



## Studi Penambatan Molekul Peptida Bioaktif Kacang Kedelai (*Glycine max*) Hasil Hidrolisis *In Silico* Terhadap Reseptor hER- $\alpha$ (3ERT)

Dhea Ameliana Fitri, Sandra Hermanto\*, Yulyani Nur Azizah

Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah, Tangerang Selatan, 15412

\*Alamat email penulis koresponden: [hermantokimia@uinjkt.ac.id](mailto:hermantokimia@uinjkt.ac.id)

### Abstrak

Kanker payudara adalah penyakit yang umumnya lebih sering diderita oleh wanita yang ditandai dengan tumbuhnya sel abnormal pada lobula payudara serta dapat bermetastasis ke organ tubuh yang lain. Peptida glisinin dan  $\beta$ -conglisinin hasil hidrolisis dari kacang kedelai terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakterisasi dan potensi fragmen peptida glisinin dan  $\beta$ -conglisinin serta afinitas penghambatannya terhadap reseptor protein hER- $\alpha$  (PDB ID: 3ERT) yang merupakan protein target proliferasi sel kanker payudara secara *in silico*. Metode penelitian meliputi preparasi ligan (fragmen glisinin dan  $\beta$ -conglisinin), *virtual screening* ACP 2.0 serta validasi *docking* dengan *Autodock* dilakukan untuk mengamati nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) pada hasil penambatan ligan alami. Penambatan peptida bioaktif hasil hidrolisis glisinin dan  $\beta$ -conglisinin teroptimasi dengan protein hER- $\alpha$  mengacu pada parameter ikatan yang terjadi dan visualisasi terhadap protein target. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fragmen peptida glisinin MIYPG memiliki kemampuan sebagai antikanker payudara dengan nilai  $\Delta$ Gibbs -9,35 kkal/mol, masih rendah dibandingkan dengan kontrol positif yaitu tamoksifen dengan  $\Delta$ Gibbs -11,21 kkal/mol. Interaksi fragmen peptida glisinin MIYPG dengan reseptor hER- $\alpha$  distabilkan melalui ikatan hidrogen gugus OH dari ligan dengan residu asam amino Phe 404 (2,24 Å) yang bekerja dengan cara antagonis terhadap estrogen (*native ligand*).

**Kata kunci:** hER- $\alpha$ , *in silico*, kacang kedelai, penambatan molekul, peptida bioaktif.

### PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif dengan urutan angka kematian di Indonesia ataupun dunia menempati nomor dua setelah penyakit jantung (Kemenkes RI, 2013). Menurut data statistik dari Globocan (2020), menyatakan bahwa kanker payudara merupakan kanker paling banyak yang diderita oleh wanita yakni sebesar 48 per 100 ribu wanita dengan jumlah kasus 65.858 (30%). Kanker diakibatkan oleh terbentuknya sel-sel abnormal, dimana sel abnormal ini mampu menyerang dan menyebar ke organ di dalam tubuh, prosesnya disebut sebagai metastasi (Saraswati, 2009). Salah satu sebab timbulnya penyakit kanker payudara adalah tingginya hormon estrogen yang terbentuk di jaringan lemak adiposa payudara (Miller, 2006).

Wanita yang mengalami obesitas memiliki resiko mengidap kanker payudara lebih tinggi dikarenakan berlebihnya jaringan lemak di dalam tubuh (Diorio *et al.* 2012). Tingginya hormon estrogen di jaringan payudara dapat berikatan dengan reseptor hER- $\alpha$  dan menyebabkan proliferasi sel kanker (Chlebowski *et al.* 2003). Reseptor hER- $\alpha$  lebih banyak diproduksi di jaringan payudara serta dapat mengikat lebih kuat hormon estrogen

(Paterni *et al.*, 2014). Estrogen yang berikatan kompleks dengan hER-  $\alpha$  terletak pada sitosol yang selanjutnya bergerak ke inti sel (Campbell & Reece, 2008).

