

## **Aktivitas Hesperidin dan Quercetin Ekstak *Ganoderma lucidum* Sebagai Inhibitor Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Dalam Mencegah DNA Repair Pada Breast Cancer: *In Silico* (4UND)**

**Fajar Husen<sup>1\*</sup>, Nuniek Ina Ratnaningtyas<sup>2</sup>, Nur Aini Hidayah Khasanah<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Departemen Teknologi Laboratorium Medis, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bina Cipta Husada  
Purwokerto, Jawa Tengah

<sup>2</sup> Departemen Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

\* e-mail: fajarhusen001@gmail.com

### **ABSTRAK**

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di Indonesia. Salah satu target terapi kanker terkini adalah enzim Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP), yang berperan penting dalam mekanisme perbaikan DNA. Inhibisi terhadap PARP dapat menghambat proses perbaikan DNA pada sel kanker dan meningkatkan sensitivitas terhadap terapi. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa hesperidin dan quercetin dari ekstrak *Ganoderma lucidum* sebagai inhibitor PARP melalui pendekatan *in silico* menggunakan protein target 4UND. Metode yang digunakan meliputi penambatan molekuler (*molecular docking*) dengan AutoDock Vina untuk mengamati afinitas dan interaksi ligan terhadap situs aktif PARP. Hasil simulasi menunjukkan bahwa baik hesperidin maupun quercetin memiliki afinitas ikatan yang signifikan terhadap enzim PARP, dengan nilai *binding affinity* masing-masing terhadap chain A PARP sebesar -7.5 (hesperidin) dan -9.5 kcal/mol (quercetin) dan pada chain B PARP sebesar -6.9 (hesperidin) dan 7.7 (quercetin). Dengan demikian senyawa tersebut memiliki potensi aktivitas inhibisi yang tinggi dengan *binding affinity* yang rendah. Interaksi residu asam amino kunci menunjukkan potensi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang relevan terhadap inhibisi enzim. Temuan ini mengindikasikan bahwa hesperidin dan quercetin berpotensi sebagai kandidat inhibitor PARP alami yang dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai agen kemopreventif kanker payudara. Studi lanjutan *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya.

**Kata Kunci:** *Ganoderma lucidum*, Antikanker, Breast Cancer, DNA Repair, Quercetin

### **ABSTRACT**

Breast cancer is one of the leading causes of cancer death in women in Indonesia. One of the current targets of cancer therapy is the Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) enzyme, which plays an important role in DNA repair mechanisms. Inhibition of PARP can inhibit the DNA repair process in cancer cells and increase sensitivity to therapy. This study aims to evaluate the potential of hesperidin and quercetin compounds from *Ganoderma lucidum* extract as PARP inhibitors through an *in silico* approach using the target protein 4UND. The methods used include molecular docking with AutoDock Vina to observe the affinity and interaction of the ligands towards the PARP active site. The simulation results showed that both hesperidin and quercetin have significant binding affinity to the PARP enzyme, with binding affinity values for chain A PARP of -7.5 (hesperidin) and -9.5 kcal/mol (quercetin) respectively and for chain B PARP of -6.9 (hesperidin) and 7.7 (quercetin). Thus the compound has high potential inhibition activity with low binding affinity. Key amino acid residue interactions showed potential hydrogen bonding and hydrophobic interactions relevant to enzyme inhibition. These findings indicate that hesperidin and quercetin have potential as natural PARP inhibitor candidates that can be further developed as breast cancer chemopreventive agents. Further *in vitro* and *in vivo* studies are needed to confirm their biological activities.

**Keywords:** *Ganoderma lucidum*, Anticancer, Breast Cancer, DNA Repair, Quercetin

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan prevalensi tertinggi dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di Indonesia. Berdasarkan data Globocan 2020, tercatat lebih dari 65.000 kasus baru kanker payudara setiap tahunnya di Indonesia, dengan angka kematian yang signifikan. Salah satu tantangan utama dalam pengobatan kanker payudara adalah resistensi sel kanker terhadap terapi konvensional yang disebabkan oleh kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan DNA melalui berbagai jalur perbaikan, termasuk yang dimediasi oleh enzim Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP). PARP, atau Poly(ADP-ribose) polymerase, adalah enzim penting dalam tubuh manusia yang berperan utama dalam proses perbaikan DNA, khususnya memperbaiki kerusakan berupa single-strand breaks. Dalam kondisi normal, PARP membantu menjaga kestabilan genom dengan mendeteksi dan memperbaiki kerusakan DNA, serta membantu mengatur kematian sel apabila kerusakan terlalu parah untuk diperbaiki. Namun, dalam konteks kanker payudara, terutama pada pasien yang memiliki mutasi gen BRCA1 atau BRCA2, peran PARP menjadi sangat penting. Gen BRCA sendiri bertanggung jawab terhadap perbaikan kerusakan DNA yang lebih berat, yaitu *double-strand breaks*, melalui jalur homologous recombination (Chun-Chin et al., 2018). Penerapan radioterapi dan kemoterapi dalam pengobatan kanker biasanya didasarkan pada sifat kanker ini. Namun, efek samping termasuk cedera jaringan normal juga menyertai radioterapi dan kemoterapi. Sehingga pengembangan inhibitor DNA *repair* dapat menjadi salah satu tujuan yang perlu dikembangkan (Huang & Zhou, 2021).

Ketika gen BRCA mengalami mutasi, mekanisme perbaikan ini terganggu. Akibatnya, sel-sel kanker yang memiliki mutasi BRCA menjadi sangat bergantung pada jalur perbaikan DNA alternatif, seperti yang dijalankan oleh PARP. Di sinilah konsep *synthetic lethality* muncul, yang menjadi dasar dari terapi kanker payudara dengan menggunakan inhibitor PARP. Dengan menghambat kerja PARP pada sel kanker yang sudah kekurangan BRCA, kerusakan DNA akan menumpuk, dan sel tidak lagi mampu bertahan hidup. Hal ini menyebabkan sel kanker mati secara selektif, tanpa terlalu merusak sel normal yang masih memiliki jalur perbaikan DNA yang utuh. Karena mekanisme ini, inhibitor PARP seperti olaparib dan talazoparib telah dikembangkan dan digunakan dalam pengobatan kanker payudara, khususnya pada pasien dengan kanker HER2-negatif dan mutasi BRCA yang diturunkan. PARP adalah enzim penting dalam proses perbaikan DNA single-strand break (SSB). Inhibisi terhadap PARP dapat menyebabkan akumulasi kerusakan DNA yang tidak diperbaiki, sehingga menginduksi kematian sel kanker, terutama pada sel yang mengalami defisiensi perbaikan homolog rekombinasi seperti BRCA1/2 (Zhao et al., 2020). Oleh karena itu, PARP menjadi target terapi molekuler yang menjanjikan dalam pengembangan agen kemoterapi modern (Tangutoori et al., 2015).

