

## In Silico Study of Anti-Breast Cancer Activity of Basil Leaves (*Ocimum basilicum* Folium) against Estrogen Receptor Alpha (ESR $\alpha$ )

Luthfia N. Ichsani, Elvian, Citra A. Zahra, Aura R.S. Ramdani, Kevin Aprilio, Agus Rusdin, Harsoning T.

Mardisanutomo, Muchtaridi Muchtaridi\*

Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, West Java - Indonesia

### Abstract

Breast cancer is the second leading cause of death from cancer among women. Based on the Global Cancer Observatory data, in 2022, there were an additional 66.271 (16,2%) new cases of breast cancer in Indonesia, with the number of deaths reaching 22.598 cases. Basil leaves (*Ocimum basilicum* Folium) are known to have various pharmacological effects, such as an antiproliferative effect. However, until now, it is not known which specific components in basil leaves contribute to this effect. This study aims to find compounds in basil leaves that have the potential to be a treatment for breast cancer through molecular docking. The results showed that apigenin, luteolin, eugenol, cirsimaritin, cirsilinoleol, carvacrol, spathulenol, ursolic acid, linalool, and rosmarinic acid met Lipinski's Rule of Five criteria. Docking results showed that cirsimaritin as a lead compound with a binding energy of -8.19 kcal/mol, which is close to the binding affinity of the drug tamoxifen. There are five amino acid interactions in cirsimaritin that correspond to tamoxifen, namely three hydrogen bonds in the amino acid GLY A : 521; HIS A : 524; GLU A : 353, and two alkyl bonds in the form of LEU A : 387 and ILE A : 424. The *in silico* results showed that cirsimaritin has potential as an anti-breast cancer agent and might be studied further *in vitro* and *in vivo*.

**Keywords:** cancer, ESR $\alpha$ , in silico, docking, basil leaves

## Studi *In Silico* pada Daun Kemangi (*Ocimum Basilicum* Folium) Sebagai Antikanker Payudara Terhadap Estrogen Reseptor Alfa (Esra $\alpha$ )

### Abstrak

Kanker payudara merupakan penyebab utama kedua kematian akibat kanker pada wanita. Berdasarkan data Global Cancer Observatory tahun 2022, terdapat penambahan 66.271 (16,2%) kasus baru kanker payudara di Indonesia dengan jumlah kematian mencapai 22.598 kasus. Daun kemangi (*Ocimum basilicum* Folium) diketahui memiliki berbagai efek farmakologis contohnya antiproliferatif. Namun, hingga saat ini belum diketahui komponen spesifik dalam daun kemangi yang berkontribusi terhadap efek tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mencari senyawa daun kemangi yang berpotensi sebagai pengobatan untuk kanker payudara melalui metode penambatan molekuler. Berdasarkan aturan Lipinski, didapatkan hasil bahwa senyawa apigenin, luteolin, eugenol, cirsimaritin, cirsilinoleol, carvacrol, spathulenol, asam ursolat, linalool, dan asam rosmarinat memenuhi kriteria sebagai senyawa obat. Melalui studi penambatan molekuler didapatkan hasil cirsimaritin sebagai *lead compound* dengan energi ikatan sebesar -8.19 kcal/mol yang mendekati afinitas ikatan tamoxifen. Terdapat lima interaksi asam amino pada cirsimaritin yang mirip dengan tamoxifen, yaitu tiga ikatan hidrogen pada GLY A : 521; HIS A : 524; GLU A : 353 serta dua ikatan alkil berupa LEU A : 387 dan ILE A : 424. Hasil penelitian menunjukkan bahwa cirsimaritin memiliki potensi sebagai antikanker payudara melalui penghambatan pada ESR $\alpha$ . Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dasar untuk pertimbangan modifikasi lanjutan cirsimaritin sebagai kandidat obat yang potensial.

**Kata Kunci:** daun kemangi, docking, ESR $\alpha$ , *in silico*, kanker

### Article History:

Submitted 14 June 2023

Revised 11 March 2024

Accepted 24 May 2025

Published 31 October 2025

\*Corresponding author:

[muchtaridi@unpad.ac.id](mailto:muchtaridi@unpad.ac.id)

### Citation:

Ichsani, L.N.; Elvian.; Zahra, C.A.; Ramdani, A.R.S.; Aprilio, K.; et al. *In Silico* Study of Anti-Breast Cancer Activity of Basil Leaves (*Ocimum basilicum* Folium) against Estrogen Receptor Alpha (ESR $\alpha$ ). Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2025: 12 (3), 319-328.

## 1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terbentuk ketika adanya sel-sel pada payudara yang bermutasi dan tumbuh diluar kendali. Penyakit kanker payudara dapat disebabkan oleh faktor genetik, usia, gender, gaya hidup, atau karena adanya paparan zat karsinogen. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory*, pada tahun 2022 terdapat penambahan 66.271 (16,2%) kasus baru kanker payudara di Indonesia dengan jumlah kematian mencapai 22.598 kasus. Data ini menjadikan kanker payudara sebagai tipe kanker dengan prevalensi terbanyak di Indonesia.<sup>1</sup>

