

Studi *In Silico* Fitosterol dan Turunannya Sebagai Kandidat Obat Anti Kanker Payudara

Julian Sagus Bramasta & I Gusti Made Sanjaya *

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Indonesia.

email: igmas@unesa.ac.id

Article history

Received: 29th April, 2021

Received in revised form: 28th May, 2021

Accepted: 23rd June, 2021

DOI:

10.17977/um0260v5i12021p001

Kata-kata kunci:

Kanker Payudara

Fitosterol

HKSA

Penambatan Molekul

Abstrak

Fitosterol berpotensi dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara, salah satunya β -Sitosterol yang dibuktikan pengurangan ukuran tumor setelah konsumsi pada studi sebelumnya. Penelitian ini bertujuan mengkaji kandidat obat anti kanker payudara dari senyawa fitosterol dan turunannya. Studi *in silico* dilakukan dengan metode Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) dan diperkuat dengan metode penambatan molekular. Deskriptor HKSA yang digunakan adalah elektronik, sterik dan hidrofobik. Karakter dari masing-masing deskriptor dikomputasikan menggunakan NWchem dan Gamess (metode DFT, basis set 6-31*), SwissAdme, Molinspiration, dan pkCSM. Penambatan dan visualisasi molekul dilakukan dengan Autodock Tools 1.5.6 dan Biovia Discovery Studio 2019. Hasilnya menunjukkan bahwa model persamaan terbaik HKSA senyawa bahan obat dari turunan senyawa fitosterol adalah $\text{Log } P = 316.46 + (-1.513 \times \text{MR}) + (-0.668 \times \text{V}) + (3.926 \times \text{P}) + (-18.235 \times \text{Homo}) + (2.757 \times \text{Lumo})$, dari persamaan tersebut diperoleh senyawa terbaik (9aR,11aR)-7-chloro-1-[(5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol. Senyawa tersebut dipastikan memiliki kemampuan sebagai anti kanker berdasarkan penambatan molekular dengan protein target 2W3L karena memiliki energi ikat sebesar -5.72 kcal/mol dan konstanta inhibisi 64.07 nM (nanomolar).

Abstract

Phytosterols and their derivatives have the potential to inhibit the growth of breast cancer, one of which is β -sitosterol, which has been shown to reduce tumor size after consumption in previous studies. This study aims to examine anti-breast cancer drugs from phytosterol compounds and their derivatives. The study was conducted using the Quantitative Structure-Activity Relationship method and strengthened by the molecular docking method. The QSAR descriptor used was electronic, steric and hydrophobic. The characters of each descriptor were computed using NWchem and Gamess (DFT method, 6-31 * base set), SwissAdme, Molinspiration, and pkCSM. Tethering and molecular visualization were carried out with Autodock Tools 1.5.6 and Biovia Discovery Studio 2019. The results show that the best model of the HKSA equation for medicinal compounds from phytosterol compounds is $\text{Log } P = 316.46 + (-1.513 * \text{MR}) + (-0.668 * \text{V}) + (3.926 * \text{P}) + (-18.235 * \text{Homo}) + (2.757 * \text{Lumo})$, from this equation we get the best compound (9aR, 11aR) -7 - chloro - 1 - ((5R) -5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-9a,11a-dimethyl-1H, 2H, 3H, 3aH, 3bH, 4H, 6H, 7H, 8H, 9H, 9aH, 9bH, 10H, 11H, 11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol. This compound was confirmed to have anti-cancer capabilities based on molecular docking with a target protein of 2W3L because it has a binding energy of -5.72 kcal / mol and an inhibition constant of 64.07 nM (nanomolar).

