



Jurnal Pharmacia Mandala Waluya Vol.2 No.2  
ISSN : 2829-6850  
<https://jurnal-pharmaconmw.com/jpmw/index.php/jpmw>  
DOI : <https://doi.org/10.54883/28296850.v2i2.63>



## Studi In Silico Senyawa $\alpha$ -Mangostin Sebagai Inhibitor Terhadap Reseptor Glikogen Sintase Kinase 3 $\beta$ (Gsk 3 $\beta$ ) Sebagai Alternatif Terapi Kanker Payudara

Dian Rahmaniar Trisnaputri<sup>1</sup>, Rizky Dwi Handayani<sup>2</sup>, Citra Dewi<sup>1</sup>, Dwi Syah Fitra Ramadhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

<sup>2</sup>Poltekkes Kemenkes Makassar

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali yang letaknya pada lapisan lobulus dan saluran duktus. Salah satu penyebab terjadinya kanker payudara karena adanya overekspresi Glikogen Sintase Kinase 3 $\beta$  (GSK 3 $\beta$ ) melalui jalur wnt/ $\beta$ -catenin sehingga  $\beta$ -catenin tidak terfosforilasi menyebabkan terjadinya kanker. Salah satu senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai antikanker payudara yaitu  $\alpha$ -mangostin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat bertindak sebagai inhibitor terhadap reseptor GSK 3 $\beta$  pada kanker payudara. Metode pada penelitian ini adalah *in silico* melalui penambatan molekul (*molecular docking*) pada reseptor GSK 3 $\beta$  (kode PDB: 1Q3D, 1PYX, 4ACC, 3GB2, 4PTE, 1Q5K) dan  $\alpha$ -mangostin dengan menggunakan software *Autodock Tools 4.2* dan *BIOVIA discovery studio 2019*. Hasil penambatan molekul (*molecular docking*) yang diperoleh menunjukkan senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih rendah dari ligan alami (pembanding) pada kode PDB 1Q3D (-8,76 kcal/mol dan 376,96 nM), 4ACC (-7,66 kcal/mol dan 2,44  $\mu$ M) dan 1Q5K (-6,49 kcal/mol dan 17,55  $\mu$ M). Hasil interaksi residu asam amino senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki kesamaan dengan ketiga ligan alami dengan rentang persentase 66-84%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat digunakan sebagai kandidat obat antikanker payudara.

**Kata Kunci:**  $\alpha$ -Mangostin, Kanker Payudara, Reseptor GSK 3 $\beta$ , *In Silico*

## A Study Of In Silico $\alpha$ -Mangostin Compounds As Inhibitors Of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ (GSK 3 $\beta$ ) Receptors As An Alternative To Breast Cancer Therapy

### ABSTRACT

Breast cancer forms from breast cells that grow and expand uncontrollably in the lining of the lobules and ducts. One of the causes of breast cancer is due to overexpression of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK 3 $\beta$ ) through the wnt/ $\beta$ -catenin pathway so that  $\beta$ -catenin is not phosphorylated causing cancer. One of the compounds that have activity as the anticancer breast is  $\alpha$ -mangostin. This study aimed to determine the  $\alpha$ -mangostin compound can act as an inhibitor of the GSK 3 $\beta$  receptor in breast cancer. The method in this study was *in silico* through molecular docking at the GSK 3 $\beta$  receptor (PDB code: 1Q3D, 1PYX, 4ACC, 3GB2, 4PTE, 1Q5K) and  $\alpha$ -mangostin using *Autodock Tools 4.2* software and *BIOVIA discovery studio 2019*. The molecular docking results obtained showed that  $\alpha$ -mangostin compound had a lower bond energy value and inhibition constant than the natural ligand (comparison) in PDB code 1Q3D (-8.76 kcal/mol and 376.96  $\mu$ M), 4ACC (-7.66 kcal/mol and 2.44  $\mu$ M) and 1Q5K (-6.49 kcal/mol and 17.55  $\mu$ M). The interaction results of the amino acid residues of the  $\alpha$ -mangostin compound had similarities with the three natural ligands with a percentage range of 66-84%. This showed that the compound  $\alpha$ -mangostin could be used as a candidate for breast cancer drugs.

**Keywords** :  $\alpha$ -Mangostin, Breast Cancer, GSK 3 $\beta$  Receptor, *In Silico*

### Penulis Korespondensi :

Rizky Dwi Handayani

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains Dan Teknologi,

### Info Artikel :

Submitted : 20 Desember 2022

Revised : 12 Januari 2023

## PENDAHULUAN

Salah satu kanker yang menjadi penyebab kematian di seluruh dunia adalah kanker payudara. Data *American Cancer Society* tahun 2019 lebih dari 42.000 wanita dan 520 pria meninggal akibat kanker payudara (American Cancer Society, 2019). Di Indonesia tahun 2020 terdapat 396.194 kasus kanker dengan angka kematian 145 jiwa/100.000 penderita, dimana kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling banyak diderita yakni sebesar 65.858 kasus (Siegel et al., 2019).

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang melibatkan jaringan atau sel pada lapisan kelenjar susu atau lobulus dan saluran duktus (tabung kecil yang membawa susu). Terapi pada kanker payudara bertujuan untuk mengurangi gejala, meningkatkan kualitas hidup dan untuk memperpanjang kelangsungan hidup (Wells et al., 2015). Pengobatan yang paling sering dilakukan adalah kemoterapi, tetapi memiliki efek samping yang berbahaya, yaitu neuropati, gagal jantung, anemia, trombositopenia, neurotoksisitas dan alopesia (Remesh, 2012).

Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan kemoterapi (obat sintesis) maka perlu dicari alternatif lain dengan efek samping yang lebih minimal yaitu dengan menggunakan bahan alam. Salah satu senyawa yang telah diteliti terkait potensinya sebagai antikanker payudara adalah  $\alpha$ -mangostin. Senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat diperoleh dari genus *garcinia*, dimana spesies dari *garcinia* yang memiliki kandungan  $\alpha$ -mangostin yang paling banyak adalah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Komponen metabolit sekunder pada buah

manggis yang paling besar adalah kulitnya, yakni 70-75%, sedangkan bijinya 15-20% dan daging buahnya 10-15%. Kandungan  $\alpha$ -mangostin tertinggi terdapat pada kulit buah manggis yaitu 107,76 mg/100 g (Iswari, 2011).

Mekanisme  $\alpha$ -mangostin dalam pengobatan kanker payudara melalui beberapa cara, yaitu  $\alpha$ -mangostin dapat menghambat jalur persinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin, menurunkan ekspresi yang berlebihan dari  $\beta$ -catenin dengan menghambat aktivitas transkripsi TCF/LEF yang terbukti secara in vivo (Yoo et al., 2011). Salah satu reseptor yang berperan pada kanker payudara adalah Glikogen Sintase Kinase 3 $\beta$  (GSK 3 $\beta$ ).

Glikogen Sintase Kinase 3 (GSK 3) adalah pengatur banyak jalur metabolisme dan pensinyalan sel. Ada dua bentuk GSK 3 yaitu GSK 3 $\alpha$  dan GSK 3 $\beta$ . Aktivitas GSK 3 $\beta$  melalui jalur Wnt dimana apabila pensinyalan Wnt diaktivasi maka GSK 3 $\beta$  akan mengalami overekspresi sehingga tidak dapat menfosforilasi  $\beta$ -catenin dan  $\beta$ -catenin akan terakumulasi di sitoplasma. Kemudian  $\beta$ -catenin berpindah ke nukleus lalu akan mengaktifkan TCF/LEF yang akan memicu terjadinya proliferasi sel menjadi tidak normal sehingga menyebabkan kanker. Jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin juga berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan berbagai jenis kanker pada manusia, seperti kanker payudara, kanker usus besar dan kanker tiroid (Zhang et al., 2014). Oleh karena itu pada penelitian ini digunakan GSK 3 $\beta$  sebagai target reseptor pada kanker payudara.

Pada penelitian ini menggunakan metode komputasi (*in silico*) yang digunakan untuk memprediksi kemampuan suatu bahan aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencarian obat baru. Metode *in silico* bertujuan untuk mengetahui mekanisme kerja dan pengikatan secara molekuler antara ligan dan reseptor. Salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan adalah penambatan molekul (*molecular docking*) (Wadood et al., 2013).

Senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan menggunakan metode *in silico* sebagai inhibitor terhadap reseptor Glikogen Sintase Kinase  $3\beta$  (GSK  $3\beta$ ) pada kanker payudara belum pernah dilakukan sehingga hal tersebut yang melatarbelakangi peneliti untuk melakukan studi *in silico* untuk mengetahui senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat bertindak sebagai inhibitor terhadap reseptor Glikogen Sintase Kinase  $3\beta$  (GSK  $3\beta$ ) sebagai alternatif terapi kanker payudara melalui penghambatan jalur persinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin serta penurunan ekspresi yang berlebihan dari  $\beta$ -catenin dengan menghambat aktivitas transkripsi TCF/LEF.

## METODE

### A. Alat dan Bahan

#### 1. Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop dengan spesifikasi *system* operasi windows 10 Home dengan processor Intel (R) Core (TM) i3-1005G1 CPU 1.20 GHz, RAM 4 GB, *Autodock Tools* 4.2 dan *BIOVIA Discovery Studio* 2019.

#### 2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur 3D Glikogen Sintase Kinase  $3\beta$  (GSK  $3\beta$ ) yang diunduh dari *Protein Data Bank*

dengan situs <https://www.rcsb.org> yang berformat pdb dan struktur tiga dimensi senyawa  $\alpha$ -mangostin diunduh dari *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

### B. Prosedur Kerja

#### 1. Preparasi Reseptor GSK $3\beta$

Struktur reseptor diunduh melalui *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode 1Q3D resolusi 2,2 Å, 1PYX resolusi 2,4, 1Q41 resolusi 2,1 Å, 1Q3W resolusi 2,3 Å (Bertrand et al., 2003), 3GB2 resolusi 2,40 Å (Saitoh et al., 2009), 4PTE resolusi 2,03 Å, 4PTG resolusi 2,36 Å (Sivaprakasam et al., 2015), 4ACC resolusi 2,21 Å (Berg et al., 2012), 1Q5K resolusi 1,94 (Bhat et al., 2003), 6H0U resolusi 2,3 Å (Redenti et al., 2019). Reseptor GSK  $3\beta$  dipisahkan dari molekul lain yang tidak dibutuhkan seperti air dan ligan alaminya lalu ditambahkan atom hidrogen menggunakan perangkat lunak *BIOVIA Discovery Studio* 2019 kemudian di simpan dalam format pdb. Berkas reseptor dan ligan yang telah disimpan dalam format pdb dibuka kembali dalam perangkat lunak *Autodock Tools* 4.2 untuk disimpan kembali berkas reseptor dan ligan alami dalam format pdabt.

#### 2. Preparasi Senyawa $\alpha$ -Mangostin

Struktur senyawa  $\alpha$ -mangostin diunduh melalui *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) kemudian dilakukan preparasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* 2019 lalu disimpan dalam format pdb. Berkas senyawa  $\alpha$ -mangostin yang telah disimpan dalam format pdb dibuka kembali di *Autodock Tools* 4.2

untuk disimpan kembali dalam format *pdqt*.