Di sisi lain, senyawa bioaktif alami dari tumbuhan dan jamur telah menjadi fokus penelitian dalam pengembangan obat antikanker yang lebih aman dan efektif. *Ganoderma lucidum*, atau yang dikenal sebagai "Lingzhi" dalam pengobatan tradisional Tiongkok, merupakan jamur obat yang telah diketahui memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk aktivitas antitumor dan antioksidan (Ghada A. Youssef et al., 2023). Dua senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam *G. lucidum*, yaitu hesperidin dan quercetin, telah dilaporkan

memiliki potensi sebagai antikanker melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis (Riaz et al., 2023).

Namun, potensi kedua senyawa tersebut sebagai inhibitor PARP belum banyak dieksplorasi, khususnya melalui pendekatan *in silico*. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi awal interaksi molekuler antara ligan dan target protein secara efisien dan ekonomis (Samineni et al., 2024). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi hesperidin dan quercetin dari ekstrak *Ganoderma lucidum* sebagai inhibitor PARP melalui pendekatan molecular docking terhadap struktur protein 4UND, guna menilai kemungkinan peranannya dalam menghambat mekanisme perbaikan DNA pada sel kanker payudara.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan eksperimental dan studi pendahuluan dengan docking molekuler *in silico*. Sampel jamur *G. lucidum* terlebih dahulu dibuat ekstrak yang kemudian diidentifikasi kandungan senyawa bioaktifnya.

### **Ekstraksi Jamur *G. lucidum***

Ekstraksi dilakukan dengan metode sonikasi. Campuran kemudian diekstraksi menggunakan alat ultrasonic cleaner (frekuensi 40 kHz) selama 30 menit pada suhu kamar ( $\pm 25-30^{\circ}\text{C}$ ). Selama proses sonikasi, gelombang ultrasonik memecah dinding sel jamur dan meningkatkan pelepasan senyawa bioaktif ke dalam pelarut (Ratnaningtyas et al., 2025).

### **Analisis Senyawa Bioaktif (GC-MS)**

Analisis GC-MS bertujuan untuk menentukan profil senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak *G. lucidum* hasil ekstraksi sonikasi menggunakan teknik kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS), dengan fokus identifikasi senyawa flavonoid seperti hesperidin dan quercetin yang diduga berperan sebagai inhibitor PARP. Volume injeksi 1  $\mu\text{L}$  dilakukan ke dalam sistem GC-MS dengan mode injeksi splitless pada suhu injektor  $250^{\circ}\text{C}$  (Ratnaningtyas & Husen, 2024). Spektra massa hasil pemindaian dibandingkan dengan pustaka NIST (National Institute of Standards and Technology) untuk identifikasi senyawa. Identifikasi dilakukan berdasarkan nilai retention time, molecular weight, dan similarity index (SI) terhadap pustaka (Ratnaningtyas & Husen, 2022).

### **Preparasi Ligand-Protein Target**

Dalam penelitian ini, proses persiapan ligan dan protein target dilakukan sebelum tahap penambatan molekuler (molecular docking) menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Senyawa yang digunakan sebagai ligan adalah quercetin dan rutin, yang keduanya merupakan flavonoid bioaktif yang diketahui memiliki potensi aktivitas antikanker. Sementara itu, protein target yang digunakan adalah Poly (ADP-ribose) Polymerase 1 (PARP1) dengan kode PDB 4UND, yang merupakan enzim kunci dalam mekanisme perbaikan DNA pada sel kanker.

Struktur tiga dimensi (3D) dari quercetin dan rutin diperoleh dari basis data PubChem dalam format SDF. File tersebut kemudian dikonversi ke dalam format PDB menggunakan perangkat lunak Open Babel. Untuk memperbaiki struktur geometrinya, molekul ligan dioptimasi menggunakan perangkat lunak

Avogadro dengan metode optimasi energi MMFF94. Setelah itu, ligan dimodifikasi menggunakan AutoDockTools (ADT), di mana dilakukan penambahan hidrogen polar, perhitungan muatan Gasteiger, serta penentuan atom pusat rotasi. Ligan kemudian disimpan dalam format PDBQT yang diperlukan untuk proses docking (Husen & Ratnaningtyas, 2025).

Struktur protein target 4UND diperoleh dari Protein Data Bank (PDB). Struktur tersebut dianalisis dan dibersihkan dengan menghapus semua molekul air, ion, dan ligan ko-kristal menggunakan PyMOL dan AutoDockTools. Selanjutnya, ditambahkan atom hidrogen polar dan dihitung muatan Gasteiger untuk menghasilkan struktur protein yang siap digunakan dalam proses docking. Struktur akhir protein disimpan dalam format PDBQT (Husen, 2025). Situs aktif dari protein ditentukan berdasarkan posisi ligan asli yang terdapat pada struktur 4UND. Koordinat pusat grid (center\_x, center\_y, center\_z) serta ukuran grid box (size\_x, size\_y, size\_z) disesuaikan agar mencakup seluruh kantong aktif enzim, sehingga interaksi ligan dengan residu aktif PARP1 dapat dianalisis secara optimal. Jika diperlukan, situs aktif juga dapat diprediksi menggunakan perangkat lunak seperti CASTp atau PrankWeb. Seluruh tahapan preparasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa ligan dan protein dalam kondisi optimal sehingga simulasi penambatan molekul dapat menghasilkan prediksi interaksi yang valid antara senyawa bioaktif dan target protein (Islamiyati et al., 2023).