Saat ini, pengobatan kanker payudara hanya terbatas pada operasi, kemoterapi adjuvant, radioterapi, dan imunoterapi. Akan tetapi, efek samping yang ditimbulkan tidak sedikit dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien sehingga membatasi penggunaan terapi tersebut.<sup>2</sup> Obat oral yang sering digunakan pada kanker payudara adalah Tamoxifen karena kemampuannya dalam menurunkan agresivitas tumor.<sup>3</sup> Obat ini termasuk golongan Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) yang bekerja secara kompetitif dengan estrogen pada reseptor estrogen di payudara.<sup>4</sup> Terdapat dua jenis reseptor estrogen, yakni ESR $\alpha$  dan ESR $\beta$ . Reseptor utama yang dijadikan sebagai target dalam terapi kanker payudara adalah ESR $\alpha$ , karena ESR $\alpha$  merupakan reseptor yang diregulasi pada sebagian besar kanker payudara dan ekspresinya menjadi karakteristik dari pertumbuhan tumor yang bergantung pada hormon.<sup>5</sup> Sedangkan tingkat reseptor ESR $\beta$  mengalami penurunan pada sel tumor.<sup>6</sup> Selain itu, ESR $\alpha$  juga merupakan penyumbang sekitar 70% dari seluruh perkembangan kanker payudara. Ekspresi dari ESR $\alpha$  mengakibatkan penyakit kanker mengalami perkembangan melalui persinyalan jalur PI3K/AKT.<sup>5</sup>

Pasien kanker merupakan salah satu pengguna pengobatan tradisional terbanyak di Indonesia,<sup>7</sup> yang meliputi pengobatan herbal sebagai sumbernya.<sup>8</sup> Daun kemangi (*Ocimum basilicum*) memiliki kandungan senyawa seperti apigenin, luteolin, eugenol, linalool, dan asam ursolat yang diketahui memiliki berbagai efek farmakologis.<sup>9</sup> Penggunaannya sebagai antikanker dikarenakan adanya aktivitas antioksidan pada daun kemangi.<sup>10</sup> Oleh karena itu, penggunaan tanaman seperti daun kemangi dalam pengobatan dapat dijadikan sebagai alternatif karena memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan pengobatan modern.<sup>11</sup>

Penelitian *in silico* terhadap senyawa daun kemangi sebagai antikanker masih terbatas. Berdasarkan penelitian, ekstrak daun kemangi diketahui memiliki aktivitas sitotoksik dan mampu menghambat proliferasi

dan angiogenesis dari sel kanker payudara melalui mekanisme apoptosis.<sup>12</sup> Penemuan senyawa aktif yang dapat menginduksi apoptosis menjadi salah satu strategi pengembangan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan kanker payudara.<sup>12</sup> Oleh karena itu, dilakukan penelitian *in silico* terhadap daun kemangi untuk mengetahui senyawa aktif dalam daun kemangi yang memiliki efek antikanker payudara pada reseptor estrogen alpha (ESR  $\alpha$ ).<sup>13</sup> Metode penelitian ini digunakan karena dianggap lebih ekonomis dan efisien.<sup>14</sup>

## 2. Bahan dan Metode

### 2.1. Alat

Perangkat yang digunakan terdiri dari Laptop Lenovo Thinkpad L390 dengan spesifikasi processor Intel® Core™ i5 8265U, RAM 16 GB, dan hard disk 256 GB

### 2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian berupa ligan alami tamoxifen dan reseptor estrogen alfa (ESR $\alpha$ ) dengan kode *Protein Data Bank* (PDB) 1SJ0.

### 2.3. Prosedur

#### 2.3.1. Fisikokimia

Prosedur pertama yang dilakukan pada penelitian ini yaitu prediksi Lipinski. Diawali dengan mencari senyawa aktif yang terkandung pada bahan alam berdasarkan pustaka hasil penelitian. Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun kemangi yang di dalamnya terkandung senyawa aktif apigenin, luteolin, eugenol, cirsimaritin, cirsilineol, carvacrol, spathulenol, asam ursolat, linalool, dan asam rosmarinat. Prediksi sifat fisikokimia senyawa uji dilakukan menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Hasil prediksi selanjutnya dianalisis untuk menentukan senyawa uji yang memenuhi aturan *Lipinski's rule of five*.

Prosedur yang dilakukan selanjutnya yaitu prediksi ADMEToks (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Analisis dilakukan berdasarkan nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA), Permeabilitas CaCO<sub>2</sub>, *Plasma Protein Binding* (PPB), dan *Blood Brain Barrier* (BBB) untuk prediksi ADME. Pada prediksi toksisitas, dilakukan analisis terhadap nilai dari parameter mutagen dan karsinogen terhadap mencit dan tikus.

#### 2.3.2. Farmakofor

Pemodelan farmakofor dilakukan dengan tahap awal mengunduh data senyawa aktif dan decoy

pada <https://dude.docking.org/targets>. Selanjutnya, dipilih 100 senyawa aktif dan 400 senyawa decoy menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* versi 4.5. Senyawa aktif dan decoy tersebut kemudian dikelompokkan menggunakan *software LigandScout* 3.12. Dari hasil pengelompokkan, dipilih salah satu senyawa untuk setiap kelompok pada masing-masing senyawa aktif dan senyawa decoy. Senyawa tersebut dimodelkan menggunakan *software LigandScout*.

Sepuluh model farmakofor, *database active* dan decoy dilakukan screening pada *software LigandScout*. Hasil kurva ROC dari sepuluh model tersebut dipilih yang terbaik.

Skrining farmakofor diawali dengan memasukkan *database* senyawa uji pada *Screening Perspective* dan dilakukan perform screening untuk mendapatkan senyawa uji yang hit.