### 3. Validasi dan Simulasi

Di *docking* ligan dengan reseptor GSK 3 $\beta$  lalu dilakukan perhitungan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang dinyatakan valid apabila nilai RMSD yang diperoleh  $\leq 2$  Å karena semakin kecil nilai RMSD maka semakin kecil pula kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan reseptor dan dapat dikatakan konformasi ligan hasil *docking* dengan ligan sebelum *docking* memiliki struktur serta atom yang sama dan sejajar. Untuk memperoleh metode yang valid, maka perlu diperhatikan pengaturan pada *grid box* sehingga memungkinkan diperoleh nilai RMSD  $\leq 2$  Å. Setelah itu dilakukan simulasi penambatan molekul ligan dengan reseptor, dimana semua ligan yang digunakan di *docking* dengan cara yang sama dengan metode yang valid kemudian hasil *docking* disimpan dalam format *.pdb*. dengan menggunakan *Autodock Tools 4.2*.

### 4. Analisis Data

Analisis data dilakukan berdasarkan hasil energi ikatan yang dihasilkan dari hasil penambatan molekul (*molecular docking*). Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji dengan reseptor. Semakin negatif nilai energi ikatan, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dan reseptor, setelah itu dilakukan visualisasi interaksi dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2019*.

Pada penelitian ini menggunakan metode penambatan molekul (*molecular docking*) yang bertujuan untuk memprediksi ikatan antara obat atau ligan dengan reseptor target, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu obat serta melihat struktur tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif reseptor (Young, 2009).

Dilakukan validasi metode *docking* pada struktur reseptor Glikogen Sintase Kinase 3 $\beta$  GSK 3 $\beta$  (1Q3D, 4ACC, 1PYX, 1Q5K, 3GB2 dan 4PTE) dimana dilakukan pengaturan *grid box* yang akan menjadi ruang untuk ligan membentuk konformasi ketika di *docking* dengan reseptor target dengan parameter yang digunakan yaitu nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD adalah parameter yang digunakan untuk melihat kemiripan antara ligan alami sesudah dengan ligan alami sebelum *docking* (Dermawan et al., 2019). Validasi metode dikatakan valid atau memenuhi persyaratan bila nilai RMSD yang diperoleh  $\leq 2$  karena semakin kecil nilai RMSD maka akan semakin mirip dan dekat posisi ligan alami sesudah dengan ligan alami sebelum *docking* (Muttaqin, 2019). *Grid box* merupakan tempat ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino pada protein target. Penentuan *grid box* dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada sisi aktif dari suatu protein dengan memperhatikan dua parameter penting yaitu pengaturan koordinat *grid center* dan *grid size*.


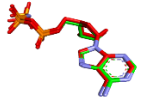
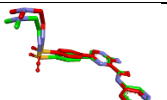
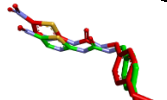
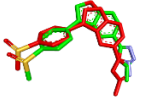

Berdasarkan tabel 2 diperoleh hasil dari ke-enam kode PDB tersebut tiga diantaranya yakni kode PDB 1Q3D, 4ACC dan 1Q5K memiliki nilai afinitas dan konstanta inhibisi lebih rendah senyawa  $\alpha$ -mangostin dibandingkan dengan ligan alaminya. Energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara ligan dengan reseptor, semakin negatif nilai energi ikatan maka ikatan yang terbentuk

## HASIL DAN PEMBAHASAN

antara ligan dan reseptor akan semakin kuat dan stabil (Prasetyawati et al., 2021). Konstanta inhibisi ( $K_i$ ) menunjukkan kekuatan afinitas ligan dengan reseptor, dimana semakin kecil nilai  $K_i$  maka semakin besar dan kuat afinitas ligan dalam menghambat reseptor atau protein (Rosiarto et al., 2014). Nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi

( $K_i$ ) antara senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan masing-masing kode reseptor GSK  $3\beta$  yaitu pada kode PDB 1Q3D ( $\Delta G = -8,76$  kkal/mol,  $K_i = 376,96$  nM;  $\Delta G = -8,70$  kkal/mol,  $K_i = 421,51$  nM), 4ACC ( $\Delta G = -7,66$  kkal/mol,  $K_i = 2,44$   $\mu$ M;  $\Delta G = -7,52$  kkal/mol,  $K_i = 3,06$   $\mu$ M) dan 1Q5K ( $\Delta G = -6,49$  kkal/mol,  $K_i = 17,55$   $\mu$ M;  $\Delta G = -6,02$  kkal/mol,  $K_i = 38,69$   $\mu$ M).

**Tabel 1.** Hasil *Redocking* Ligan Alami Menggunakan *Autodock Tools 4.2*

No	Kode Reseptor	Gambar Hasil <i>Redocking</i> Ligan Alami	Nilai RMSD
1.	1Q3D		0,3163
2.	1PYX		0,5138
3.	4ACC		0,5197
4.	1Q5K		1,2933
5.	3GB2		1,1744
6.	4PTE		1,6432

Keterangan:

Hijau : Struktur ligan alami sebelum *docking*

Merah : Struktur ligan alami setelah *docking*

Selanjutnya dilakukan penambatan molekul (*molecular docking*) antara senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor GSK  $3\beta$ .