### **Doking Molekuler In Silico**

Docking molekuler dilakukan untuk memprediksi interaksi antara senyawa quercetin dan rutin terhadap enzim PARP1 (kode PDB: 4UND), dengan tujuan mengidentifikasi potensi keduanya sebagai inhibitor PARP. Simulasi docking dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx versi 0.8, yang terintegrasi dengan AutoDock Vina sebagai mesin penambatannya. Dalam PyRx, area penambatan ditentukan dengan cara menyusun grid box yang mencakup situs aktif dari enzim PARP1 berdasarkan posisi ligan ko-kristal (ligan asli dari struktur 4UND). Ukuran dan pusat grid disesuaikan agar mencakup kantong aktif, memastikan interaksi yang optimal antara ligan dan residu aktif protein. Setelah konfigurasi selesai, proses docking dilakukan dengan memilih kedua ligan dan satu target protein, kemudian menjalankan AutoDock Vina di dalam PyRx. Sistem akan secara otomatis mencari posisi, orientasi, dan konformasi terbaik dari ligan yang berikatan dengan situs aktif protein (Husen & Ratnaningtyas, 2025).

### **Validasi Hasil Doking**

Dilakukan re-docking ligan asli dari 4UND ke situs aktif protein untuk mengevaluasi validitas metode docking. Hasil docking kemudian dibandingkan dengan posisi asli ligan dalam struktur kristal (posisi eksperimental) menggunakan analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD mengukur seberapa jauh konformasi hasil docking berbeda dari posisi asli. Validasi dianggap berhasil apabila nilai RMSD kurang dari 2,0 Å, yang menunjukkan bahwa metode docking mampu mereproduksi posisi ligan secara akurat (Rao & Hariprasad, 2021). RMSD tidak hanya berfungsi sebagai ukuran kuantitatif kesamaan struktural, tetapi juga sebagai indikator penting dalam proses validasi dan pemilihan pose terbaik dari hasil docking yang dilakukan secara komputasi (Riyaphan et al., 2021).

### Visualisasi Hasil Doking

File hasil docking disimpan dalam format .pdbqt atau .pdb, lalu dikonversi atau langsung dibuka di Discovery Studio. File protein dan ligan disatukan dalam satu file kompleks protein–ligan untuk ditampilkan sebagai sistem interaksi penuh. Residuo-residu aktif di sekitar ligan divisualisasikan dalam bentuk ribbon, surface, atau sticks, dan ligan biasanya ditampilkan dalam model ball and stick. Gambar hasil visualisasi 3D dan 2D dapat disimpan sebagai .png (Husen, 2025).

### Analisis Data

Data hasil identifikasi senyawa menggunakan GC-MS dan hasil docking molekuler, re-docking, dan visualisasi hasil docking dianalisis secara deskriptif. Hasil GC-MS dibandingkan dengan database pada ChemSpider, dan PubCem NCBI. Data disajikan dalam bentuk tabel terutama hasil GC-MS, docking berupa nilai binding affinity, dan berupa gambar 3D dan 2D hasil visualisasi (Husen & Ratnaningtyas, 2025).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Hasil Analisis Senyawa Bioaktif Ekstrak Etanol *Ganoderma lucidum* Menggunakan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

No	Senyawa Hasil Identifikasi	Waktu Retensi	%Area	Berat Molekul g.mol <sup>-1</sup>
1	Flavonoid Quercetin	5.711	0.16	132.126
2	Senyawa Heterosiklik (Pteridine)	6.423	0.21	132.126

Senyawa pertama yang teridentifikasi adalah flavonoid quercetin dengan waktu retensi 5,711 menit, persentase area 0,16%, dan tercatat memiliki berat molekul sebesar 132,126 g/mol. Quercetin merupakan salah satu senyawa flavonoid yang dikenal luas karena aktivitas biologisnya yang signifikan, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan pelindung kardiovaskular. Meski berat molekul yang tertera dalam hasil ini lebih rendah dari nilai teoritis quercetin (yakni sekitar 302,24 g/mol), hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh fragmentasi molekul selama proses ionisasi dalam detektor GC-MS, di mana molekul besar terpecah menjadi fragmen-fragmen kecil yang kemudian dianalisis. Senyawa kedua yang berhasil diidentifikasi adalah senyawa heterosiklik dari golongan pteridine, dengan waktu retensi 6,423 menit, persentase area 0,21%, dan berat molekul yang tercatat juga 132,126 g/mol. Pteridine merupakan inti struktur dari berbagai senyawa bioaktif penting dalam tubuh, seperti asam folat (vitamin B9) dan biopterin, yang berperan dalam berbagai proses biokimia, termasuk metabolisme asam amino dan sintesis neurotransmiter. Kemunculan pteridine dalam sampel dapat menunjukkan adanya potensi aktivitas biologis atau fungsi metabolik penting dari bahan yang diuji. Perbedaan waktu retensi antara kedua senyawa menunjukkan bahwa keduanya memiliki sifat polaritas dan volatilitas yang berbeda, meskipun nilai berat molekul fragmennya sama (Ratnaningtyas et al., 2022). Hal ini mendukung kesimpulan bahwa senyawa yang teridentifikasi memang berbeda secara struktural. Secara keseluruhan, hasil analisis GC-MS ini



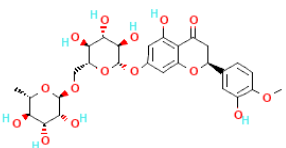
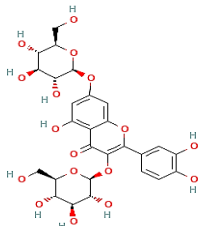
menunjukkan keberadaan dua senyawa bioaktif penting dalam sampel, yang masing-masing memiliki potensi farmakologis (Ratnaningtyas et al., 2021).