### 2.3.3. Penambatan Molekul

Preparasi ligan dilakukan menggunakan *software ChemDraw 20.1.1* dan proses minimisasi energi dilakukan melalui *software Chem3D* hingga didapatkan reseptor yang stabil. Sedangkan untuk preparasi reseptor dilakukan dengan menambahkan Kollman charges. Proses penambatan molekul dilakukan terhadap hasil preparasi ligan dan reseptor yang telah dipisahkan dengan *software AutodockTools*. Hasil yang diperoleh selanjutnya diinterpretasikan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* untuk dilihat interaksi ligan dan besarnya nilai energi ikat. Interpretasi hasil dapat dilihat dari nilai RMSD untuk validitas metode dan afinitas. Dari hasil *molecular docking* diperoleh nilai center gridbox  $x = 30,884$ ;  $y = -1,067$  dan  $z = 23,464$ .

### 3. Hasil

Berikut merupakan hasil yang diperoleh dari pengujian Lipinski's Rule of Five, ADMEToks, Validasi Farmakofor, dan Penambatan Molekul (Tabel 1).

Hasil prediksi Lipinski's Rule of Five menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi kriteria kelayakan untuk penyerapan oral, dengan berat molekul di bawah 500 Da, nilai  $\log P < 5$ , serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam batas yang disarankan. Senyawa flavonoid seperti apigenin dan luteolin menampilkan profil paling ideal dengan keseimbangan antara lipofilisitas dan kemampuan ikatan hidrogen, sedangkan asam ursolat memiliki nilai  $\log P$  tertinggi (7,3) namun masih memenuhi kriteria secara keseluruhan. Secara umum, parameter fisikokimia seluruh senyawa mendukung potensi ketersediaan hayati oral yang baik dan kelayakan untuk analisis farmakokinetik lanjutan.

Prediksi ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki absorpsi intestinal manusia (HIA) tinggi, dengan nilai Caco-2 bervariasi, dan tingkat pengikatan protein plasma (PPB) umumnya  $>80\%$ , menandakan distribusi yang baik dalam sistem sirkulasi. Penetrasi blood-brain barrier (BBB) rendah pada sebagian besar flavonoid seperti apigenin dan luteolin, sedangkan senyawa lebih lipofilik seperti carvacrol, spathulenol, dan linalool menunjukkan penetrasi BBB lebih tinggi. Dari segi toksisitas, mayoritas senyawa terprediksi bersifat mutagen, kecuali asam ursolat yang non-mutagenik, sementara potensi karsinogen ditunjukkan pada beberapa senyawa di model tikus atau mencit. Secara keseluruhan, profil ADMEToks menegaskan potensi bioavailabilitas oral yang baik, dengan catatan peringatan toksisitas tertentu yang

**Tabel 1.** Hasil Prediksi Lipinski's Rule of Five

| Nama Senyawa    | Berat Molekul<br>( $<500$ Da) | Log P ( $<5$ ) | Ikatan Hidrogen |                    | Keterangan |
|-----------------|-------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|------------|
|                 |                               |                | Donor ( $<5$ )  | Akseptor ( $<10$ ) |            |
| Apigenin        | 270.24 g/mol                  | 3,02           | 3               | 5                  | Memenuhi   |
| Luteolin        | 286.24 g/mol                  | 2,53           | 4               | 6                  | Memenuhi   |
| Eugenol         | 164.20 g/mol                  | 2,49           | 1               | 2                  | Memenuhi   |
| Cirsimaritin    | 314.29 g/mol                  | 2              | 2               | 6                  | Memenuhi   |
| Cirsilineol     | 344.3 g/mol                   | 2,9            | 2               | 7                  | Memenuhi   |
| Carvacrol       | 150.22 g/mol                  | 3,1            | 1               | 1                  | Memenuhi   |
| Spathulenol     | 220.35 g/mol                  | 3,1            | 1               | 1                  | Memenuhi   |
| Asam Ursolat    | 456.7 g/mol                   | 7,3            | 2               | 3                  | Memenuhi   |
| Linalool        | 154.25 g/mol                  | 2,7            | 1               | 1                  | Memenuhi   |
| Asam Rosmarinat | 360.3 g/mol                   | 2,4            | 5               | 8                  | Memenuhi   |

**Tabel 2.** Hasil Prediksi ADMEToks

| Nama Senyawa    | Distribusi |                 | Absorpsi   |           | Toksistas   |                   |       |
|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------|-------------|-------------------|-------|
|                 | HIA (%)    | Caco-2 (nm/sec) | PPB (%)    | BBB       | Mutagen     | Karsinogen<br>Rat | Mouse |
| Apigenin        | 88.122839  | 10.5468         | 97.253409  | 0.565113  | Mutagen     | -                 | +     |
| Luteolin        | 79.427233  | 4.53973         | 99.717233  | 0.367582  | Mutagen     | -                 | +     |
| Eugenol         | 96.774447  | 46.8865         | 100.000000 | 2.25544   | Mutagen     | +                 | +     |
| Cirsimaritin    | 93.377855  | 8.36789         | 88.058295  | 0.0573971 | Mutagen     | +                 | +     |
| Cirsilineol     | 93.449327  | 5.5746          | 85.582621  | 0.03062   | Mutagen     | -                 | +     |
| Carvacrol       | 100.000000 | 38.0121         | 100.000000 | 6.38799   | Mutagen     | -                 | -     |
| Spathulenol     | 100.000000 | 54.4248         | 82.888154  | 6.96644   | Mutagen     | +                 | +     |
| Asam ursolat    | 95.925015  | 21.5606         | 99.599608  | 6.48412   | Non Mutagen | +                 | +     |
| Linalool        | 100.000000 | 29.355          | 100.000000 | 6.12506   | Mutagen     | -                 | -     |
| Asam Rosmarinat | 62.487577  | 20.7246         | 86.242087  | 0.104434  | Mutagen     | -                 | +     |

HIA: Human Intestinal Absorption

Caco-2: Cancer Coli-2

PPB: Plasma Protein Binding

BBB: Blood Brain Barrier

perlu diperhatikan pada tahap pengembangan lebih lanjut.

