet Predictor. Journal of Applied Pharmaceutical Science .Vol. 8(09), pp 119-129.

Umboro, R. O., & Yanti, N. K. W. (2020). Uji efektivitas antioksidant (IC50) dan toksisitas akut (LD50) fraksi etanol daun nangka (Artocarpus

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

heterophyllus Lam.). JUPE: Jurnal Pendidikan Mandala, 5(6).

Wangsasaputra, E., Prihandini, S., Ginting, C. N., & Chiuman, L. (2023). Prediksi Toksisitas In Silico Senyawa Bioaktif Daun Kemangi (Ocimum sanctum L.). Damianus Journal of Medicine, 22(2), 108-118.

Alur artikel: **Diterima:** 15 Januari 2025, **Direvisi:** 03 Maret 2025, **Diterima untuk publikasi:** 29 Maret 2025, **Dipublikasi online:** 31 Maret 2025
PharmaCine : Journal of Pharmacy, Medical and Health Science by https://journal-hs.unsika.ac.id/ is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.