**Tabel 2.** Analisis *Putative Compound G. lucidum* dengan GC-MS

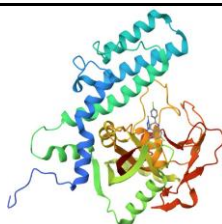
Waktu Retensi	% Area	Height	% Height	Putative Compounds
24.65	0.09	6180	0.14	Cholesta-9(11),20(22)-dien-23-one, 3,6-dihydroxy-, (3.beta.,5.alpha.,6.alpha.)- (cas)
24.68	0.12	5040	0.12	N-{2-[1-(4-bromophenyl)-1h-tetraazol-5-yl]ethenyl}-4-(trifluoromethoxy)aniline
24.73	0.15	6792	0.16	Tungsten, pentacarbonyl(triphenylphosphine)-, (oc-6-22)- (cas)
24.75	0.17	5652	0.13	1-[5-hydroxy-2-methyl-1-(p-tolyl)-3-indolyl]ethanone
24.80	0.01	1868	0.04	Methyl {1-(4-chloro-2-methylphenyl)-2-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]-5-oxo-1,5-dihydro-4h-imidazol-4-ylidene}ethanoate

Tabel 2 menunjukkan Menunjukkan kapan senyawa keluar dari kolom. Semua senyawa ini keluar pada rentang waktu yang sangat berdekatan (24.65 - 24.80 menit), yang menunjukkan kompleksitas tinggi pada rentang waktu tersebut. Senyawa dengan kontribusi relatif tertinggi ditunjukkan oleh puncak pada waktu retensi 24.75 menit, yaitu 1-[5-hidroksi-2-metil-1-(p-tolil)-3-indolil]etanon dengan persentase area sebesar 0.17%. Senyawa ini termasuk golongan turunan indol yang dikenal memiliki aktivitas farmakologis seperti antioksidan dan antikanker. Puncak berikutnya pada 24.73 menit menunjukkan kehadiran senyawa kompleks logam, yaitu Tungsten, pentacarbonyl(triphenylphosphine), dengan area 0.15%. Meskipun senyawa logam ini mungkin bukan komponen alami dari *G. lucidum*, keberadaannya bisa disebabkan oleh kontaminasi dari lingkungan atau alat. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa jamur *G. lucidum* memiliki aktivitas antidiabetes dan antioksidan (Ratnaningtyas et al., 2024).

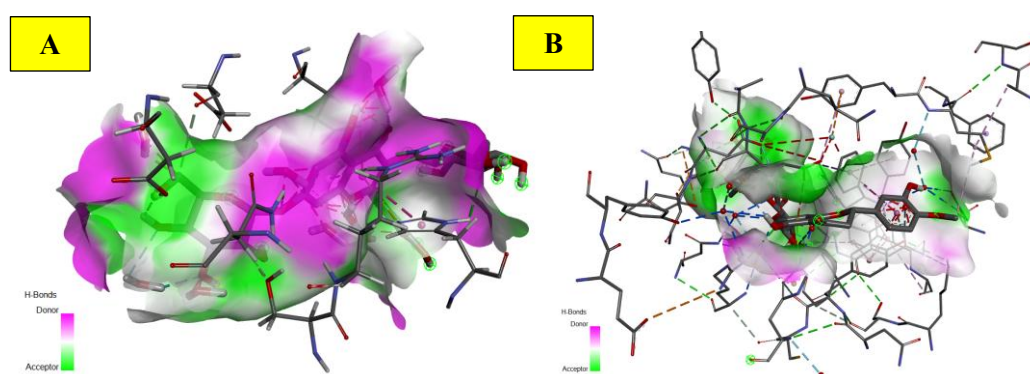
**Tabel 3.** Informasi Ligand dan Protein Target Doking *In Silico*

No	Nama Senyawa Kimia/ Protein Target	Sturktur Kimia	Rumus Kimia	Berat Molekul
1	Hesperidin		C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	610.6 g/mol
2	Quercetin		C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>17</sub>	626.5 g/mol

3	Protein 4UND	-	84.5 kDa
---	--------------	---	----------



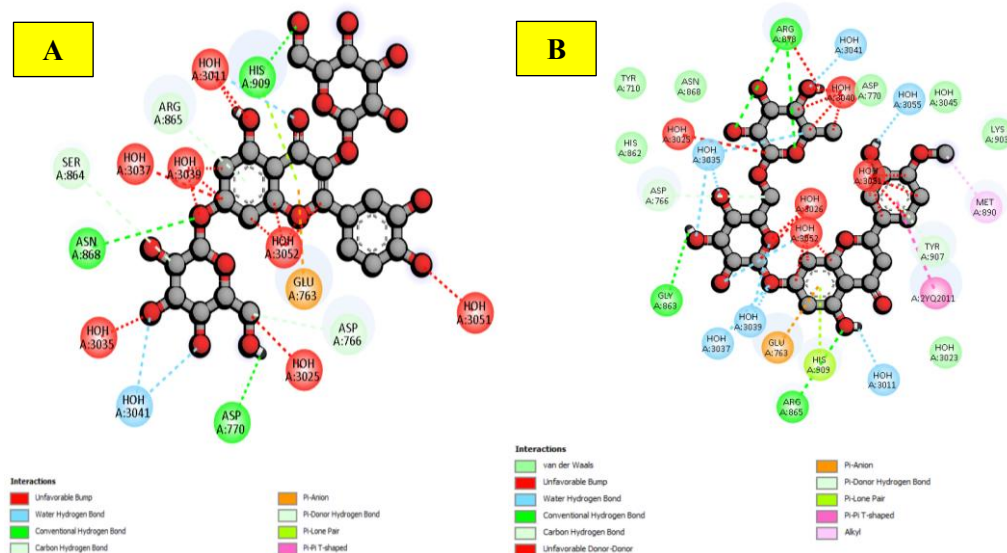
Studi *in silico* dengan pendekatan molecular docking telah dilakukan untuk mengevaluasi potensi interaksi dua senyawa flavonoid, yaitu hesperidin dan quercetin, terhadap enzim Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) dengan struktur kristal 4UND. Protein PARP dikenal berperan penting dalam perbaikan DNA, dan menjadi target terapi potensial, khususnya dalam pengembangan obat antikanker.