Ikatan kompleks antara estrogen dan hER-  $\alpha$  selanjutnya berikatan dengan estrogen respon element (ERE) yang berada di dekat gen yang akan dikontrol transkripsinya. Kompleks tersebut dapat mengaktifkan protein co-aktivator SRC-3 yang menyebabkan terjadinya replikasi sel kanker sehingga proliferasinya tidak dapat terkontrol dengan baik (Osborne *et al.* 2003). Pengobatan kanker umumnya dilakukan tindakan seperti kemoterapi, operasi dan radioterapi yang tidak dapat dipungkiri bahwa pengobatan tersebut mempunyai efek samping dan biaya yang sangat besar (Arifianti *et al.* 2014).

Tamoxifen merupakan salah satu agen kemoterapi pada kanker payudara yang bekerja dengan cara menghambat aksi estrogen. Modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang terkandung dalam tamoxifen berfungsi sebagai pengikat reseptor estrogen alfa, sehingga ikatan antara reseptor estrogen dengan estrogen alfa tidak terjadi (Cirillo *et al.* 2013). Penggunaan tamoxifen selain bermanfaat dalam mencegah serta menurunkan kanker payudara memiliki efek samping bagi tubuh, yaitu artralgia (45,07%), sakit kepala (43,66%), dan kram (39,44%) (Rangel *et al.* 2019). Oleh karena itu, pengobatan alternatif yang spesifik serta memiliki selektifitas tinggi diperlukan untuk menghindari efek samping dari pengobatan tersebut dengan biaya yang murah dan aman dipergunakan.

Kacang kedelai merupakan salah satu obat alternatif yang diketahui memiliki manfaat dan aktivitas farmakologi sebagai senyawa antikanker, penyakit jantung, gagal ginjal dan gangguan kognitif (Kurosu, 2011). Menurut Messina (2016), mengkonsumsi produk yang berasal dari kacang kedelai juga dapat menurunkan terjadinya kanker payudara. Kandungan yang berkhasiat sebagai antikanker di dalam kacang kedelai yaitu isoflavon (genistein, glycitein dan daidzein) dan lunasin (Wang *et al.* 2008 dan Kurosu, 2011). Selain itu, protein terbesar yang terdapat di dalam kacang kedelai adalah glisinin (globulin 11S) dan  $\beta$ -conglisinin (globulin 7S) dengan jumlah total protein sebesar 70% (Thanh & Shibasaki, 1976).

Kedelai termasuk ke dalam sumber protein nabati dengan kandungan asam amino yang tinggi dan memiliki harga yang lebih murah dibandingkan dengan protein hewani (Dong & Qin, 2011). Rusdi dan Kusmardi (2020) telah melakukan penelitian secara *in silico* dan *in vitro* bahwa peptida lunasin memiliki aktivitas penghambatan terbaik pada estrogen-  $\alpha$ , dan memiliki sifat sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai CC50 103  $\mu\text{g/mL}$ . Penelitian ET-Lun yang dilakukan oleh Rusdi *et al.* (2021) secara *in vivo* menunjukkan bahwa tikus yang diberikan ET-Lun 1 minggu sebelum, selama, dan setelah induksi DMBA selama 24 minggu mampu menurunkan pertumbuhan tumor sebesar 80%.

Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2008) menyatakan bahwa nilai rerata IC<sub>50</sub> hidrolisat pepsin dan pankreatin  $\beta$ -conglisinin (4,2 mg/mL) lebih rendah dibanding glisinin (5,6 mg/mL) dan menunjukkan peptida  $\beta$ -conglisinin dari kacang kedelai lebih aktif terhadap sel leukimia L1210 dari pada glisinin. Peptida kedelai berkecambah yang berasal dari pemecahan gastrointestinal secara *in vitro* dapat menghambat proliferasi dan peradangan sel kanker usus besar manusia, fraksi yang paling kuat terutama terdiri dari fragmen  $\beta$ -conglisinin dan glisinin yang kaya akan glutamin (González *et al.* 2018). Penelitian *in silico* serta *in vitro* yang dilakukan oleh Gomez *et al.* (2019) menyatakan bahwa hasil analisis *in vitro* mengenai peptida bioaktif tiram potugis sebagai penghambat ACE sesuai dengan prediksi *in silico*.

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian mengenai eksplorasi peptida bioaktif hidrolisat glisinin dan  $\beta$ -conglisinin dari kacang kedelai sebagai antikanker payudara. Pengujian potensi fragmen peptida dilakukan secara *in silico* terhadap reseptor hER- $\alpha$  (dengan kode 3ERT yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/structure/3ERT>) yang berikatan dengan kontrol positif yaitu Tamoxifen. Peptida bioaktif dari hidrolisat glisinin dan  $\beta$ -conglisinin yang terkandung dalam kacang kedelai diharapkan mampu berikatan secara spesifik dengan reseptor hER- $\alpha$ .