Hasil validasi farmakofor menunjukkan bahwa seluruh model menghasilkan AUC tinggi, berkisar 0,88–1,00, menandakan kemampuan prediksi farmakofor yang baik. Senyawa utama yang menjadi hit tertinggi adalah Cirsimaritin pada sebagian besar model, dengan fit score mencapai 70,19 pada Model 9, sedangkan Cirsilineol dan Eugenol menonjol pada model tertentu dengan fit score 63,41 dan 55,55–53,80, berturut-turut. Secara keseluruhan, validasi ini menegaskan bahwa senyawa yang diuji memiliki kesesuaian farmakofor yang tinggi terhadap model prediksi, mendukung potensi interaksi dengan target yang dianalisis.

Validasi molecular docking menunjukkan energi ikatan yang konsisten pada -13,90 hingga -13,92 kkal/mol di seluruh run, dengan nilai cluster RMSD 0,00–0,25 Å dan reference RMSD 0,80–0,88 Å. Hasil ini

menegaskan bahwa protokol docking yang digunakan stabil dan dapat mereproduksi posisi ligan dengan akurasi tinggi, mendukung validitas prediksi interaksi molekuler senyawa terhadap target yang dianalisis.

Hasil molecular docking menunjukkan variasi energi ikatan yang signifikan antar senyawa uji, ligan alami 5-OH-Tamoxifen memiliki afinitas tertinggi (-13,92 kkal/mol; Ki 62,48 pM), diikuti oleh flavonoid seperti Apigenin (-8,26 kkal/mol; Ki 886,26 nM) dan Eugenol (-8,14 kkal/mol; Ki 5,67 µM). Interaksi utama dengan residu asam amino target terutama melibatkan ikatan hidrogen konvensional pada HIS, GLU, dan GLY, serta interaksi Van der Waals dan Pi-Alkil pada residu LEU, ALA, dan ILE. Beberapa senyawa, seperti Cirsimaritin dan Cirsilineol, menunjukkan interaksi unfavorable Akseptor–Akseptor, sedangkan Asam Rosmarinat memperlihatkan unfavorable Donor–Donor. Secara keseluruhan, senyawa uji menunjukkan potensi interaksi stabil dengan target.

**Tabel 3.** Hasil Validasi Farmakofor

| Nama Senyawa | AUC100% | Senyawa Hit           | Fit Score |
|--------------|---------|-----------------------|-----------|
| Model 1      | 0.90    | 188323 (Cirsimaritin) | 64.36     |
| Model 2      | 0.90    | 188323 (Cirsimaritin) | 64.36     |
| Model 3      | 0.88    | 188323 (Cirsimaritin) | 64.36     |
| Model 4      | 0.88    | 188323 (Cirsimaritin) | 63.12     |
| Model 5      | 0.88    | 188323 (Cirsimaritin) | 63.12     |
| Model 6      | 0.96    | 162464 (Cirsilineol)  | 63.41     |
| Model 7      | 0.99    | 3314 (Eugenol)        | 55.55     |
| Model 8      | 1.00    | 188323 (Cirsimaritin) | 61.19     |
| Model 9      | 0.90    | 188323 (Cirsimaritin) | 70.19     |
| Model 10     | 0.97    | 3314 (Eugenol)        | 53.80     |
| Semua Model  | 0,99    | 3314 (Eugenol)        | 64.36     |

**Tabel 4.** Hasil Validasi *Molecular Docking*

| Rank | Subrank | Run | Binding Energy<br>(kcal/mol) | Validasi         |                    |
|------|---------|-----|------------------------------|------------------|--------------------|
|      |         |     |                              | Cluster RMSD (Å) | Reference RMSD (Å) |
| 1    | 1       | 160 | -13.92                       | 0.00             | 0.80               |
| 1    | 2       | 29  | -13.92                       | 0.25             | 0.88               |
| 1    | 3       | 300 | -13.91                       | 0.21             | 0.87               |
| 1    | 4       | 455 | -13.91                       | 0.13             | 0.84               |
| 1    | 5       | 323 | -13.90                       | 0.12             | 0.83               |

#### 4. Pembahasan

Parameter fisikokimia dari Lipinski bertujuan untuk memprediksi permeabilitas obat untuk berdifusi pasif terhadap lipid *bilayer* pada tubuh target.<sup>15</sup> Persyaratan Lipinski's Rule of Five meliputi berat molekul harus lebih besar dari 500, jumlah akseptor ikatan hidrogen lebih dari 10, jumlah donor ikatan hidrogen lebih dari 5, dan nilai Log P harus lebih dari 5.<sup>16</sup> Berdasarkan hasil pengujian, sepuluh senyawa uji telah memenuhi parameter Lipinski's Rule of Five seperti yang tertera pada Tabel 1. Hal ini menunjukkan bahwa semua senyawa uji dapat dibuat dalam bentuk sediaan oral. Prediksi ADMEToks dapat memberikan gambaran mengenai bioavailabilitas obat secara oral, permease sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas sebagai karakteristik farmakokinetik serta farmakodinamik

suatu molekul obat.<sup>17</sup> Dari sepuluh senyawa uji, terdapat sembilan senyawa yang memiliki kemampuan baik dalam absorpsinya di dalam usus, yaitu apigenin, luteolin, eugenol, cirsimaritin, cirsilineol, carvacrol, spathulenol, asam ursolat, dan linalool. Hal ini ditunjukkan dengan nilai HIA yang berada pada kisaran 70-100%. Sedangkan senyawa asam rosmarinat hanya memiliki nilai HIA 62,487% yang menggambarkan kemampuan absorpsi dalam ususnya cukup baik.