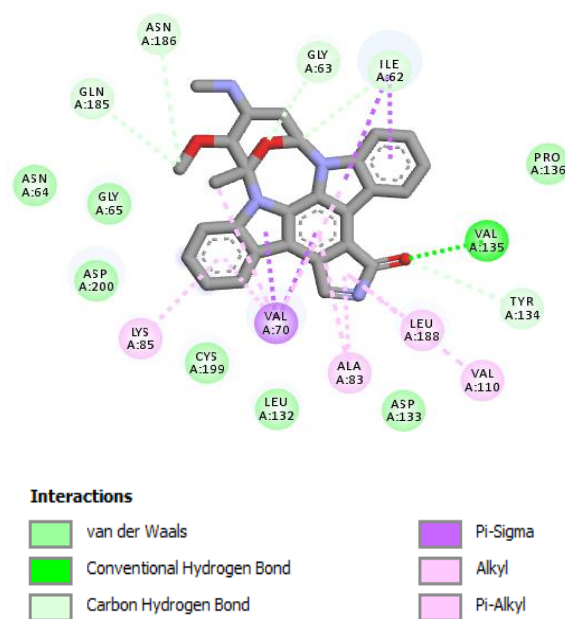
**Tabel 2.** Hasil *Docking* Senyawa Menggunakan *Autodock Tools 4.2*

No	Nama Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)	Konstanta Inhibisi
1.	STU $\alpha$ -mangostin	-8,70 -8,76*	421,51 nM 376,96 nM
2.	7YG $\alpha$ -mangostin	-7,52 -7,66*	3,06 $\mu$ M 2,44 $\mu$ M
3.	ANP $\alpha$ -mangostin	-8,41 -6,10	680,51 nM 33,64 $\mu$ M
4.	TMU $\alpha$ -mangostin	-6,02 -6,49*	38,69 $\mu$ M 17,55 $\mu$ M

5.	G3B	-7,97	1,45 $\mu$ M
	$\alpha$ -mangostin	-7,84	1,79 $\mu$ M
6.	2WF	-8,88	307,35 nM
	$\alpha$ -mangostin	-6,80	8,96 $\mu$ M

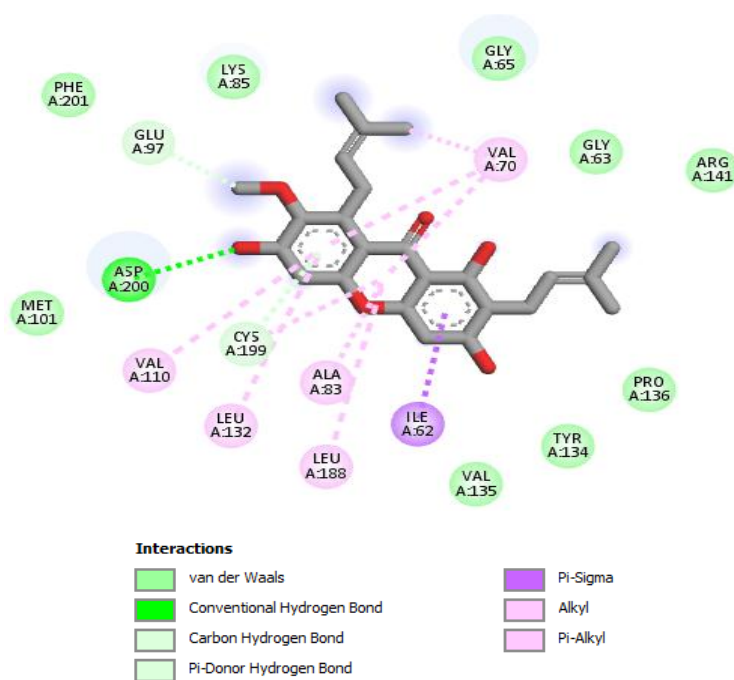
Keterangan: \* = Senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki energi ikatan lebih rendah dibanding ligan alami

Setelah proses *docking* selesai selanjutnya dilakukan visualisasi dengan menggunakan BIOVIA *discovery studio* 2019 untuk melihat interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor.



STU: ( $\Delta G$ ) = -8,70 kkal/mol

**Gambar 1.** Visualisasi 2D hasil docking STU dengan reseptor GSK 3 $\beta$



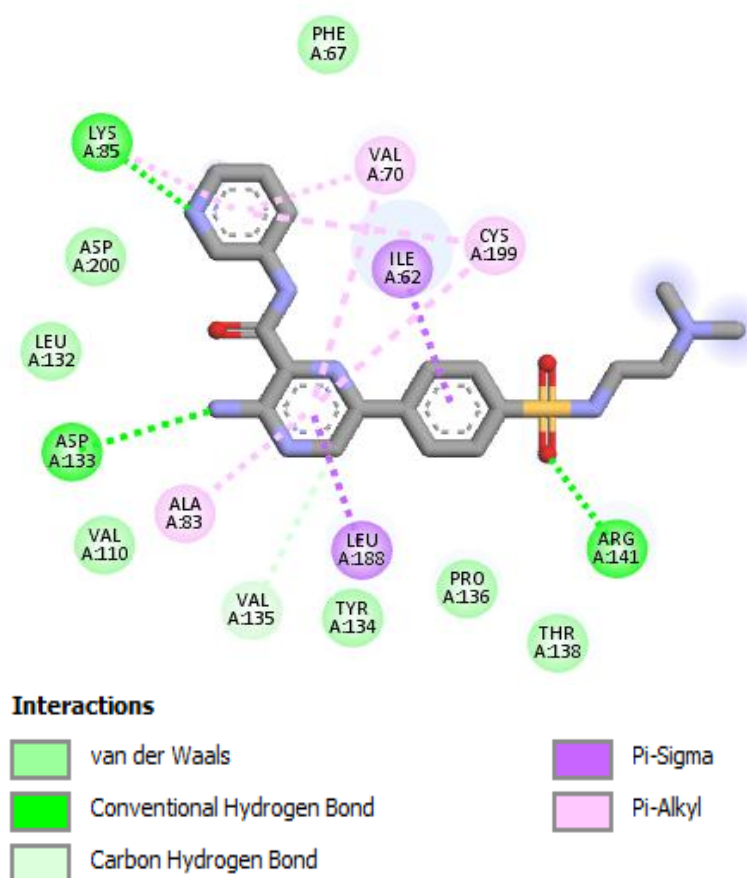
$\alpha$ -mangostin: ( $\Delta G$ ) = -8,76 kkal/mol