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh yang tidak terkendali pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Kedokteran, Lampung, Biomolekuler, Kedokteran, & Lampung, 2017). Kanker payudara termasuk salah satu kanker terbanyak di Indonesia. Kanker payudara termasuk penyebab kematian terbanyak di dunia, diperkirakan 44.130 kematian (43.600 wanita dan 530 pria) akibat kanker payudara akan terjadi tahun 2020 dikutip dari www.cancer.net. Kanker payudara merupakan kanker yang di dominasi oleh wanita. Akan tetapi penyakit ini di derita juga oleh laki-laki dengan frekuensi 1% (Yuni, 2020). Pada beberapa negara maju, tingkat kelangsungan hidup relatif 5 tahun pasien kanker payudara di atas 80% karena pencegahan dini (Sun et al., 2017).

Sel kanker menjadi kunci untuk diagnosis molekuler pada kanker payudara karena dapat digunakan secara luas dalam banyak aspek penelitian laboratorium, khususnya, sebagai model *in vitro* dalam penelitian kanker. Sedangkan untuk kanker payudara, sel MCF-7 merupakan kandidat yang sangat penting karena sel ini digunakan di mana-mana dalam penelitian untuk percobaan sel kanker payudara reseptor estrogen (ER) -positif dan banyak sub-klon, yang telah ditetapkan, mewakili berbagai kelas ER- tumor positif dengan berbagai tingkat ekspresi reseptor inti (Comşa, Cîmpean, & Raica, 2015).

Dalam reaktivitas yang rendah beberapa senyawa fitosterol dan turunannya dipatenkan untuk pengobatan dan pengendalian hiperglikemia serta dislipidemia, hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, obesitas, dan kanker (Novotny, Abdel-hamid, & Hunakova, 2017).

Uji *in vivo* dalam percobaan tikus *athymic* yang dievariaktomi yang disuntik dengan MCF-7 sel kanker payudara manusia reseptor esterogen positif menunjukkan pengurangan 32-42% dalam ukuran tumor ketika diberi makan dengan diet yang dilengkapi oleh β -sitosterol (Shahzad et al., 2017).

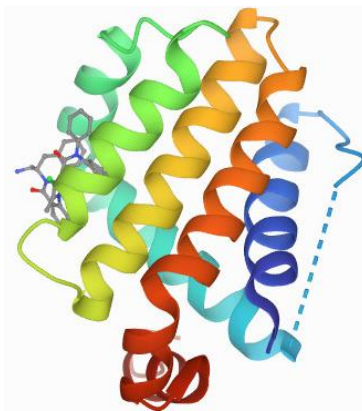
β -Sitosterol adalah fitosterol yang paling melimpah. Fitosterol diperkaya dengan kacang-kacangan, biji minyak, dan minyak nabati

mentah seperti yang ditemukan dalam makanan seperti selai kacang, pistachio, dan biji bunga matahari. β -Sitosterol menghambat pertumbuhan beberapa jenis sel tumor tertentu secara *in vitro* dan mengurangi ukuran dan luasnya metastasis tumor *in vivo*. Efek β -Sitosterol pada jalur kematian sel terprogram apoptosis ekstrinsik di payudara manusia sel adenokarsinoma MCF-7 (Awad, Chinnam, Fink, & Bradford, 2007).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji kandidat obat anti kanker payudara dari senyawa fitosterol dan turunannya. Penentuan *molecular docking* menggunakan program *Discovery Studio Visualizier* (DSV) yang dapat memberikan visualisasi interaksi ligan dengan molekul target, sehingga terlihat bahwa asam amino berperan dalam menjaga kestabilan turunan β -Sitosterol terhadap sel kanker payudara MCF-7. Pengujian aktivitas turunan β -Sitosterol terhadap kanker payudara dengan protein sel kanker payudara MCF-7 dilakukan secara *in silico* dengan metode hubungan kuantitatif dengan struktur dan aktivitas serta pengikatan protein sel kanker payudara MCF-7 dengan kode PDB: 2W3L karena belum pernah dilakukan dalam penelitian secara *in silico* sebelumnya.