Metode *in silico* dipilih karena metode penelitian tersebut menggunakan teknologi komputasi serta database untuk pengembangan obat antikanker. Metode *in silico* memberikan informasi awal agar pengembangan obat kanker tidak bersifat trial and error (Pratama *et al.* 2019). Selain itu, metode *in silico* dapat memprediksi sekumpulan besar senyawa berdasarkan strukturnya dengan cepat sebelum senyawa tersebut disintesis (Vogel *et al.* 2013).

Protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin dihidrolisis dengan enzim papain yang secara spesifik mampu memotong di daerah hidrofobik dekat arginin atau lisin (Hidrofobik adalah asam amino Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, atau Tyr) melalui BIOPEP-UWM, kemudian hasil hidrolisis dilakukan *virtual screening* menggunakan AntiCP 2.0, fragmen peptida yang memiliki sifat antikanker ditambatkan terhadap hER- $\alpha$  dengan menggunakan Autodock Tools. Energi bebas dan nilai KI (konstanta inhibitor) diketahui dari hasil simulasi docking (penambatan) menunjukkan afinitas antara ligan uji dengan protein, kestabilan ikatan yang terbentuk terlihat dari semakin kecil nilai yang diperoleh (Laksmiani *et al.* 2016). Visualisasi hasil *docking* ditentukan stabilitas ikatannya berdasarkan parameter interaksi intermolekuler yang terjadi diantara ligan dengan reseptor. Hasil pengujian secara *in silico* ini diharapkan akan memberikan gambaran tentang potensi hidrolisat kacang kedelai sebagai kandidat peptida bioaktif antikanker payudara dengan menggunakan pendekatan molecular docking.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan beberapa perangkat elektronik berupa seperangkat notebook acer dengan sistem operasi Windows 7 RAM 2 GB dan processor Intel Core i3- 2328M. Browser yang digunakan adalah Mozilla Firefox. *Software offline* yang digunakan diantaranya Biovia Discovery Studio 2016, Chemdraw Ultra 8.0, Marvin Sketch, Molegro Molecular Viewer, Autodock Tools. *Software online* yang digunakan diantaranya BIOPEP-UWM, RCSB PDB, PDBsum, UniprotKB, Pre-ADMET, dan AntiCP 2.0.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam studi *in silico* diantaranya adalah struktur 3D hER- $\alpha$  (Estrogen Alfa) (PDB ID: 3ERT) diperoleh dari situs *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) the *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org>), selain itu *Tamoxifen* (obat antikanker) diperoleh dari hasil pemisahan reseptor hER- $\alpha$  yang diperoleh dari situs PDB serta sekuen protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin kacang kedelai yang didapatkan dari pustaka data *Universal Protein Knowledgebase* (UniProtKB) (<https://www.uniprot.org>).

## Metode

Preparasi struktur reseptor *hER- $\alpha$*  (3ERT) dilakukan dengan melakukan pengunduhan struktur 3D melalui RCSB (PDB) selanjutnya dilakukan pemisahan dan minimisasi melalui *software* Molegro Molecular Viewer lalu disimpan dalam format (.pdb). kemudian hidrolisis protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin kacang kedelai dengan enzim papain dilakukan secara online melalui BIOPEP-UWM. Hasil hidrolisis tersebut dilakukan *screening* AntiCP 2.0 untuk memprediksi peptida antikanker. Preparasi ligan dan reseptor selanjutnya dapat dilakukan dalam *software* Autodock Tools, sedangkan visualisasinya dapat dilihat melalui Biovia Discovery Studio. Ligan yang memiliki potensi sebagai antikanker dilihat sifat fisikokimianya melalui Pre-ADMET (nilai Caco-2, HIA, dan PPB)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan reseptor estrogen alfa (*hER- $\alpha$* ) yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB) melalui website (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode PDB ID: 3ERT, lalu disimpan dalam format file (.pdb). Format (.pdb) merupakan file yang memberikan informasi mengenai gambar struktur tiga dimensi suatu molekul protein dan asam nukleat hasil dari penentuan eksperimental (spektroskopi NMR dan kristalografi) yang termasuk posisi koordinat atom dalam protein maupun asam nukleat (Sukmawati, 2015). Reseptor *hER- $\alpha$*  (3ERT) merupakan hal utama yang dibutuhkan untuk melakukan proses penambatan molekul sebagai tempat terjadinya interaksi intermolekuler. Reseptor 3ERT membentuk kompleks dengan molekul air dan ligan alami seperti 4-hidroksitamoksifen.