**Gambar 1.** Visualisasi 2D hasil docking  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor GSK 3 $\beta$  (1Q3D)



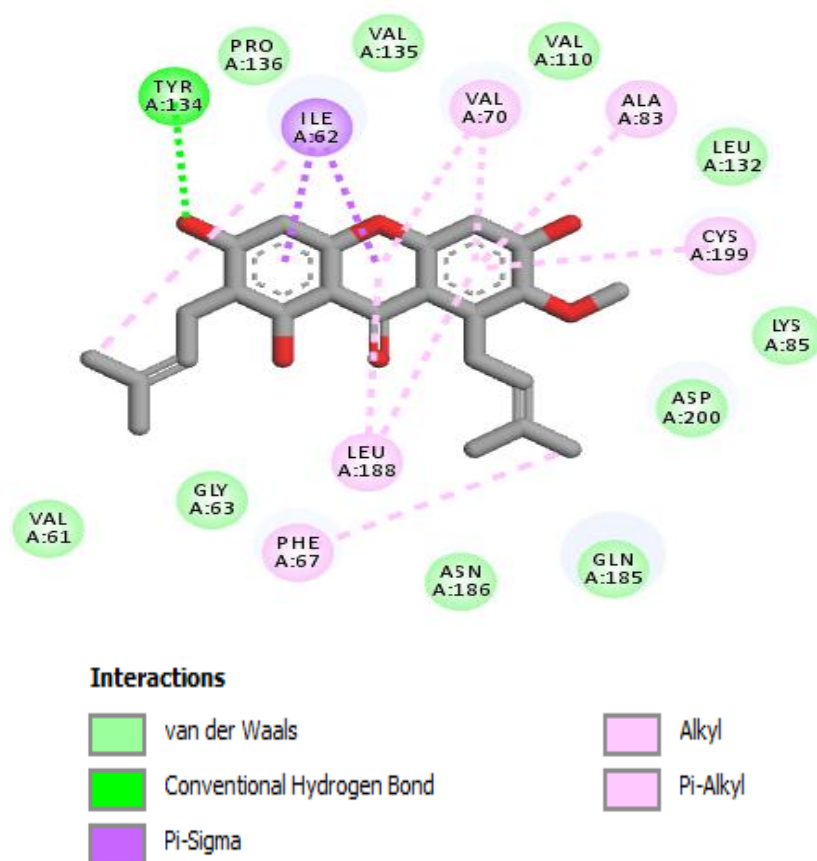
Berdasarkan gambar 1 dan 2 interaksi yang terbentuk pada kode PDB 1Q3D antara ligan alami (STU) dengan reseptor dan senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor yaitu ikatan van der Waals, hidrogen dan ikatan hidrofobik (pi-sigma, alkyl dan pi-alkyl). Pada interaksi ligan alami dengan reseptor membentuk 7 ikatan van der Waals dengan asam amino PRO (A:136), ASP (A:133), LEU (A:132), ASP (A:200), CYS (A:199), GYL (A:65) dan ASN (A:64). Terbentuk 1 ikatan hidrogen dengan asam amino VAL (A:135), terbentuk 1 ikatan pi-sigma dengan asam amino VAL (A:70), terbentuk 1 ikatan alkyl dengan asam amino VAL (A:70), terbentuk 5 ikatan pi-alkyl

dengan asam amino LEU (A:188), VAL (A:110), LYS (A:85), ALA (A:83) dan VAL(A:70). Pada interaksi senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor membentuk 9 ikatan van der Waals dengan asam amino PHE (A:201), ARG (A:141), PRO (A:136), VAL (A:135), TYR (A:134), MET (A:101), LYS (A:85), GLY (A:65), GLY (A:63). Terbentuk 1 ikatan hidrogen dengan asam amino ASP (A:200), terbentuk 1 ikatan pi-sigma dengan asam amino ILE (A:62), terbentuk 1 ikatan alkyl dengan asam amino VAL (A:70) serta terbentuk 6 ikatan pi-alkyl dengan asam amino CYS (A:199), LEU (A:188), LEU (A:132), VAL (A:110), ALA (A:83) dan VAL (A:70).



7YG: ( $\Delta G$ ) = -7,52 kkal/mol

**Gambar 2.** Visualisasi 2D hasil *docking* 7YG dengan reseptor GSK 3 $\beta$



$\alpha$ -mangostin: ( $\Delta G$ ) = -7,66 kkal/mol

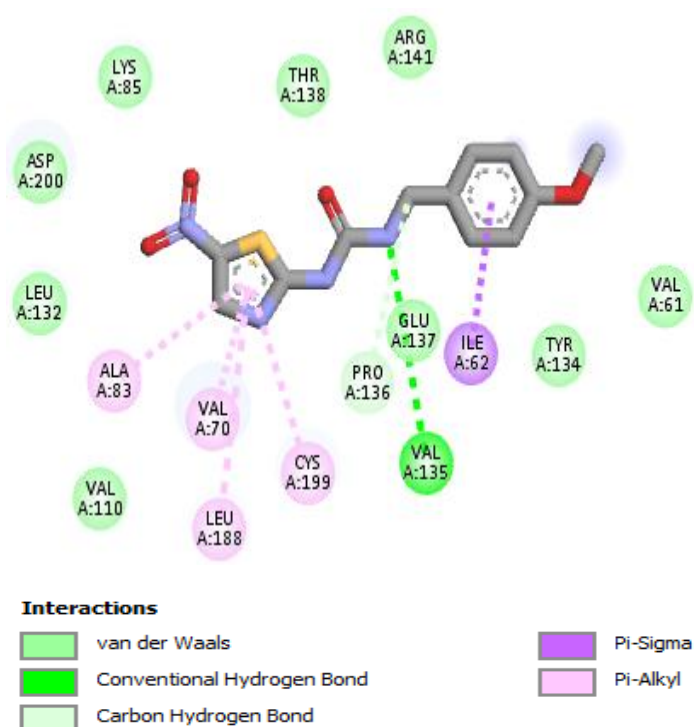
**Gambar 3.** Visualisasi 2D hasil *docking*  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor GSK 3 $\beta$  (4ACC)