METODE

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa fitosterol dan turunannya (Tabel 1). Turunan dari fitosterol ini merupakan hasil penambahan gugus fungsi yang diharapkan memiliki nilai aktivitas yang tinggi. Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein sel kanker MCF-7 dengan kode PDB : 2W3L yang didapatkan dari <https://www.rcsb.org>



Gambar 1. Struktur Protein sel kanker MCF-7
(Source: <https://www.rcsb.org/structure/2W3L>)

Tabel 1. Turunan senyawa β -Sitosterol

No	Nama Struktur	Ld50
1.	(1S,3aR,3bR,7S,8R,9aR,9bR,11aS)-8-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.805
2.	(1S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aS)-7-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.749
3.	(1S,3aR,3bR,6S,7R,9aR,9bR,11aS)-6-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.822
4.	(1S,3aR,3bR,4S,7R,9aR,9bR,11aS)-4-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.803
5.	(1S,3aR,3bS,7R,9aR,9bS,11aS)-3b-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.742
6.	(1S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aS)-9b-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.735
7.	(1S,3aR,3bS,7R,9aR,9bR,11S,11aS)-11-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.711
8.	(1S,3aR,3bS,7R,9aR,9bR,11aS)-3a-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.733
9.	(1S,3R,3aR,3bS,7R,9aR,9bR,11aS)-3-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.721
10.	(1S,2S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aR)-2-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.717
11.	(1R,3aR,3bS,7R,9aR,9bR,11aR)-1-chloro-1-[(2S,5S)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.718
12.	(1R,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aR)-1-[(2S,5S)-2-chloro-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.737
13.	(1S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aR)-1-[(2R,3R,5S)-3-chloro-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.703
14.	(1S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aS)-1-[(2S,4S,5R)-4-chloro-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol	2.719
15.	(2S,3R,6S)-6-[(1S,3aR,3bR,7R,9aR,9bR,11aS)-7-hydroxy-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-1-yl]-1-chloro-3-ethyl-2-methylheptan-4-ide	2.546

Penelitian ini menggunakan eksperimen teoritis dengan menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA). Senyawa yang digunakan yaitu fitosterol dan turunannya menggunakan perangkat lunak Avogadro 12.0. Perhitungan deskriptor elektronik, sterik dan hidrofobik menggunakan perangkat lunak NWChem yang berbasis *Density Functional Theory* (DFT) berbasis 6-31*, Gamess, SwissAdme, Molinspiration dan pkCSM. Persamaan HKSA dirancang berdasarkan analisis regresi multilinear dengan metode *backward* dilakukan dengan menggunakan program perangkat lunak statistik SPSS versi 16.0.

analisis statistik digunakan untuk menentukan model persamaan HKSA senyawa fitosterol dan turunannya.

Molecular docking menggunakan perangkat lunak Autodock Tools 1.5.6. optimasi struktur sel kanker payudara dengan kode PDB : 2W3L. hasil optimasi disimpan dengan format .pdbqt, kemudian optimasi senyawa fitosterol dan turunannya disimpan dengan format .pdbqt dengan pengaturan grid box 60 x 60 x 60 Å untuk menentukan lokasi ligan dan target berikatan, maka di hitung nilai afinitas yang paling rendah. Penentuan asam amino

di daerah aktif di gunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio 2019 software*.

Tabel 2. Parameter HKSA

Parameter	Simbol	Deskripsi
Hidrofobik	Log P	Koefisien Partisi
Sterik	MR	Molar Refractivity
	SA	Surface Area
	P	Polarisasi
	PSA	Polar Surface Area
	V	Volume
Elektronik	HOMO	Energi HOMO
	LUMO	Energi LUMO
	Δ LUMO - LUMO	Selisih LUMO - LUMO
	DM	Momen Dipol
	H	Energi Hidrasi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas

Pemodelan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas adalah salah satu alat komputasi utama yang digunakan dalam kimia obat. Peneliti mencoba melakukan studi pengembangan obat baru dengan menganalisis HKSA dan *molecular docking* untuk mengetahui nilai konstanta inhibisi dengan energi ikat. HKSA sebagai

model berupa persamaan regresi linier berganda untuk memprediksi aktivitas antikanker payudara β -Sitosterol dan turunannya baru dirancang. Model HKSA digunakan untuk prediksi dan interpretasi, sehingga membantu untuk memahami mekanisme molekul yang digunakan sebagai target. Deskriptor kimia dalam pemodelan HKSA digunakan untuk mendeskripsikan berbagai tingkat karakteristik kimia, fisik, dan struktural dari suatu molekul atau target (Cherkasov et al., 2014).

Pada penelitian ini menggunakan metode HKSA untuk mengungkapkan hubungan antara sifat struktural senyawa kimia dan aktivitas biologis. Secara fisik, parameter yang digunakan dibagi menjadi 3 jenis yaitu sterik, hidrofobik, dan elektronik (Tabel 2). Pemodelan HKSA ini membantu memprioritaskan sejumlah besar bahan kimia dalam hal aktivitas biologis yang diinginkan sebagai metodologi *in silico* dan, sebagai hasilnya, secara signifikan mengurangi jumlah kandidat bahan kimia yang akan diuji dengan eksperimen *in vivo* (Kwon, Bae, Jo, & Yoon, 2019).

Persamaan model struktur HKSA dengan 10 deskriptor dianalisis menggunakan regresi linier berganda (Tabel 3). Metode ini merupakan metode pokok yang digunakan dalam bidang ilmu statistik dalam mengembangkan model. (Pembangunan et al., 2020). Analisis HKSA terhadap nilai log P dengan regresi linier berganda menggunakan metode backward. Pengolahan statistik dalam penelitian ini menghasilkan 3 model persamaan (Tabel 4).

Tabel 3. Deskriptor Elektronik, Hidrofobik, dan Sterik

No	Log P	MR	SA (Å)	P	PSA (Å)	V (Å ³)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Δ HOMO LUMO (eV)	DM (D)	H (kcal/mol)
1.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,24285	0,031734	0,274584	2,611249	8,14
2.	8,5913	133,26	197,342	51,61	20,23	469,73	-0,249407	0,037475	0,286882	1,549296	7,41
3.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,247224	0,002709	0,249933	1,690765	8,18
4.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,245681	0,021444	0,267125	2,309131	10,36
5.	8,3862	133,26	197,342	51,6	20,23	469,73	-0,241074	0,029425	0,270499	2,268383	9,77
6.	8,3862	133,26	197,342	51,6	20,23	469,73	-0,243156	0,028333	0,271489	2,041722	10,17
7.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,243325	0,035318	0,278643	2,308239	10,45
8.	8,3862	133,26	197,342	51,6	20,23	469,73	-0,240683	0,030328	0,271011	1,028235	10,46
9.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,242684	0,034387	0,277071	2,375422	10,74
10.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,242784	0,032552	0,275336	2,679388	10,9
11.	8,3862	133,26	197,342	51,6	20,23	469,73	-0,242844	0,0328721	0,2757161	0,94785	10,14
12.	8,3862	138,06	197,342	53,44	20,23	469,73	-0,24334	0,034051	0,277391	2,320098	11,14
13.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,243159	0,032666	0,275825	1,392092	10,72
14.	8,2421	133,22	197,342	51,6	20,23	470,08	-0,242766	0,033931	0,276697	0,837782	10,98
15.	8,05789	132,71	197,342	51,48	20,23	467,2	-0,131799	-0,104135	0,027664	2,396225	32,14

Tabel 4. Data parameter statistik model persamaan

Model	Variabel	R	R ²	Adj R ²	SEE	F
1	MR, V, P, Homo, Lumo, DM, dan H	0,996	0,991	0,983	0,016	113,441
2	MR, V, Homo, Lumo, DM, dan H	0,996	0,991	0,984	0,015	148,630
3	MR, V, Homo, Lumo, dan DM	0,994	0,989	0,983	0,016	159,358