Data sekuens subunit protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin dapat diambil melalui situs web UniProtKB (<https://www.uniprot.org/uniprot/>) dengan memasukkan kode entry yaitu:

**Tabel 1.** Preparasi protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin

Kode	Nama Kode	Nama Protein	Organisme	Panjang Urutan
P04776	GLYG1_SOYBN	Glycinin G1	Kedelai	495AA
P11827	GLCAP_SOYBN	Beta-conglycinin alpha' subunit	Kedelai	621AA

Sumber: <https://www.uniprot.org/uniprotkb?query=Beta-Conglycinin>

Glisinin merupakan sebuah hexamer dengan berat molekul ~320-380 KDa yang terdiri dari polipeptida acidic (A) dengan berat molekul ~33 KDa dan basic (B) dengan berat molekul ~20 KDa yang dihubungkan oleh ikatan disulfida untuk menyusun subunit (Žilić *et al.* 2010). Glisinin terdiri dari lima subunit yaitu G1 (A1aB1b), G2 (A2bB1a), G3 (A1bB2), G4 (A5A4B3), dan G5 (A3B4), sedangkan  $\beta$  conglisinin merupakan sebuah glikoprotein trimetrik dengan berat molekul ~150 KDa yang terdiri dari tiga subunit yaitu ( $\alpha'$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ) dengan berat molekul ~53-76 KDa dan tanpa adanya ikatan disulfida serta metionin (Žilić *et al.* 2010). Kedua protein tersebut yang merupakan penyimpanan utama dalam kacang kedelai memiliki komposisi asam amino, berat molekul, karakteristik permukaan, serta titik isoelektrik yang berbeda (Stanojevic *et al.* 2011).

Tabel 2. Hasil prediksi ACP protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin

Sekuens	Hidrofobisitas	Hidrofatisitas	Hidrofilisitas	Muatan	Berat Molekul
QEIYI	0,03	0,14	-0,54	-1	664,83
MIYPG	0,22	0,62	-1,08	0	579,78
AVPT	0,14	0,93	-0,60	0	386,49
AVSIIDT	0,16	1,43	-0,39	-1	717,91
PMIG	0,27	1,10	-0,78	0	416,59
AIVT	0,34	2,45	-1,05	0	402,54
ANSIY	0,14	0,87	-0,98	0	679,85
ASVSVSF*	0,17	1,51	-0,73	0	695,85
ADYL*	0,02	0,20	-0,40	-1	480,56
IVIL*	0,63	4,25	-1,72	0	456,69

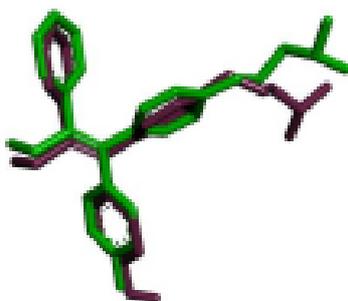
\*)  $\beta$ -conglisinin

Fragmen peptida yang dihasilkan dari pemotongan protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin selanjutnya dilakukan *screening* AntiCP 2.0 melalui website. Web tersebut digunakan untuk memprediksi potensi antikanker dari peptida yang diajukan. Format dalam bentuk FASTA dimasukkan dalam kotak ‘predic’ kemudian server akan memberikan hasil dalam bentuk ‘ACP’ atau ‘non-ACP’ bersama dengan skor prediksi fisikokimia yang dipilih (Agrawal *et al.* 2021). Prediksi dan sifat peptida antikanker (Tabel 2) sebagian besar memiliki muatan positif atau nol. Hal ini menunjukkan bahwa mereka terlibat dengan sel kanker bermuatan negatif untuk membunuh mereka melalui kontak membran (Gabernet *et al.* 2016). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh (Li *et al.* 2021) menemukan bahwa peptida bermuatan negatif juga dapat bertindak sebagai obat penstabil dan akumulasi dalam proses antikanker.