Berdasarkan gambar 3 dan 4 interaksi yang terbentuk pada kode PDB 4ACC antara ligan alami (7YG) dengan reseptor dan senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor yaitu ikatan van der waals, hidrogen, hidrofobik (pi-sigma, alkyl dan pi-alkyl). Pada interaksi ligan alami dengan reseptor membentuk 7 ikatan van der waals dengan asam amino ASP (A:200), THR (A:138), PRO (A:136), TYR (A:134), LEU (A:132), VAL (A:110), PHE (A:67). Terbentuk 3 ikatan hidrogen dengan asam amino ARG (A:141), ASP (A:133), LYS (A:85), terbentuk 2 ikatan pi-sigma dengan asam amino LEU (A:188) dan ILE (A:62) serta

terbentuk 4 ikatan pi-alkyl dengan asam amino CYS (A:199), LYS (A:85), ALA (A:83) dan VAL (A:70). Pada interaksi senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor membentuk 10 ikatan van der waals dengan asam amino ASP (A:200), ASN (A:186), GLN (A:185), PRO (A:136), VAL (A:135), LEU (A:132), VAL (A:110), LYS (A:85), GLY (A:63), VAL (A:61). Terbentuk 1 ikatan hidrogen dengan asam amino TYR (A:134), terbentuk 1 ikatan pi-sigma dengan asam amino ILE (A:62), terbentuk 2 ikatan alkyl dengan asam amino PHE (A:67), ILE (A:62) serta terbentuk 4 ikatan pi-alkyl dengan asam amino CYS

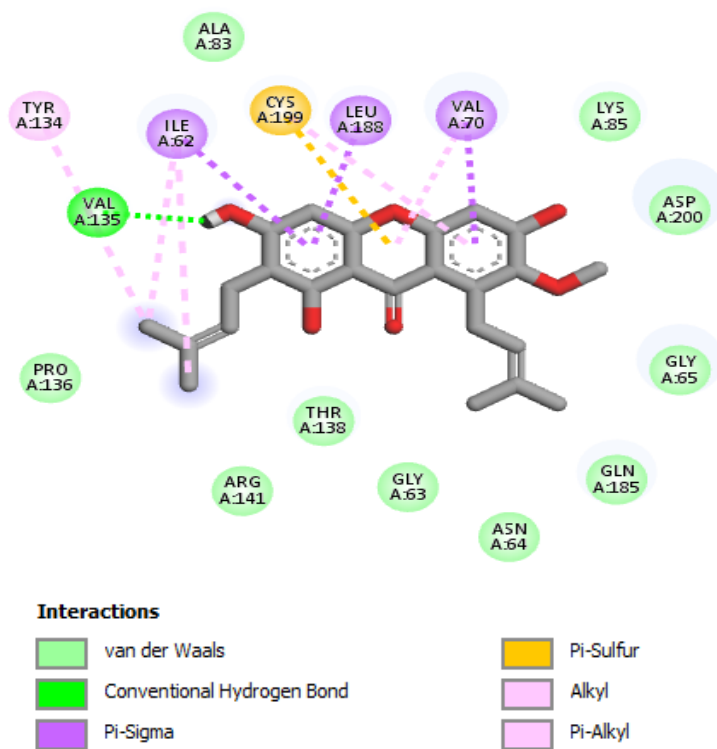


(A:199), LEU (A:188), ALA (A:83) dan VAL (A:70).



TMU: ( $\Delta G$ ) = -6,02 kkal/mol

**Gambar 4.** Visualisasi 2D hasil *docking* TMU dengan reseptor GSK 3 $\beta$



$\alpha$ -mangostin: ( $\Delta G$ ) = -6,49 kkal/mol

**Gambar 5.** Visualisasi 2D hasil *docking*  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor GSK 3 $\beta$  (1Q5K)

Berdasarkan gambar 5 dan 6 interaksi yang terbentuk antara ligan alami (TMU) dengan reseptor dan senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor yaitu ikatan van der Waals, hidrogen, hidrofobik (pi-sigma, alkyl, pi-alkyl dan pi-sulfur). Pada interaksi ligan alami dengan reseptor membentuk 9 ikatan van der Waals dengan asam amino ASP (A:200), ARG (A:141), THR (A:138), GLU (A:137), THR (A:134), LEU (A:132), VAL (A:110), LYS (A:85) dan VAL (A:61). Terbentuk 1 ikatan hidrogen dengan asam amino VAL (A:135), terbentuk 1 ikatan pi-sigma dengan asam amino ILE (A:62) serta terbentuk 4 ikatan pi-alkyl dengan asam amino CYS (A:199), LEU (A:188), ALA (A:83) dan VAL (A:70). Pada interaksi senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan reseptor membentuk 10 ikatan van der Waals dengan asam amino ASP (A:200), GLN (A:185), ARG (A:141), THR (A:138), PRO (A:136), LYS (A:85), ALA (A:83), GYL (A:65), ASN (A:64) dan GYL (A:63). Terbentuk 1 ikatan hidrogen dengan asam amino VAL (A:135), terbentuk 3 ikatan pi-sigma dengan asam amino LEU (A:188), VAL (A:70), ILE (A:62), terbentuk 1 ikatan pi-sulfur dengan asam amino CYS (A:199), terbentuk 2 ikatan alkyl dengan asam amino TYR (A:134) dan ILE (A:62) serta terbentuk 2 ikatan pi-alkyl dengan asam amino CYS (A:199) dan VAL (A:70).