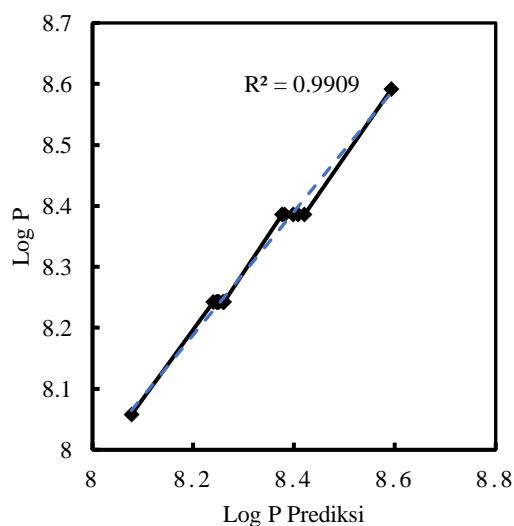
Pada Tabel 4 pada model persamaan 1-3 telah memenuhi syarat karena X memiliki nilai >1 dengan tingkat keakuratan 95% dan nilai R² lebih dari 0,9. Model persamaan 1 merupakan model persamaan terbaik dengan R² sebesar 0,991 dengan sepuluh descriptor berupa MR, SA, P, PSA, V, Homo, Lumo, Δ Homo Lumo, DM, dan H yang dibutuhkan sebagai berikut:

Persamaan 1 :

$$\text{Log P} = 316.46 + (-1.513 \times \text{MR}) + (-0.668 \times \text{V}) + (3.926 \times \text{P}) + (-18.235 \times \text{Homo}) + (2.757 \times \text{Lumo})$$

Tabel 5. Log P hasil Persamaan model 1

ID	Nilai Log P
1.	8,261095
2.	8,593076
3.	8,247114
4.	8,258327
5.	8,381782
6.	8,408458
7.	8,261336
8.	8,376529
9.	8,246139
10.	8,240164
11.	8,420333
12.	8,398638
13.	8,251628
14.	8,24878
15.	8,077435

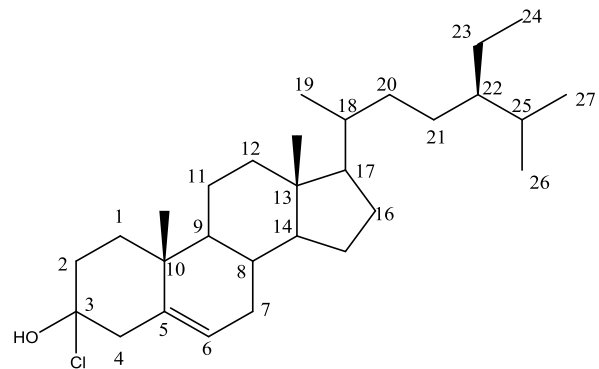


Gambar 2. Grafik Model Persamaan 1

Log P mewakili hidrofobisitas atau lipofilisitas suatu molekul (Lika, 2020). Semakin positif nilai log P maka semakin tinggi lipofilisitas suatu molekul. Semakin besar nilai P maka semakin banyak interaksi senyawa dengan

fase lipid (Kapoor & Kumar, 2019). Distribusi obat dalam tubuh dipengaruhi oleh nilai Log P. Senyawa akan cenderung berada pada fase non polar jika nilai log P positif. Semakin negatif nilai log P senyawa, maka senyawa tersebut tergolong polar sehingga larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membran biologis yang berakibat ligan tidak dapat berikatan dengan reseptor, karena senyawa cenderung pada fase polar (Isnaeni, Budi, & Kusuma, 2016). Analisis korelasi dapat dilihat bahwa deskriptor momen dipol, E Homo, E Lumo, polarisasi, energi hidrasi dan Log P menunjukkan korelasi yang sangat erat. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai regresi sebesar 0,9909. Selain itu nilai delta energi homo-lumo yang rendah menandakan senyawa tersebut memiliki reaktivitas yang tinggi, Homo memiliki elektron yang cenderung memberikan elektron sebagai donor elektron, sedangkan Lumo mengandung tempat bebas untuk menerima elektron (Kumer, Sarker, & Paul, 2019).