**Gambar 1.** Interaksi Hesperidin (A) dan Quercetin (B) Dengan Reseptor 4UND PARP Transferase Dan Visualisasi Ikatan Hidrogen (H-Bond) – Chain A

Gambar 1 memperlihatkan hasil visualisasi interaksi molekuler antara senyawa hesperidin (A) dan quercetin (B) dengan reseptor 4UND PARP transferase, khususnya pada rantai A. Visualisasi ini menampilkan posisi ligan dalam kantong pengikatan (binding pocket) enzim PARP serta interaksi ikatan hidrogen (H-bond) yang terbentuk, yang ditandai dengan garis-garis berwarna (biasanya hijau atau merah muda) yang menunjukkan koneksi antaratom. Dalam visualisasi tersebut, warna ungu muda menunjukkan wilayah donor ikatan hidrogen, sedangkan warna hijau merepresentasikan akseptor ikatan hidrogen. Warna-warna ini menggambarkan potensi daerah pada molekul protein dan ligan yang mampu menyumbang atau menerima ikatan hidrogen, yang merupakan salah satu bentuk interaksi non-kovalen yang penting dalam kestabilan kompleks protein-ligan. Senyawa hesperidin terlihat berada di dalam kantong pengikatan reseptor dan membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan residu-residu asam amino pada protein PARP. Wilayah yang berwarna ungu dan hijau di sekitar molekul hesperidin menunjukkan keberadaan donor dan akseptor H-bond, yang mengindikasikan bahwa hesperidin mampu membentuk interaksi elektrostatis yang kuat melalui gugus hidroksil dan oksigen karbonilnya. Hal ini mendukung nilai binding affinity sebesar -7,5 kcal/mol, yang diperoleh dari proses docking sebelumnya. Visualisasi interaksi quercetin menunjukkan lebih banyak ikatan hidrogen dan distribusi yang lebih luas dibandingkan hesperidin. Hal ini ditunjukkan oleh kehadiran lebih banyak garis-garis ikatan dan distribusi warna ungu dan hijau yang lebih padat. Quercetin berinteraksi dengan beberapa residu

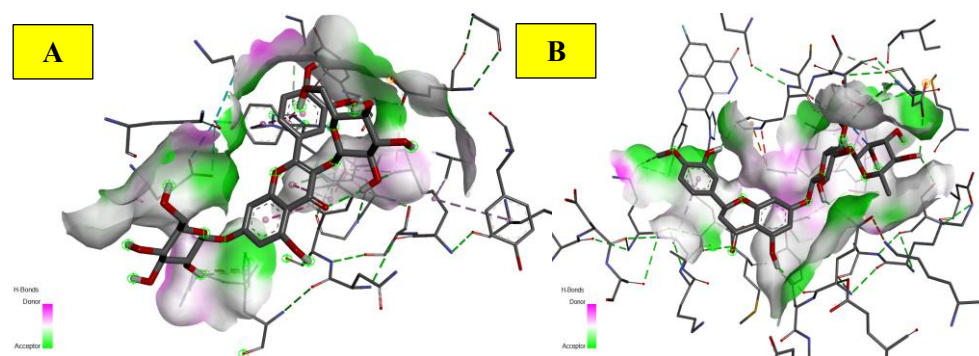
penting pada situs aktif PARP melalui gugus fenoliknya, yang diketahui memiliki kemampuan tinggi sebagai donor dan akseptor H-bond. Visualisasi ini konsisten dengan nilai binding affinity terbaik quercetin, yaitu -9,5 kcal/mol, yang menunjukkan afinitas lebih tinggi dan kompleks yang lebih stabil dibandingkan hesperidin (Tabel 3).



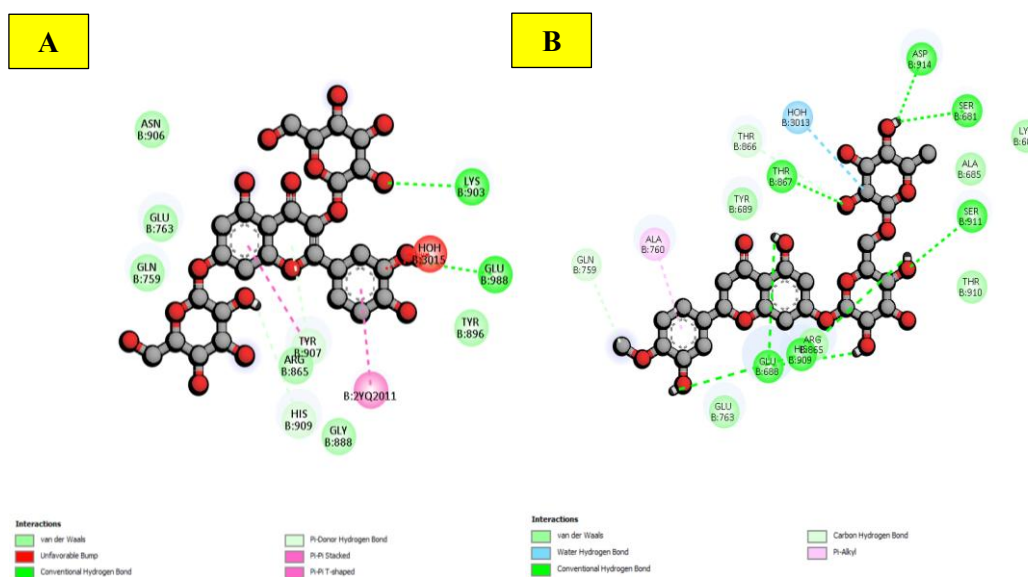
**Gambar 2.** Visualisasi Hasil Docking 2D Hesperidin (A) Dan Quercetin (B) Terhadap Protein Target 4UND PARP Transferase – Chain A