Berdasarkan gambar interaksi residu asam amino pada masing-masing kode PDB selalu terbentuk ikatan hidrogen, van der Waals dan hidrofobik. Ikatan hidrogen terjadi saat atom hidrogen yang bersifat positif berikatan dengan atom yang bersifat elektronegatif seperti Fluor (F), Nitrogen (N) dan Oksigen (O) (Głowacki et al., 2013). Ikatan hidrogen merupakan interaksi spesifik yang paling penting dalam proses interaksi ligan dan reseptor (Muttaqin, 2019). Ikatan ini memiliki kekuatan berikatan dengan

reseptor sehingga dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka semakin kuat afinitas ligan terhadap reseptor sehingga baik digunakan sebagai inhibitor (Yahmin et al., 2019).

Ikatan van der Waals terbentuk ketika terjadi tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan serta jarak ligan dan reseptor cukup dekat yaitu 4-6 Å. Ikatan ini bersifat lemah namun karena jumlahnya yang banyak sehingga cukup berpengaruh terhadap kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor (Arwansyah et al., 2014).

Interaksi hidrofobik terbentuk ketika 2 gugus hidrofobik saling berikatan. Interaksi ini merupakan suatu interaksi yang berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Interaksi hidrofobik bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok dalam struktur globular dari protein. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air (Arwansyah et al., 2014). Interaksi hidrofobik terdiri dari ikatan pi-sigma, alkyl, pi-alkyl dan pi-sulfur yang jenis ikatannya cukup lemah tetapi berperan dalam proses pengikatan antara ligan dan reseptor (Yahmin et al., 2019).

Interaksi antara senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan asam amino menunjukkan persentase kemiripan tertinggi yaitu 84% terhadap STU (ligan alami), senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan asam amino menunjukkan persentase kemiripan yaitu 80% terhadap 7YG (ligan alami) dan senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan asam amino menunjukkan persentase kemiripan yaitu 66% terhadap TMU (ligan alami). Ketiga ligan alami tersebut telah terbukti sebagai inhibitor GSK 3 $\beta$  (Berg et al., 2012; Bertrand et al., 2003; Bhat et al., 2003). Adanya kesamaan residu asam amino yang

dihasilkan antara ligan ( $\alpha$ -mangostin) dan reseptor (GSK 3 $\beta$ ) dibandingkan dengan ligan alami menunjukkan bahwa ligan mampu

menghambat aktifitas reseptor target dan berpotensi memiliki fungsi yang sama dengan ligan alami (Arwansyah et al., 2014).

**Tabel 3.** Hasil Interaksi dengan Asam Amino

No	Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik	Ikatan Van Der Walls	Persentase Kemiripan Interaksi dengan Ligan Alami
1.	STU (ligan alami)	VAL135	VAL70, LEU188, VAL110, LYS85, ALA83	PRO136, ASP133, LEU132, ASP200, CYS199, GYL65, ASN64	84%
1.	$\alpha$ -mangostin	ASP200	ILE62, LEU188, LEU132, VAL110, CYS199, ALA83, VAL70	PHE201, ARG141, PRO136, VAL135, TYR134, MET101, LYS85, GLY65, GLY63	
2.	7YG (ligan alami)	ARG141, ASP133, LYS85	LEU188, ILE62, CYS199, ALA83, VAL70	ASP200, THR138, PRO136, TYR134, LEU132, VAL110, PHE67	
2.	$\alpha$ -mangostin	TYR134	ILE62, CYS199, LEU188, ALA83, VAL70, PHE67	ASP200, ASN186, GLN185, PRO136, VAL135, LEU132, VAL110, LYS85, GYL63, VAL61	80%
3.	TMU (ligan alami)	VAL135	ILE62, CYS199, LEU188, ALA83, VAL70	ASP200, ARG141, THR138, GLU137, TYR134, LEU132, VAL110, LYS85, VAL61	
3.	$\alpha$ -mangostin	VAL135	LEU188, VAL70, ILE62, CYS199, TYR134	ASP200, GLN185, ARG141, THR138, PRO136, LYS85, ALA83, GYL65, ASN64, GYL63	66%

Kemiripan interaksi yang terjadi pada ketiga ligan alami dan senyawa  $\alpha$ -mangostin terhadap residu asam amino selalu terbentuk ikatan vander waals, ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik (alkyl, pi-alkyl dan pi sigma) serta nilai afinitas dan konstanta inhibisi senyawa  $\alpha$ -mangostin yang lebih rendah dibandingkan dengan ketiga ligan alami. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat dijadikan sebagai kandidat obat antikanker payudara.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa  $\alpha$ -mangostin dapat bertindak sebagai inhibitor terhadap reseptor Glikogen Sintase Kinase 3 $\beta$  (GSK 3 $\beta$ ) sebagai alternatif terapi kanker payudara karena senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan dengan ketiga ligan alami (pembanding) yang digunakan, yaitu pada kode PDB 1Q3D (-8,76 kkal/mol dan -8,70 kkal/mol), 4ACC (-7,66

kkal/mol dan -7,52 kkal/mol) dan 1Q5K (-6,49 kkal/mol dan -6,02 kkal/mol) serta senyawa  $\alpha$ -mangostin memiliki kemiripan interaksi dengan ketiga ligan alami (pembanding) dengan rentang persentase 66-84%.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini, termasuk dosen pembimbing sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

### DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2019). *Breast Cancer Basic Facts & Figures 2019-2020*. American Cancer Society.
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1, 11–19.  
<https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Berg, S., Bergh, M., Hellberg, S., Högdin, K., Lo-Alfredsson, Y., Söderman, P., Weigelt, T., Örmö, M., Xue, Y., Tucker, J., Neelissen, J., Jerning, E., & Nilsson, Y. (2012). Discovery of Novel Potent and Highly Selective Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) Inhibitors for Alzheimer's Disease: Design, Synthesis, and Characterization of Pyrazines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55.  
<https://doi.org/10.1021/jm201724m>
- Bertrand, J. A., Thieffine, S., Vulpetti, A., Cristiani, C., Valsasina, B., Knapp, S., Kalisz, H. M., & Flocco, M. (2003). Structural characterization of the GSK-3 $\beta$  active site using selective and non-selective ATP-mimetic inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 333(2), 393–407.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031>
- Bhat, R., Xue, Y., Berg, S., Hellberg, S., Örmö, M., Nilsson, Y., Radesäter, A.-C., Jerning, E., Markgren, P.-O., Borgegård, T., Nylöf, M., Giménez-Cassina, A., Hernández, F., Lucas, J. J., Díaz-Nido, J., & Avila, J. (2003). Structural Insights and Biological Effects of Glycogen Synthase Kinase 3-specific Inhibitor AR-A014418\*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(46), 45937–45945.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.M306268200>
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). *Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrographolide as Anti Breast Cancer*. 6, 65–76.  
<https://doi.org/10.24198/ijpst.v6i2.18168>
- Głowacki, E. D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S., & Sariciftci, N. S. (2013). Hydrogen-bonds in molecular solids – from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(31), 3742–3753.  
<https://doi.org/10.1039/C3TB20193G>
- Iswari, K. (2011). *Kulit Manggis Berkhasiat Tinggi*. Madya Centradifa.
- Muttaqin, F. (2019). Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2.  
<https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8, 8.  
<https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>
- Redenti, S., Marcovich, I., De Vita, T., Pérez, C., De Zorzi, R., Demitri, N., Perez, D. I., Bottegoni, G., Bisignano, P., Bissaro, M., Moro, S., Martinez, A., Storici, P., Spalluto, G., Cavalli, A., & Federico, S. (2019). A Triazolotriazine-Based Dual GSK-3 $\beta$ /CK-1 $\delta$  Ligand as a Potential Neuroprotective Agent Presenting Two Different Mechanisms of Enzymatic Inhibition. *ChemMedChem*, 14(3), 310–314.  
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201800778>
- Remesh, A. (2012). Toxicities of anticancer drugs and its management. *Ijbcp*, 1.  
<https://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp000812>
- Rosiarto, B. D., Puspaningtyas, A. R., & Holidah, D. (2014). Studi Aktivitas Antioksidan Senyawa 1-(p-klorobenzoiloksometil)-5-fluorourasil dengan Metode Molecular Docking dan Metode DPPH (Antioxidant Activity of 1-(p-chlorobenzoyloxymethyl)-5-Fluorouracyl Using Molecular Docking and DPPH Method). *Pustaka Kesehatan; Vol 2 No 1* (2014).

- <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/602>
- Saitoh, M., Kunitomo, J., Kimura, E., Iwashita, H., Uno, Y., Onishi, T., Uchiyama, N., Kawamoto, T., Tanaka, T., Mol, C. D., Dougan, D. R., Textor, G. P., Snell, G. P., Takizawa, M., Itoh, F., & Kori, M. (2009). 2-{3-[4-(Alkylsulfinyl)phenyl]-1-benzofuran-5-yl}-5-methyl-1,3,4-oxadiazole derivatives as novel inhibitors of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  with good brain permeability. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(20), 6270–6286.  
<https://doi.org/10.1021/jm900647e>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.  
<https://doi.org/10.3322/CAAC.21551>
- Sivaprakasam, P., Han, X., Civiello, R. L., Jacutin-Porte, S., Kish, K., Pokross, M., Lewis, H. A., Ahmed, N., Szapiel, N., Newitt, J. A., Baldwin, E. T., Xiao, H., Krause, C. M., Park, H., Nophsker, M., Lippy, J. S., Burton, C. R., Langley, D. R., Macor, J. E., & Dubowchik, G. M. (2015). Discovery of new acylaminopyridines as GSK-3 inhibitors by a structure guided in-depth exploration of chemical space around a pyrrolopyridinone core. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(9), 1856–1863.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.046>
- Wadood, A., Ahmed, N., Shah, L., Ahmad, A., Hassan, H., & Shams, S. (2013). In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *Drug Design and Delivery*, 1.
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Ninth edition*. The McGraw-Hill Companies Inc.
- Yahmin, Y., Faqih, K., & Suharti, S. (2019). Skrining Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya Menggunakan Molecular Docking. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia Dan Terapannya*, 3, 34–44.  
<https://doi.org/10.17977/um0260v3i12019p034>
- Yoo, J. H., Kang, K., Jho, E. H., Chin, Y. W., Kim, J., & Nho, C. W. (2011).  $\alpha$ - and  $\gamma$ -Mangostin inhibit the proliferation of colon cancer cells via  $\beta$ -catenin gene regulation in Wnt/cGMP signalling. *Food Chemistry*, 129(4), 1559–1566.  
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2011.06.007>
- Young, D. (2009). Computational Drug Design: A Guide for Computational and Medicinal Chemists. In *Computational Drug Design: A Guide for Computational and Medicinal Chemists*.  
<https://doi.org/10.1002/9780470451854>
- Zhang, Y., Liu, B., Zhao, Q., Hou, T., & Huang, X. (2014). Nuclear localization of  $\beta$ -catenin is associated with poor survival and chemo-/radioresistance in human cervical squamous cell cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(7), 3908–3917.

Jurnal Pharmacia Mandala Waluya (JPMW) is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