Dari hasil analisis nilai *Plasma Protein Binding* (PPB) sepuluh senyawa uji, terdapat 6 senyawa uji yang memiliki ikatan plasma protein yang kuat, karena nilai PPB senyawa uji tersebut >90%. Senyawa-senyawa tersebut berupa apigenin, luteolin, eugenol, carvacrol, asam ursolat, dan linalool. Nilai PPB menunjukkan

**Tabel 5.** Hasil *Molecular Docking* Senyawa Uji

| Senyawa        | Binding Energy<br>(kcal/mol) | Ki        | Interaksi dengan Asam Amino                                                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | Autodock 4                   |           | Ikatan Hidrogen                                                                                                  | Ikatan Van der Waals | Lain-lain                                                                                                                                                                                                                              |
| 5-OH-Tamoxifen | -13.92                       | 62.48 pM  | Konvensional:<br>HIS A: 524<br>GLY A: 521<br>GLU A: 353                                                          | THR A: 347           | Alkil/Pi-Alkil:<br>TRP A: 383<br>LEU A: 354<br>ALA A: 350<br>LEU A: 525<br>ILE A: 424<br>LEU A: 387<br>LEU A: 391<br><br>Pi-Sulfur:<br>MET A: 343<br>MET A: 421<br>PHE A: 404<br><br>Amida-Pi-Stacked/Pi-<br>Pi T Shaped<br>LEU A: 346 |
| Apigenin       | -8.26                        | 886.26 nM | Karbon:<br>MET A: 388<br><br>Konvensional:<br>LEU A: 387<br>ARG A: 389<br>GLU A: 353<br>GLY A: 351<br>HIS A: 254 | -                    | Pi-Alkil:<br>ALA A: 350<br>LEU A: 391<br>LEU A: 384<br>LEU A: 525<br>ILE A: 424                                                                                                                                                        |

|              |       |           |                                                                                      |   |                                                                                                                                                                 |
|--------------|-------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Luteolin     | -6.03 | 37.99 µM  | Konvensional:<br>GLY: 351<br>HIS: 524<br>LEU A: 346                                  | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>ILE: 424<br>ALA: 350<br>LEU A: 384<br>LEU A: 525<br>LEU A: 387<br><br>Pi-Pi T-shaped:<br>PHE A: 404                                          |
| Eugenol      | -8.14 | 5.67 µM   | Karbon:<br>LEU A: 346<br><br>Konvensional:<br>GLU A: 353                             | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>LEU A: 349<br>LEU A: 387<br>LEU A: 428<br>LEU A: 391<br>PHE A: 425<br>PHE A: 404                                                             |
| Cirsimaritin | -8.19 | 9.29 µM   | Karbon:<br>PHE A: 404<br><br>Konvensional:<br>GLY A: 521<br>HIS A: 524<br>GLU A: 353 | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>LEU A: 349<br>LEU A: 387<br>ILE A: 424<br><br>Pi-Sigma:<br>LEU A: 525<br>ALA A: 350<br><br>Unfavorable Aksep-<br>tor-Akseptor:<br>LEU A: 346 |
| Cirsilineol  | -5.20 | 191.52 µM | Karbon:<br>PHE: 404<br><br>Konvensional:<br>GLU A: 353<br>GLY: 521<br>HIS: 524       | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>LEU A: 525<br>LEU A: 349<br>LEU A: 384<br>ILE A: 424<br>LEU A: 387<br>ALA A: 350<br><br>Unfavorable Aksep-<br>tor-Akseptor:<br>LEU A: 346    |
| Carvacrol    | -5.42 | 105.83 µM | Konvensional:<br>ARG A: 394<br>GLU A: 353                                            | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>MET A: 388<br>LEU A: 391<br>LEU A: 387<br>LEU A: 384<br>PHE A: 404<br>LEU A: 349                                                             |
| Spathulenol  | -7.78 | 1.98 µM   | Konvensional:<br>GLU A: 353                                                          | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>LEU A: 349<br>ALA A: 350<br>LEU A: 346<br>LEU A: 391<br>PHE A: 404<br>LEU A: 384<br>MET A: 388<br>LEU A: 387<br>LEU A: 428                   |
| Asam Ursolat | -8.19 | 62.60 µM  | Konvensional:<br>GLU A: 353<br>ARG A: 394<br>GLY A: 521<br>HIS A: 524                | - | Pi-Alkil:<br>LEU A: 346<br>LEU A: 391<br>LEU A: 387<br>MET A: 388<br>LEU A: 525<br>LEU A: 384<br>ILE A: 424<br>MET A: 528<br>MET A: 421<br>MET A: 343           |