Gambar 2 menyajikan hasil visualisasi interaksi dua dimensi (2D docking interaction) antara senyawa hesperidin (gambar A) dan quercetin (gambar B) terhadap protein target 4UND PARP Transferase pada rantai A (Chain A). Hesperidin menunjukkan pola pengikatan kompleks yang melibatkan berbagai jenis interaksi. Ikatan hidrogen konvensional (ditunjukkan dengan garis hijau) antara gugus hidroksil hesperidin dengan residu ASN868, ASP766, dan ASP770, yang berperan penting dalam kestabilan pengikatan. Ikatan hidrogen berbasis air (ditunjukkan dengan garis biru dan merah) sangat menonjol dalam interaksi hesperidin. Molekul air seperti HOH A:3037, A:3039, A:3052, dan A:3051 bertindak sebagai jembatan antara ligan dan asam amino di sisi aktif reseptor. Interaksi  $\pi$ -anion (garis oranye) antara gugus aromatik hesperidin dengan residu bermuatan negatif seperti GLU763, memberikan kontribusi tambahan terhadap afinitas ikatan. Sementara itu, quercetin juga memperlihatkan profil interaksi yang kompleks, meskipun berbeda secara pola dari hesperidin. Beberapa poin penting antara lain: Ikatan hidrogen konvensional (garis hijau) terbentuk antara quercetin dengan residu GLY863, HIS909, dan ARG865, menunjukkan keterlibatan gugus hidroksil fenolik pada struktur quercetin. Selain itu, terdapat interaksi van der Waals dan interaksi elektrostatis lemah lainnya dengan residu SER864, ARG865, dan HIS909. Nilai RMSD yang rendah menunjukkan bahwa posisi ligan hasil docking sangat mirip dengan posisi ligan pada struktur asli, sehingga mengindikasikan bahwa metode docking yang digunakan berhasil mereproduksi interaksi biologis secara akurat. Sebaliknya, RMSD yang tinggi menunjukkan bahwa orientasi ligan berbeda jauh dari posisi referensi, yang dapat mengindikasikan bahwa hasil docking kurang valid atau metode yang digunakan tidak optimal (Ghalloo et al., 2022).





**Gambar 3.** Interaksi Hesperidin (A) dan Quercetin (B) Dengan Reseptor 4UND PARP Transferase Dan Visualisasi Ikatan Hidrogen (H-Bond) – Chain B



**Gambar 4.** Visualisasi Hasil Docking 2D Hesperidin (A) Dan Quercetin (B) Terhadap Protein Target 4UND PARP Transferase – Chain B

Gambar 4 menunjukkan dalam tampilan visual interaksi hesperidin, tampak senyawa tersebut berikatan erat dalam kantong aktif reseptor dengan sejumlah ikatan hidrogen yang cukup banyak dan kompleks. Warna ungu muda mewakili wilayah donor H-bond, sedangkan hijau menunjukkan akseptor H-bond. Terlihat bahwa hesperidin mampu memanfaatkan gugus hidroksilnya secara optimal untuk berikatan dengan residu-residu penting pada protein, yang mencerminkan interaksi spesifik dan multisitik. Kompleks ini mendukung nilai binding affinity sebesar -6,9 kcal/mol, seperti ditampilkan pada data sebelumnya. Sementara itu, quercetin juga terlihat berinteraksi dengan baik di dalam kantong aktif chain B, membentuk beberapa ikatan hidrogen yang kuat dan terarah. Meskipun distribusi warna hijau dan ungu tampak sedikit lebih tersebar dibandingkan hesperidin, struktur planar quercetin memungkinkan afinitas pengikatan yang optimal pada situs aktif. Hal ini sejalan dengan nilai binding affinity sebesar -7,7 kcal/mol, yang sedikit lebih baik dari hesperidin, menandakan stabilitas kompleks yang lebih tinggi (Tabel 4).

Gambar 4 menunjukkan hesperidin berinteraksi dengan beberapa residu penting seperti ARG865, TYR907, HIS909, GLU763, dan ASN906. Terlihat

adanya ikatan hidrogen konvensional (garis hijau) dan ikatan  $\pi$ - $\pi$  T-shaped serta  $\pi$ - $\pi$  stacked (garis pink) yang menunjukkan keterlibatan cincin aromatik hesperidin dalam stabilisasi kompleks. Quercetin menunjukkan interaksi lebih meluas, membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan banyak residu seperti ARG865, GLU688, GLU763, THR867, SER681, SER911, dan lainnya. Interaksi dominan adalah ikatan hidrogen konvensional (garis hijau), menandakan keterlibatan aktif gugus hidroksil quercetin dalam pengikatan reseptor. Quercetin membentuk lebih banyak interaksi ikatan hidrogen langsung, sedangkan hesperidin cenderung mengandalkan interaksi aromatik dan jembatan air. Hal ini mengindikasikan bahwa keduanya memiliki potensi sebagai inhibitor PARP, dengan mekanisme pengikatan yang berbeda namun saling melengkapi.

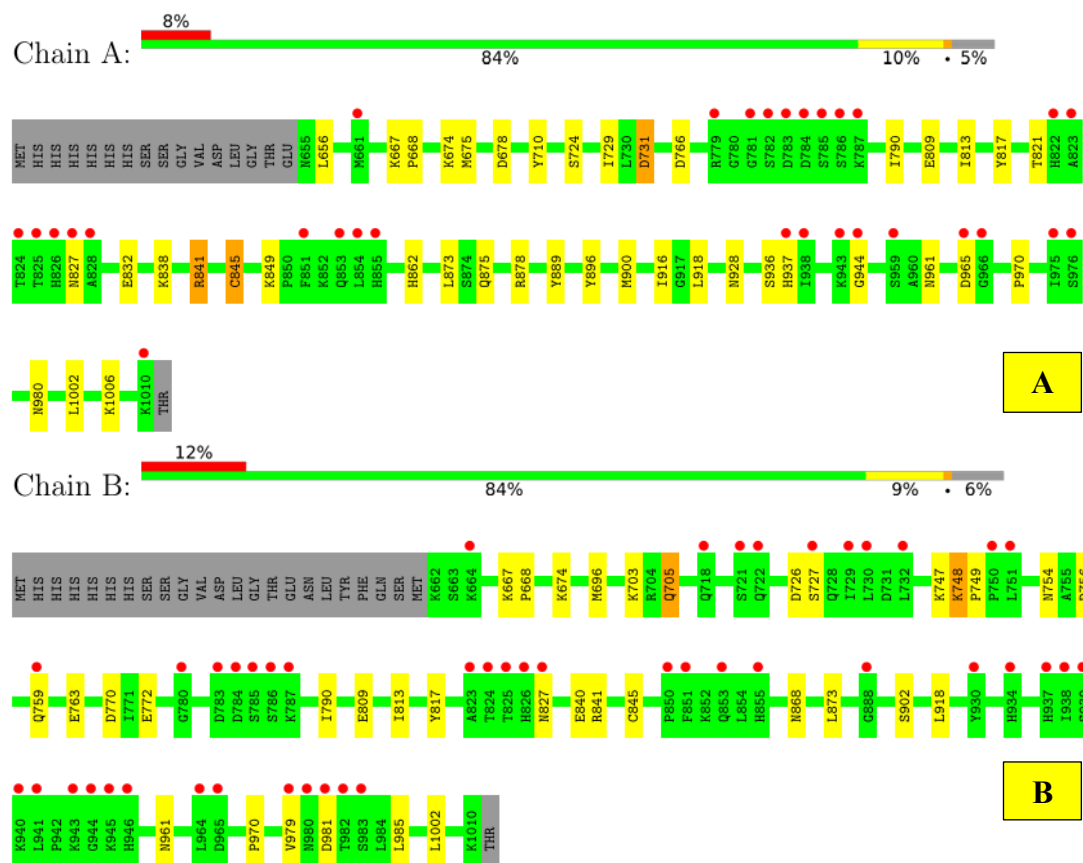
**Tabel 4.** Hasil Doking Molekuler *In Silico* (Nilai *Binding Affinity*)