Fragmen peptida hasil pemotongan yang berpotensi sebagai antikanker berdasarkan *screening* AntiCP 2.0 selanjutnya dilakukan pemodelan struktur 2D menggunakan software ChemDraw Ultra 8.0 dan struktur 3D menggunakan *software* Marvin Sketch. Optimasi dilakukan pada model struktur 2D dengan cara “Clean Up Structure” agar diperoleh konformasi serta geometri yang stabil untuk perlakuan *docking* dengan makromolekul (Kimberley, 2005). *Clean Up Structure* juga mempengaruhi panjang serta sudut ikatan suatu senyawa (ChemOffice, 2000). Preparasi selanjutnya yaitu pemodelan struktur 3D menggunakan software Marvin Sketch dengan cara menyalin gambar struktur 2D dari ChemDraw, ligan (fragmen peptida) kemudian dilakukan protonasi (penambahan atom H) yang berfungsi sebagai penyesuaian ligan terhadap pH tubuh (pH~7)(Kolina *et al.* 2018). Penambahan atom hidrogen pada proses protonasi menggunakan *software* Marvin Sketch bertujuan untuk menstabilkan ligan dan meningkatkan afinitas pengikatan terhadap protein. Ligan uji yang telah diprotonasi kemudian dilakukan optimasi geometri yang bertujuan untuk memperoleh konformasi molekul yang stabil dengan energi potensial terendah (Kolina *et al.* 2018). Ligan dengan konformasi energi terendah kemudian disimpan dalam format file (.mol) dan (.pdb) agar dapat dibaca oleh program Autodock Tools untuk penambatan molekul serta prediksi ADMET untuk mendapatkan kandidat peptida bioaktif yang sesuai dengan kondisi tubuh manusia yang sebenarnya.

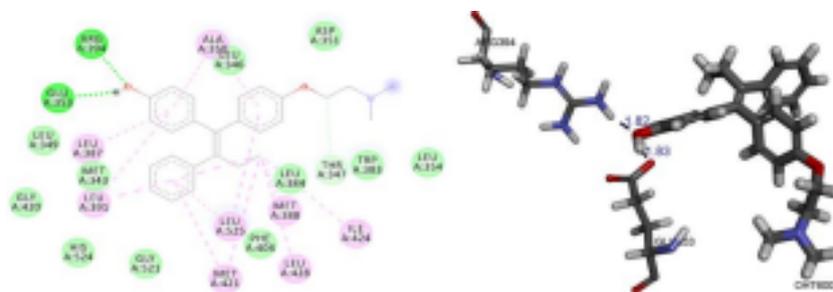
Validasi metode penambatan molekul dilakukan melalui aplikasi AutoDock Tools. Parameter grid box (daerah ikatan) dalam proses penambatan molekul diatur dengan

tujuan memberikan ruang tambat ligan (Puratchikody *et al.* 2016). Skala grid box dalam validasi penambatan kembali molekul 4- Hidroksitamoksifen dengan protein target yaitu sebesar x: 30,010; y: -1,913; z: 24,207 dalam ukuran 40 x 40 x 40 Å dengan jarak antara dua titik kisi penghubungnya sebesar 0,375 Å serta nilai  $\Delta$ Gibbs sebesar -11,21 kkal/mol dan nilai RMSD 1,139 Å. Nilai grid box tersebut ditentukan berdasarkan posisi letak senyawa ligan kontrol positif yang selanjutnya akan digunakan untuk metode *docking* senyawa ligan hasil hidrolisis *in silico* dengan reseptor hER- $\alpha$ . RMSD yang diperoleh dari proses validasi *docking* memenuhi syarat yaitu <2,0 Å. Nilai RMSD adalah representasi nilai prediksi stabilitas protein ketika terjadi perubahan konformasi yang didasari oleh interaksi dan energi antara ligan dan protein target (Kufareva dan Abagyan, 2012).