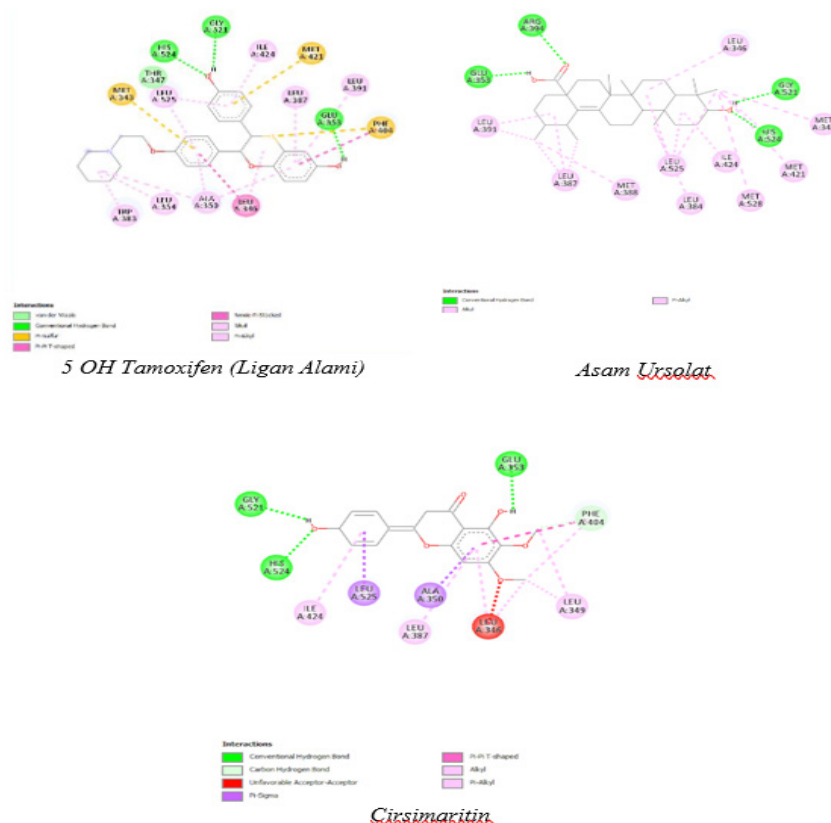
|                 |       |              |                                                                                     |   |                                                                                                                               |
|-----------------|-------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Linalool        | -7.65 | 3.96 $\mu$ M | Konvensional:<br>GLU A: 353                                                         | - | Alkil/Pi-Alkil:<br>LEU A: 428<br>LEU A: 391<br>LEU A: 384<br>LEU A: 387<br>LEU A: 349<br>MET A: 388<br>PHE A: 404<br>ALA: 350 |
| Asam Rosmarinat | -3.75 | 26.66 mM     | Konvensional:<br>LEU A: 346<br>HIS A: 524<br>GLY A: 521<br>ARG A: 394<br>GLU A: 353 | - | Pi-Alkil:<br>LEU A: 391<br><br>Pi-Sigma:<br>LEU A: 387<br><br>Unfavorable Do-<br>nor-Donor:<br>ALAA: 350                      |

kemampuan senyawa untuk berikatan dengan protein dalam darah. Kemampuan ikatan protein plasma yang bernilai besar menunjukkan senyawa obat dapat terdistribusi secara baik di dalam darah.<sup>18</sup>

Nilai *Blood Brain Barrier* (BBB) menunjukkan kemampuan absorpsi suatu senyawa dalam sistem saraf pusat. Senyawa uji yang dapat menembus sawar darah otak yang tinggi terdiri dari eugenol, carvacrol, spathulenol, asam ursolat dan linalool karena memiliki nilai BBB > 2,0. Senyawa uji yang memiliki kemampuan menembus sawar darah otak

yang sedang adalah apigenin, luteolin, dan asam rosmarinat karena memiliki nilai BBB pada rentang 0,1 - 2,0. Sedangkan, senyawa uji yang memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang paling rendah adalah cirsimaritin dan cirsilineol.

Parameter yang digunakan dalam prediksi toksisitas adalah mutagenisitas dan karsinogenisitas. Dari hasil prediksi parameter mutagenisitas menunjukkan bahwa senyawa bersifat non mutagen adalah asam ursolat. Sedangkan untuk parameter toksisitas, linalool dan carvacrol menunjukkan hasil sebagai senyawa yang



**Gambar 1.** Visualisasi Interaksi Ligan Alami serta Dua Senyawa Aktif Terbaik dengan Reseptor ESR $\alpha$

tidak bersifat karsinogenik.

Tujuan dilakukan pemodelan farmakofor adalah untuk memperoleh senyawa bahan alam yang memiliki gugus kromofor penting dalam aktivitas farmakologis.<sup>19</sup> Selain itu, pemodelan farmakofor juga dapat menunjukkan apakah suatu senyawa uji memiliki kesamaan dengan ligan alami atau tidak.<sup>20</sup> Validasi farmakofor dilakukan untuk memastikan bahwa model tersebut dapat membedakan antara senyawa yang aktif dan tidak aktif.<sup>21</sup> Parameter penilaiannya dilihat dari nilai AUC kurva ROC. Model farmakofor yang dapat membedakan senyawa aktif dan tidak aktif adalah model yang memiliki nilai AUC kurva ROC > 0,7. Dari hasil analisis didapatkan senyawa yang memiliki nilai AUC terbaik adalah senyawa cirsimaritin dengan nilai AUC sebesar 1.00. Hal ini menunjukkan bahwa cirsimaritin mampu mengidentifikasi senyawa aktif dan decoy dengan baik.<sup>22</sup>

Nilai farmakofor *fit score* menunjukkan keaktifan fitur senyawa terhadap reseptor.<sup>23</sup> Suatu senyawa dikatakan aktif terhadap reseptornya apabila memiliki nilai farmakofor *fit score* > 50%.<sup>19</sup> Selain itu, nilai tinggi pada farmakofor *fit score* dari suatu senyawa menunjukkan model farmakofor yang paling baik dan akan memberikan molekul hit dengan sifat yang sangat aktif.<sup>23</sup> Dari hasil pengujian didapatkan nilai farmakofor dengan *fit score* yang baik, yaitu sebesar 70.<sup>19</sup> pada senyawa cirsimaritin (Tabel 3).