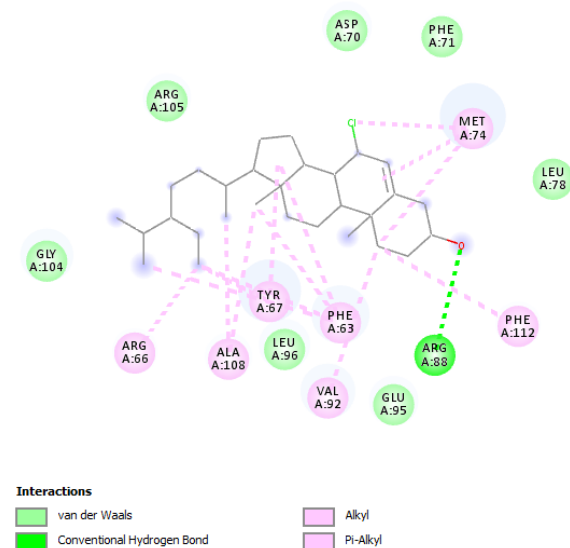
Berdasarkan Tabel 5 diketahui nilai log P tertinggi dimiliki oleh senyawa nomor 3 dengan nama IUPAC (9aR,11aR)-7-chloro-1-[(5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol.



Gambar 3. (9aR,11aR)-7-chloro-1-[(5R)-5-ethyl-6-methyl-heptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol.

Molecular docking memberikan informasi tentang interaksi antar senyawa seperti obat atau disebut ligan dan enzim atau reseptor melalui posisi aktif di dalam enzim dengan menghitung energi ikat. Perhitungan *molekular docking* untuk memprediksi interaksi ligan dan reseptor (Sethi, Joshi, Sasikala, & Alvala, 2017). Perhitungan energi interaksi berupa docking score (Omotayo, Oyebamiji, Oyewole, & Semire, 2018).

Penambatan molekul fitosterol untuk konstanta penghambatan. Semakin rendah energi ikat maka semakin kecil nilai konstanta hambatnya. Pada gambar 4 penambahan gugus pada nomor atom C ke 3 dengan Cl. Hasil yang diperoleh dari molekular docking adalah energi ikat sebesar -5.72 kcal / mol dan konstanta inhibisi 64.07 nM (nanomolar).



Gambar 4. Visualisasi Interaksi Asam Amino antara Fitosterol dan Protein sel kanker MCF-7 kode PDB:2W3L oleh *Software Biovia Discovery Studio 2019*

Molekular Docking

Molecular docking menggunakan perangkat lunak *Autodock Tools 1.5.6*. optimasi struktur sel kanker payudara dengan kode PDB : 2W3L. hasil optimasi disimpan dengan format .pdbqt, kemudian optimasi senyawa fitosterol dan turunannya disimpan dengan format .pdbqt dengan pengaturan grid box $60 \times 60 \times 60 \text{ \AA}$ untuk menentukan lokasi ligan dan target berikatan karena ruang lingkup ikatan ligan dan target pada pengaturan grid box tersebut, maka dihitung nilai afinitas yang paling rendah. Penentuan asam amino di daerah aktif digunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio 2019 software*.