**Gambar 1** Bentuk *overlay* antara 4-hidroksitamoksifen konformasi awal (hijau) dan setelah simulasi validasi *redocking* (ungu)

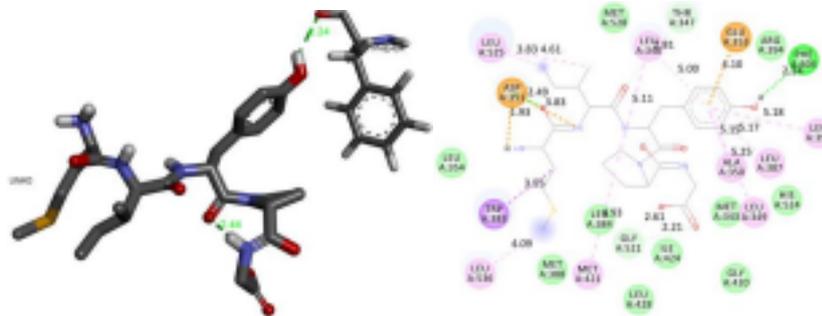
Proses *docking* yang digunakan pada Autodock Tools adalah Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). Algoritma tersebut adalah gabungan antara Local Search dengan Genetic Algorithm. Nilai energi ikatan bebas Gibbs dipengaruhi oleh search run yaitu pengulangan yang terjadi dalam proses penambatan molekul (Samira, 2009). Penelitian ini dilakukan search run sebanyak 100 kali dalam sekali *docking*, yang artinya memperoleh 100 pose pada ligan untuk mendapatkan energi ikatan bebas Gibbs ( $\Delta$ Gibbs) terbaik (Syahputra *et al.* 2014). Interaksi intermolekular yang terjadi antara kontrol positif 4- hidroksitamoxifen dengan hER- $\alpha$  terlihat memiliki 2 ikatan hidrogen yaitu pada residu Arg 394 dan Glu 353 dengan jarak masing-masing 1,82Å dan 1,83Å.



**Gambar 2** Visualisasi interaksi ikatan antara 4-hidroksitamoxifen dengan hER-  $\alpha$  (*Redocking*)

Menurut (Anita *et al.* 2012) ikatan hidrogen yang menentukan kekuatan interaksi ligan terhadap reseptor hER- $\alpha$  adalah ketika berikatan dengan residu asam amino Arg 394, Glu 353, Thr 347, serta Asp 351. Keempat residu tersebut diduga menjadi kunci agar interaksi ligan dengan reseptor menjadi lebih kuat. Analisis awal Tyagi *et al.* (2013) menyatakan bahwa keberadaan asam amino Cys, Lys, Gly, Trp dan Ile yang mendominasi

di berbagai tempat pada peptida berkaitan dengan adanya aktivitas antikanker. Senyawa yang digunakan dapat dijadikan sebagai kandidat obat apabila obat tersebut mampu terserap di dalam usus dan masuk ke sirkulasi darah yang selanjutnya tersebar ke seluruh jaringan tubuh serta harus menembus membran sel untuk mencapai ke reseptor target (Jadhav *et al.* 2015).



**Gambar 3** Visualisasi interaksi ikatan hER-  $\alpha$  dengan ligan uji MIYPG

Menurut (Dermawan *et al.* 2019) ikatan yang dianalisis lebih berfokus pada ikatan hidrogen, karena ikatan hidrogen dengan residu asam amino dapat menentukan sifat suatu ligan yakni bersifat antagonis atau agonis. Terbentuknya ikatan hidrogen pada *hER- $\alpha$*  (PDB ID: 3ERT) terhadap residu asam amino His524 menentukan bahwa suatu ligan bersifat agonis yaitu sifat ligan yang mampu mengaktifkan reseptor ketika berikatan, sedangkan sifat antagonis merupakan sifat yang berikatan dengan reseptor tanpa mengaktifkan reseptor tersebut. Ligan MIYPG dapat dikatakan bersifat antagonis terhadap *hER- $\alpha$* , yang artinya ligan uji dapat menghalangi agonis dengan mencegah agonis agar tidak berikatan dengan reseptor *hER- $\alpha$*  sehingga tidak terbentuk sel kanker payudara.