Penambatan molekul merupakan metode *in silico* yang digunakan untuk menganalisis interaksi antara dua molekul, di mana salah satu molekul bertindak sebagai ligan dan molekul lain bertindak sebagai protein. Metode ini bertujuan untuk meniru interaksi dari suatu molekul ligan terhadap protein yang menjadi targetnya melalui simulasi model menggunakan komputer.<sup>24</sup>

Sebelum penambatan molekul dilakukan, validasi penambatan molekul dilakukan terlebih dahulu melalui proses *re-docking* terhadap senyawa 5-OH-Tamoxifen sebagai ligan alami. Hasil *re-docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD  $\leq 2\text{\AA}$ .<sup>25</sup> Berdasarkan hasil proses validasi seperti yang tertera pada Tabel 4, nilai RMSD yang diperoleh yaitu 0,80. Nilai ini menunjukkan bahwa parameter validasi penambatan molekul telah terpenuhi. Di sisi lain, *grid box* juga menjadi parameter yang perlu diperhatikan karena dapat menunjukkan konformasi energi ligan terendah.<sup>26</sup>

Pada umumnya, pengamatan hasil penambatan molekul dilakukan melalui analisis terhadap dua parameter, yaitu skor penambatan molekul dan interaksi residu asam amino. Skor penambatan molekul memiliki keterkaitan dengan afinitas ligan terhadap reseptor. Di sisi lain, interaksi residu asam

amino dapat menjadi gambaran apakah interaksi yang dihasilkan menimbulkan aktivitas atau tidak jika dibandingkan dengan ligan referensi.<sup>27,28</sup>

Dari hasil data penambatan molekul (Tabel 5), dilakukan analisis melalui perbandingan skor penambatan molekul serta interaksi antara ligan dengan reseptor. Apabila dilihat dari nilai energi ikatannya, apigenin memiliki energi ikatan paling rendah, yaitu -8.26 kcal/mol. Senyawa dengan nilai energi ikatan terendah berikutnya ialah cirsimaritin dan asam ursolat yang keduanya memiliki nilai energi ikatan sebesar -8.<sup>19</sup> kcal/mol. Semakin rendah nilai *binding energy* maka semakin stabil interaksi antara ligan dengan reseptor sehingga afinitasnya akan semakin kuat.<sup>29</sup> Selain itu, analisis juga dilakukan terhadap nilai konstanta inhibisi masing-masing senyawa uji. Hasil menunjukkan bahwa konstanta inhibisi terendah terdapat pada senyawa apigenin dengan nilai 886.26 nM yang diikuti oleh senyawa cirsimaritin dengan nilai 9.29  $\mu\text{M}$ . Konstanta Inhibisi menunjukkan kekuatan suatu senyawa dalam melakukan penghambatan terhadap reseptornya. Semakin kecil konstanta inhibisi menggambarkan semakin besarnya kekuatan hambat yang dimiliki suatu senyawa.<sup>30</sup>

Selain pengujian dengan skor penambatan molekul, dilakukan juga analisis terhadap interaksi residu asam amino dengan hasil yang tertera pada Tabel 5. Visualisasi antara ligan dan reseptor estrogen- $\alpha$  dapat dilihat pada Gambar 1. Berdasarkan interaksi ligan-reseptor, asam ursolat memiliki kemiripan paling banyak dengan ligan alami yang ditunjukkan dengan interaksi ikatan hidrogen GLU A: 353; GLY A: 521; HIS A: 524 serta ikatan lain berupa LEU A: 391; LEU A: 387; LEU A: 525; dan ILE A: 424. Diikuti dengan cirsimaritin dengan interaksi ikatan hidrogen GLY A: 521; HIS A: 524; GLU A: 353 serta ikatan alkil berupa LEU A: 387 dan ILE A: 424.

Berdasarkan hasil docking yang dilakukan, didapatkan bahwa daun kemangi memiliki aktivitas antikanker payudara dengan menginhibisi protein ESR $\alpha$  yang dapat dilihat pada tabel gambar interaksi ligan senyawa aktif dengan protein reseptornya. Dinilai secara keseluruhan, senyawa yang dipilih sebagai *lead compound* adalah cirsimaritin karena memiliki *binding energy* paling rendah setelah apigenin dan memiliki kemiripan interaksi ligan-reseptor yang paling banyak setelah asam ursolat. Selain itu, cirsimaritin merupakan senyawa dengan nilai AUC dan farmakofor *fit score* tertinggi.