No	Ligand Hasil GC- MS	PubChem ID	Protein Target	<i>Binding Affinity Value (kcal/mol)</i>	Asam Amino
1	Hesperidin	10621	4UND PARP Chain A	-7.5 -6.8 -6.6	HIS (909), GLU (763), ASP (766, 770), ASN (868), SER (864), ARG
2	Hesperidin	10621	4UND PARP Chain B	-6.9 -5.7 -5.3	ARG (878, 865), ASP (770, 766), MET (890), TYR (907), HIS (909), GLY (863), ASN, GLU
3	Quercetin	10121947	4UND PARP Chain A	-9.5 -9.4 -9.3	ASP (914), SER (681), THR (867), SER (911), GLU (688), ARG (865), HIS (909), ALA (760), LYS
4	Quercetin	10121947	4UND PARP Chain B	-7.7 -6.5 -6.4	LYS (903), GLU (988), TYR (907), ARG (865), ASN, HIS, GLY

Berdasarkan hasil docking Tabel 4, senyawa hesperidin menunjukkan nilai binding affinity terbaik sebesar -7,5 kcal/mol pada rantai A dari protein PARP. Interaksi hesperidin mencakup beberapa residu penting, seperti HIS909, GLU763, ASP766, ASN868, dan SER864, yang diduga berperan dalam stabilisasi kompleks. Sementara itu, pada rantai B, nilai binding affinity tertinggi untuk hesperidin adalah -6,9 kcal/mol, dengan keterlibatan residu ARG878, ASP770, MET890, dan TYR907. Nilai afinitas tersebut menunjukkan bahwa hesperidin memiliki ikatan yang cukup baik, meskipun relatif sedang dalam hal kekuatan ikatan terhadap PARP. Sebaliknya, senyawa quercetin menunjukkan afinitas yang lebih tinggi terhadap protein target dibandingkan hesperidin. Pada rantai A, quercetin memiliki nilai binding affinity terbaik sebesar -9,5 kcal/mol, dengan interaksi kuat terhadap residu ASP914, THR867, SER911, GLU688, ARG865, dan HIS909. Interaksi dengan residu-residu aktif tersebut mengindikasikan potensi tinggi quercetin sebagai penghambat aktivitas PARP. Untuk rantai B, quercetin juga menunjukkan nilai binding affinity yang cukup baik sebesar -7,7 kcal/mol, dengan keterlibatan residu LYS903, GLU988, TYR907, serta ARG865.

Berdasarkan keseluruhan hasil, dapat disimpulkan bahwa quercetin memiliki potensi penghambatan PARP yang lebih kuat dibandingkan hesperidin,

ditunjukkan oleh nilai *binding affinity* yang lebih negatif dan keterlibatan residu-residu kunci pada situs aktif enzim. Hal ini menjadikan quercetin sebagai kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan terapi berbasis penghambatan PARP, terutama untuk penanganan kanker payudara yang berkaitan dengan kerusakan mekanisme perbaikan DNA.



**Gambar 5.** Plot Protein, RNA, DNA, dan Rantai Polisakarida Poly[ADP-Ribose] Polymerase (PARP) Chain A (A) dan Chain B (B)

Gambar 5 menampilkan visualisasi plot interaksi residu protein dari target enzim PARP (4UND) terhadap berbagai komponen seperti protein, RNA, DNA, dan polisakarida, yang dikelompokkan dalam dua rantai utama: chain A (A) (bagian atas) dan chain B (B) (bagian bawah). Chain A menunjukkan 8% residu sangat aktif, 84% terlibat dalam tingkat menengah, dan 10%–5% sisanya tidak signifikan atau netral. Chain B menunjukkan distribusi yang hampir sama: 12% residu aktif tinggi, 84% sedang, dan sekitar 6% netral. Kedua rantai A dan B dari protein PARP memiliki sejumlah besar residu aktif yang berperan dalam pengikatan ligan atau interaksi biologis, tetapi Chain B memiliki proporsi residu sangat aktif yang sedikit lebih tinggi (12%) dibandingkan Chain A (8%).

Residu yang ditandai dengan titik merah adalah kunci dalam aktivitas pengikatan dan kemungkinan besar menjadi target penting dalam desain obat seperti inhibitor PARP. Secara umum hasil penelitian menunjukkan bahwa baik hesperidin maupun quercetin mampu membentuk interaksi kuat dan stabil dengan rantai A

dari enzim PARP (4UND). Hesperidin cenderung mengandalkan ikatan hidrogen dan jembatan air, sedangkan quercetin menunjukkan interaksi lebih beragam, termasuk interaksi  $\pi$  dan hidrogen langsung yang signifikan. Hal ini menunjukkan potensi keduanya sebagai inhibitor PARP, yang dapat ditindaklanjuti dalam pengembangan agen terapeutik, khususnya untuk pengobatan penyakit yang berkaitan dengan kerusakan DNA dan kanker.