4-Hidroksitamoxifen sebagai kontrol positif dengan hasil nilai *binding affinity* paling rendah yaitu - 11,21 kkal/mol memiliki 2 ikatan hidrogen karena terbentuk gugus OH pada residu Glu 353 dan gugus OH dan NH<sub>2</sub> pada residu Arg 394. MIYPG sebagai ligan uji memiliki 2 ikatan hidrogen namun nilai *binding affinity* yang diperoleh masih lebih rendah (-9,35 kkal/mol) dari kontrol positif, hal itu dikarenakan hanya memiliki 1 ikatan hidrogen dengan gugus OH yang terbentuk yaitu Phe 404 dengan jarak 2,24 Å. Berdasarkan hal tersebut gugus fungsional juga memiliki peran penting terutama gugus OH agar senyawa mampu berikatan dengan stabil pada targetnya. Analisis selanjutnya adalah melakukan evaluasi pada kandidat obat dengan melihat profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitasnya menggunakan web PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/adme/>) (Kalita *et al.* 2019).

**Tabel 3.** Hasil pre-ADMET tamoksifen dengan fragmen peptide glisnin dan  $\beta$ -conglisinin

Ligan	Caco-2 (nm/sec)	HIA (%)	PPB (%)
4-Hidroksitamoxifen *	23	93	100
MIYPG	20	56	47

\*kontrol positif

Menurut Nursamsiar *et al.* (2016) Caco-2 adalah parameter yang menunjukkan permeabilitas kandidat senyawa obat ke dalam sel Caco-2. Sel Caco- 2 berasal dari

adenokarsinoma kolon manusia mempunyai jalur transport obat melalui jaringan epitel usus untuk penghantaran obat dengan nilai low permeability <4 nm/sec, middle permeability 4-70 nm/sec, dan high permeability >70 nm/sec. Nilai Caco 2 yang dihasilkan pada fragmen peptida glisinin MIYPG berada pada rentang 4-70 nm/sec dengan nilai diantara 20 yang artinya memiliki permeabilitas sedang.

HIA (*Human Intestinal Absorption*) adalah parameter untuk memprediksi suatu obat terabsorpsi ke dalam sistem intestinal manusia dan dapat terdistribusi dengan baik ke sel target. Nilai *low* 0-20% artinya obat tersebut tidak mampu mencapai ke sel target, *medium* 20-70%, serta *high* 70-100% yang artinya obat tersebut mampu mencapai ke sel target dengan baik (Wilson, 2011). Hasil analisis nilai HIA pada fragmen peptida glisinin MIYPG berada pada rentang 20-70% yang artinya memiliki kemampuan absorpsi yang sedang

*Plasma Protein Binding* yaitu parameter untuk memprediksi jumlah obat yang akan berikatan dengan protein plasma. Senyawa obat tidak hanya berpengaruh pada aksinya, tetapi juga pada letak dan kemanjuran obat, dengan nilai *strong* > 90%, dan *weak* < 90% (Firdasari, 2021). Hasil analisis nilai PPB pada fragmen peptida glisinin MIYPG berada di bawah 90% yang menyatakan bahwa ikatan yang terbentuk antara kandidat obat dengan protein plasma terikat lemah. Kontrol positif memiliki hasil pre-ADMET yang lebih tinggi, sehingga mampu berdifusi menembus membran plasma serta berinteraksi dengan protein plasma. Sedangkan, peptida glisinin MIYPG tidak cukup kuat dalam berinteraksi dengan protein plasma dan menembus membran plasma karena berada pada rentang sedang dari hasil pre-ADMET (Nursamsiar *et al.* 2016).

## KESIMPULAN

1. Protein glisinin dan  $\beta$ -conglisinin yang telah dihidrolisis secara *in silico* melalui web server BIOPEP UWM dengan enzim papain menghasilkan 208 fragmen glisinin dan 220 fragmen  $\beta$ -conglisinin. MIYPG memiliki kategori sebagai antikanker berdasarkan hasil *screening* dan *docking*.
2. Fragmen peptida hasil hidrolisis glisinin dan  $\beta$ -conglisinin memiliki afinitas penghambatan yang relatif lebih rendah dibandingkan kontrol positif (tamoxifen) dengan nilai afinitas terbaik dimiliki oleh fragmen peptida glisinin MIYPG yakni dengan -9,35 kkal/mol, sedangkan tamoxifen memiliki  $\Delta$ Gibbs -11,21 kkal/mol.
3. Mekanisme interaksi fragmen peptida glisinin MIYPG dengan reseptor hER- $\alpha$  distabilkan melalui interaksi intermolekuler ikatan hidrogen gugus OH dari ligan dengan residu asam amino Phe 404 (2,24 A) yang bekerja dengan cara antagonis terhadap estrogen (native ligan).