## 5. Simpulan

Hasil uji menunjukkan bahwa senyawa cirsimaritin memiliki afinitas ikatan yang baik dengan reseptor

ER $\alpha$  dengan nilai ikatan -8.19 kcal/mol dan memiliki aktivitas hambatan dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 9.29  $\mu$ M. Selain itu, cirsimaritin juga menunjukkan nilai AUC dan farmakofor *fit score* yang tinggi, dapat berinteraksi dengan reseptor ER $\alpha$ , serta memiliki profil farmakokinetika yang baik. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa cirsimaritin yang terkandung dalam daun kemangi (*Ocimum basilicum* folium) memiliki potensi sebagai agen antikanker payudara dengan menghambat ESR $\alpha$  dan dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan oral karena memenuhi aturan Lipinski's Rule of Five. Meskipun demikian, hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa cirsimaritin memiliki potensi mutagenik dan karsinogenik sehingga perlu dilakukan modifikasi lanjutan untuk mengeliminasi sifat mutagen dan karsinogen cirsimaritin.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun

### Daftar Pustaka

1. The Global Cancer Observatory. [diunduh 29 Februari 2024]. Tersedia dari: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.
2. Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(121):1-30.
3. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-level meta-analysis of Randomised Trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
4. Archer DF. The gynecologic effects of lasofoxifene, an estrogen agonist/antagonist, in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(1):6-7.
5. Liu Y, Ma H, Yao J. ER $\alpha$ , A Key Target for Cancer Therapy: A Review. *OncoTargets and therapy*. 2020;13:2183-2191.
6. Williams C, Lin CY. Estrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedicalscience*. 2013;7(370):1-12.
7. Pradipta IS, Aprilio K, Febriyanti RM, Ningsih YF, Pratama MAA, Indradi RB, Gatera VA, Alfian SD, Iskandarsyah A, Abdulah R. Traditional medicine users in a treated chronic disease population: a cross-sectional study in Indonesia. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(120):1-9.
8. Hamiyati H, Laratmase AJ. Pengembangan Pengetahuan Tanaman Obat Herbal dengan Perilaku Bertanggung Jawab Mahasiswa Terhadap Lingkungan. *Jurnal Green Growth dan Manajemen Lingkungan*. 2021;10(2):59-64.
9. Larasati DA, Apriliana E. Efek Potensial Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) sebagai Pemanfaatan Hand Sanitizer. *Majority*. 2016;5(5):124-129.
10. Putri GS, Romdhoni MF, Bahar Y. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) Terhadap Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Galur Wistar Jantan (*Rattus norvegicus* Strain Wistar) yang Diinduksi Monosodium Glutamate (MSG). *Herb-Medicine Journal: Terbitan Berkala Ilmiah Herbal, Kedokteran dan Kesehatan*. 2019;2(1):36-42.
11. Sumayyah S, Salsabila N. Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*. 2017;2(5):1-4.
12. Ismiyati N, Nurhaeni F. Efek Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Sebagai Agen Kemopreventif Pada Sel Kanker Leher Rahim Hela Melalui Aktivitas Sitotoksik dan Induksi Apoptosis. *Media Farmasi*. 2016;13(1):35-48.
13. Bhura N, Gupta J, Gupta P. Molecular Docking Studies of Phytochemicals of Basil Against Sirt2 as an Anti-Breast Cancer. *Supplement*. 2019;2(19):2185-2190.
14. Effendi N, Saputri NA, Purnomo H Aminah A. In Silico ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen Sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*. 2023;19(1):9-19.
15. Riyaldi MR, Fatiya NU, Dipadharma RHF, Kusnadi IF, Hidayat S, Suhandi C, et al. Studi In-Silico Senyawa Pada Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Sebagai Inhibitor Neuraminidase Pada Influenza. *Farmaka*. 2022;20(3):1-11.
16. Ivanović V, Rančić M, Arsić B, Pavlović A. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*. 2020;3(1):171-177.
17. Nusantara YR, Fadlan A. 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 Kimindo*. 2020;5(2):114-126.
18. Arba M, Arfan A, Trisnawati A, Kurniawati D. Pemodelan Farmakofor untuk Identifikasi Inhibitor Heat Shock Proteins90 (HSP-90). *Jurnal Farmasi Galenika*. 2020;6(2):229-236.
19. Susanti NMP, Laksmiani NPL, Dewi PPP, Dewi PYC. Molecular Docking Terpinen-4-ol pada Protein IKK sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2019;8(1):44-49.
20. Sangade F, Uneputti JP. Identifikasi Senyawa Bahan Alam Sebagai Inhibitor Tirosin Kinase EGFR: Skrining In Silico Berbasis Farmakofor Dan Molekular Docking. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2021;8(1):1-6.
21. Muttaqin FZ, Ismail H, Hubbi NM. Studi molecular docking, molecular dynamic, dan prediksi toksisitas senyawa turunan alkaloid naftiridin sebagai inhibitor protein kasein kinase 2- $\alpha$  pada kanker leukemia. *J of Pharmacoscript*. 2019;2(2):131-151.
22. Muchtaridi M, Syahidah H, Subarnas A, Yusuf M, Bryant S, Langer T. Molecular docking and 3D pharmacophore modeling to study the interactions of chalcone derivatives with estrogen receptor alpha. *Pharmaceutics*. 2017;10(4):81.
23. Chandrasekaran B, Agrawal N, Kaushik S. Pharmacophore Development. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. 2019;2:677-687.
24. Pitaloka AD, Nurhijriah CY, Kalina, Musyaffa HA, Azzahra

- AM. 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*. 2023; 3(2):83-95.
25. Pratama AB, Herowati R, Ansory HM. Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmasetik*. 2021; 17(2):233-242.
26. Sari IW, Junaidin J, Pratiwi D. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase Sebagai Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. 2020;7(2):54-60.
27. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure based drug design strategies. *Molecules*. 2015;20(7):13384–13421.
28. Pantsar T, Poso A. Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*. 2018;23(8):1899-1910.
29. Novi TW, Prabowo WC, Prasetya F. Kajian In Silico Senyawa Turunan Pirazolina terhadap Bakteri *Eschericia coli*. *Proc. Mul. Pharm. Conf*. 2021;199-203.
30. Umamaheswari M, Madeswaran A, Asokkumar K. Virtual Screening Analysis and In-vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 2013;12(3):317–323.