KESIMPULAN

Kesimpulan Model persamaan HKSA di tunjukan dengan hasil: $\text{Log P} = 316.46 + (-1.513 \times \text{MR}) + (-0.668 \times \text{V}) + (3.926 \times \text{P}) + (-18.235 \times \text{Homo}) + (2.757 \times \text{Lumo})$. Penambatan molekul turunan senyawa fitosterol memperoleh

nilai energi ikat terendah -5.72 kcal/mol dan konstanta inhibisi 64.07 nM pada (1S,3aR,3bR,4S,7R,9aR,9bR,11aS)-4-chloro-1-[(2S,5S)-5,6-dimethylheptan-2-yl]-9a,11a-dimethyl-1H,2H,3H,3aH,3bH,4H,6H,7H,8H,9H,9aH,9bH,10H,11H,11aH-cyclopenta[a]phenanthren-7-ol sehingga akan menghambat protein sel MCF-7 pada kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Awad, A. B., Chinnam, M., Fink, C. S., & Bradford, P. G. (2007). β -Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine*, *14*(11), 747–754.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.01.003>
- Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., ... Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to? *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(12), 4977–5010.
<https://doi.org/10.1021/jm4004285>
- Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. (2015). The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 Years of experience in research. *Anticancer Research*, *35*(6), 3147–3154.
- Isnaeni, L., Budi, S., & Kusuma, W. (2016). *ANTIOKSIDAN SENYAWA ANALOG KALKON Info Artikel*. *5*(2), 0–4.
- Kapoor, Y., & Kumar, K. (2019). Quantitative Structure Activity Relationship in Drug Design: An Overview. *SF Journal of Pharmaceutical and Analytical Chemistry*, *2*(2), 1017. Retrieved from <https://scienceforecastoa.com/>
- Kedokteran, F., Lampung, U., Biomolekuler, B. B., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2017). *DNA Plasma sebagai Biomarker Potensial Kanker Payudara Plasma DNA as APotential Biomarker for Breast Cancer*. *7*, 122–126.
- Kumer, A., Sarker, M. N., & Paul, S. (2019). The theoretical investigation of HOMO, LUMO, thermophysical properties and QSAR study of some aromatic carboxylic acids using HyperChem programming. *International Journal of Chemistry and Technology*, *3*(1), 26–37.
<https://doi.org/10.32571/ijct.478179>

- Kwon, S., Bae, H., Jo, J., & Yoon, S. (2019). Comprehensive ensemble in QSAR prediction for drug discovery. *BMC Bioinformatics*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3135-4>
- Lika, I. N. (2020). *Sintesis Senyawa N-(4-Tersier-Butilbenzoil)-P-Aminofenol Dan Uji Aktivitas Analgesiknya Secara In Silico*. 1–7. Retrieved from <http://repository.unair.ac.id/100854/>
- Novotny, L., Abdel-hamid, M. E., & Hunakova, L. (2017). International journal of clinical Pharmacology & pharmacotherapy anticancer potential of β -sitosterol. *International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy*, 2, 2–5.
- Omotayo, A., Oyebamiji, A. K., Oyewole, O. R., & Semire, B. (2018). A DFT-Based QSAR and Molecular Docking Studies on Potent Anti-Colon Cancer Activity of Pyrazole Derivatives. *Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*, 18(2), 9–21.
- Pembangunan, U., Veteran, N., Supriadi, I., Hariyanti, A., Abidin, M. Z., Gustian, D., ... Regency, S. (2020). *Penerapan regresi linier berganda dalam kesiapan kerja mahasiswa*. 2020(Semansif), 204–211.
- Rowaiye, A. B., Onuh, O. A., Sunday, R. M., & ... (2020). Structure-based Virtual Screening and Molecular Dynamic Simulation Studies of the Natural Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Ongoing ...*, (April). <https://doi.org/10.5281/zenodo.3767102>
- Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2017). Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications. *Intech*, 125–141. Retrieved from <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
- Shahzad, N., Khan, W., MD, S., Ali, A., Saluja, S. S., Sharma, S., ... Al-Ghamdi, S. S. (2017). Phytosterols as a natural anticancer agent: Current status and future perspective. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 88, 786–794. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.068>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Yuni, S. (2020). *Kanker Payudara*. Padang: PT. Freeline Cipta Granesia.