## DAFTAR PUSTAKA

- Accelrys PE. 2005. *Introduction to the Discovery Studio Visualizer*. California: Accelrys Software Inc.
- Agrawal, P., Bhagat, D., Mahalwal, M., Sharma, N. & Raghava, G.P. 2021. AntiCP 2.0: an updated model for predicting anticancer peptides. *Briefings in Bioinformatics*, 22(3): bbaa153.
- Chlebowski, R.T., Hendrix, S.L., Langer, R.D., Stefanick, M.L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R.J., Gilligan, M.A., Cyr, M.G., Thomson, C.A. & Khandekar, J., 2003. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in

- healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 289(24): 3243-3253.
- Cirillo, F., Nassa, G., Tarallo, R., Stellato, C., Filippo, M.R.D., Ambrosino, C., Baumann, M., Nyman, T.A. & Weisz, A., 2013. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator activity in human breast cancer cells: Identification of novel nuclear cofactors of antiestrogen-ER $\alpha$  complexes by interaction proteomics. *Journal of Proteome Research*, 12(1): 421-431.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. 2019. Simulasi Dinamika Molekular Reseptor Estrogen Alfa dengan Andrografolid sebagai Anti Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 6(2): 65-70
- Firdasari, D. 2021. Studi in silico aktivitas senyawa turunan zerumbon hasil substitusi ekso-metilen sebagai kandidat antimalaria [Skripsi]. Makassar: UIN Alauddin Makassar.
- Gomez, H.L.R., Peralta, J.P., Tejano, L.A. & Chang, Y.W., 2019. *In silico* and *in vitro* assessment of Portuguese oyster (*Crassostrea angulata*) proteins as precursor of bioactive peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20): 5191.
- Jadhav, P.B., Yadav, A.R. & Gore, M.G., 2015. Concept of drug likeness in pharmaceutical research. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 6: 142-154.
- Kalita, J., Chetia, D. & Rudrapal, M., 2019. Molecular docking, drug-likeness studies and ADMET prediction of quinoline imines for antimalarial activity. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Design*, 2(1): 1-7.
- Kemendes RI. 2013. Profil Kesehatan Indonesia. Kementerian Kesehatan Indonesia. In pusdatin.kemendes.go.id [diakses tahun 2022].
- Kimberley, R.C. 2005. ChemDraw Ultra 8.0. *American Chemical Society*.127(1):5– 24.
- Kolina, J., Sumiwi, S.A. & Levita, J., 2018. Mode ikatan metabolit sekunder di tanaman akar kuning (*Arcangelisia flava* L.) dengan nitrat oksida sintase. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1): 45-52.
- Kufareva, I. & Abagyan, R., 2012. Methods of protein structure comparison. *Homology Modeling: Methods and Protocols*, pp.231-257.
- Kurosu, M., 2011. Biologically active molecules from soybeans. *Soybean and Health*, pp.207-230.
- Laksmiani, N.L., Paramita, N.L.P.V. & Wirasuta, I.M.A.G., 2016. *In vitro* and *in silico* antioxidant activity of purified fractions from purple sweet potato ethanolic extract. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(8): 177-181.
- Li, N., Duan, Z., Wang, L., Guo, C., Zhang, H., Gu, Z., Gong, Q. and Luo, K., 2021. An amphiphilic PEGylated peptide dendron-gemcitabine prodrug-based nanoagent for cancer therapy. *Macromolecular Rapid Communications*, 42(12): 2100111.
- Messina, M., 2016. Impact of soy foods on the development of breast cancer and the prognosis of breast cancer patients. *Complementary Medicine Research*, 23(2): 75-80.
- Miller, W.R., 2006. Aromatase and the breast: regulation and clinical aspects. *Maturitas*, 54(4): 335-341.
- Wilson, C.G., 2011. The organization of the gut and the oral absorption of drugs: Anatomical, biological and physiological considerations in oral formulation development. In *Controlled Release in Oral Drug Delivery* (pp. 27-48). Boston, MA: Springer US.