## KESIMPULAN

Validasi docking melalui re-docking ligan ko-kristal dari 4UND menunjukkan nilai RMSD  $< 2,0$  Å, menegaskan bahwa parameter docking yang digunakan dapat menghasilkan prediksi yang valid dan akurat. Kekuatan interaksi yang ditunjukkan oleh quercetin dan rutin mendukung hipotesis bahwa keduanya dapat berperan sebagai inhibitor PARP1, yang berpotensi menghambat mekanisme perbaikan DNA pada sel kanker payudara. Terapi inhibitor PARP menawarkan pendekatan yang lebih tertarget, efektif, dan dengan efek samping yang lebih ringan dibandingkan kemoterapi tradisional. Dengan demikian, PARP bukan hanya berperan dalam menjaga kesehatan sel secara umum, tetapi juga menjadi target terapi yang menjanjikan dalam penanganan kanker payudara berbasis genetika. Penemuan ini merupakan salah satu tonggak penting dalam pengembangan terapi kanker yang presisi dan personal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chun-Chin, C., Feng, W., Lim, P. X., Kass, E. M., & Jasin, M. (2018). Homology-directed repair and the role of BRCA1, BRCA2, and related proteins in genome integrity and cancer. *Annu Rev Cancer Biol.*, 18(2), 313–336. <https://doi.org/10.1177/0022146515594631.Marriage>
- Ghada A. Youssef, Marwa M. Naguib, & Doha M. Beltagy. (2023). Bioactive compounds and in vitro evaluation of antioxidant capacities, antimicrobial properties, and effectiveness of cytotoxicity of three edible mushrooms from Egypt. *International Journal of Life Science Research Archive*, 4(2), 018–030. <https://doi.org/10.53771/ijlsra.2023.4.2.0051>
- Ghalloo, B. A., Khan, K., Ahmad, S., Aati, H. Y., Al-qahtani, J. H., Ali, B., Mukhtar, I., Hussain, M., Shahzad, M. N., & Ahmed, I. (2022). Phytochemical profiling, in vitro biological activities, and in silico molecular docking studies of dracaena reflex. *Molecules*, 27(913), 1–25.
- Huang, R., & Zhou, P. K. (2021). DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 6, Issue 1). Springer US. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00648-7>
- Husen, F. (2025). Aktivitas rutin dan  $\alpha$ - tokoferol medicinal mushroom coprinus comatus sebagai anti-inflamasi dan antidiabetes terhadap beberapa enzim secara in silico. *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science*, 21(1), 114–126.
- Husen, F., & Ratnaningtyas, N. I. (2025). Anti-inflammatory activity of the shaggy ink cap medicinal mushroom coprinus comatus (Agaricomycetes) nanogel in complete freund's adjuvant – induced rheumatoid arthritis: in silico and in vivo approach. *International Journal of Medical Mushrooms*, 27(8), 13–35.

- Islamiyati, D., Husen, F., & Ina Ratnaningtyas, N. (2023). Potensi aktivitas antibakteri ekstrak moringa oleifera (Lamk.) terhadap bakteri escherichia coli secara in silico dan in vitro. *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science*, 19(2), 80–90.
- Rao, M. M. V., & Hariprasad, T. P. N. (2021). In silico analysis of a potential antidiabetic phytochemical erythrin against therapeutic targets of diabetes. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s40203-020-00065-8>
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., & Husen, F. (2021). Nephroprotective and antioxidant effects of ethanol extract of Coprinus comatus mushroom fruit-bodies on streptozotocin-induced diabetic rat models. *The 4th International Conference on Biosciences (ICoBio 2021)*, 948 (1-13). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/948/1/012078>
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2022). Profil Mikokimia dan Aktivitas Antidiabetes Jamur Coprinus comatus pada Tikus Model Hiperglikemia dengan Induksi Streptozotocin. *Jurnal Mikologi Indonesia*, 6(1), 37–47. <https://doi.org/10.46638/jmi.v6i1.204>.Abstrak
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2024). Bioactive compound analysis jamur coprinus comatus secara kualitatif dan kuantitatif menggunakan gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science*, 20(1), 66–76.
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., & Fitrianto, N. (2024). Lingzhi or reishi medicinal mushroom ganoderma lucidum (Agaricomycetes) nanogel in complete freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis (RA) rat model: anti-arthritic, anti-inflammatory, and antioxidative activity. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 26(8), 27–40. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2024053884>
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Fitrianto, N., & Safitri, J. (2025). Microencapsulation of abalone oyster mushroom Pleurotus cystidiosus (Agaricomycetes ): antidiabetic, and anti-inflammatory activity in streptozotocin-induced diabetic rat model. *International Journal of Medical Mushrooms*, 27(7), 67–84.
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Hernayanti, Ekowati, N., & Budianto, B. H. (2022). Anti-inflammatory and immunosuppressant activity of Coprinus comatus ethanol extract in carrageenan-induced rats of Rattus norvegicus. *Molekul*, 17(3), 336–346.
- Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mtewa, A. G., Uche, C. Z., & Aslam, M. A. (2023). Phytobioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. *Food Science and Nutrition*, 11(6), 2500–2529. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3308>
- Riyaphan, J., Pham, D. C., Leong, M. K., & Weng, C. F. (2021). In silico approaches to identify polyphenol compounds as  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors against type-ii diabetes. *Biomolecules*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/biom11121877>
- Samineni, R., Samathoti, P., Gouru, S. A., Khan, A., Priyadharshni, P. S. P., Manda, K., Kishore, V. M., & Podila, N. (2024). In-silico investigation and development of cyclooxygenase-2 (1CX2) selective inhibition as a possible



- anti-inflammatory activity. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(3), 1769–1783. <https://doi.org/10.13005/bpj/2982>
- Tangutoori, S., Baldwin, P., & Sridhar, S. (2015). PARP inhibitors: A new era of targeted therapy. *Maturitas*, 81(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.01.015>
- Zhao, W., Wiese, C., Kwon, Y., Hromas, R., & Sung, P. (2020). The BRCA tumor suppressor network in chromosome damage repair by homologous recombination. *Annu Rev Biochem*, 20(88), 221–245. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111058>.