



ARTIKEL

Virtual Screening Peptida Aktif Antikanker dari Myosin Ikan Gabus (*Channa striata*)

Gusti Ira Julia^{1,*}, Noer Komari¹

1 Program Studi S-1 Kimia FMIPA Universitas Lambung Mangkurat, Indonesia

Koresponden: E-mail: nkomari@ulm.ac.id

Diterima 20 Feb 2022
Diperbaiki 28 Mar 2022
Diterbitkan 20 Apr 2022

ABSTRAK

Ikan gabus adalah ikan air tawar yang sering digunakan dalam bidang kesehatan karena dianggap memiliki khasiat yang telah teruji secara klinis untuk beberapa penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi peptide aktif dari myosin ikan gabus (*Channa striata*) dan untuk menentukan interaksi peptid aktif sebagai ligan dengan reseptor protein yang berperan sebagai regulator sel kanker dengan menggunakan metode molecular docking. Sequence protein myosin diperoleh dari uniprotKB database. Peptide screening menggunakan server pemotong peptida biopep-UWM, innovagen AB, allerTOP, dan toxinpred. Molecular docking dilakukan dengan SwissDock dan sifat fisikokimia peptide ditentukan dengan SwissADME. Hasil penelitian menunjukkan 11 peptida aktif dari ikan gabus, yaitu namely AK, IR, EA, QK, QR, AER, VIQ, DTSK, SPEEK, TPEEK dan EEQAEPDGTEAADK. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa peptida AK sebagai ligan berinteraksi kuat dengan protein tirosin-kinase (PDB ID: 6Z4D) dengan energi interaksi -9,72 kkal/mol. Residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan adalah Lys-716, Asp-800, dan Glu-804 (ikatan hidrogen), Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 and Phe-795 (ikatan hidrofobik). Peptida AK secara *in silico* memiliki potensial sebagai anti kaker dengan menghambat protein tirosin kinase.

Kata Kunci: *anti kanker; in silico; molecular docking; myosin; peptide aktif.*

ABSTRACT

Snakehead fish, a freshwater fish, is largely used for health and pharmaceutical therapeutic and traditional medicine because its ingredients have been clinically proven in several diseases. This study aims to predict the active peptides derived from snakehead fish myosin (*Channa striata*) and to determine the interaction of active peptides as ligands with protein receptors that play a vital role in regulating cancer cell through molecular docking simulation. Myosin protein sequences were obtained from the UniProtKB database. Peptide screening used a peptide cutter web server, biopep-UWM, innovagen AB, allerTOP, and toxinpred. Molecular docking using the swissdock server and the physicochemical properties of the peptides were determined by the swissADME server. The screening results showed eleven active peptides from snakehead fish, namely AK, IR, EA, QK, QR, AER, VIQ, DTSK, SPEEK, TPEEK and EEQAEPDGTEAADK. The molecular docking results showed that the AK (alanyllysine) ligand strongly bound to protein tyrosinase kinase (PDB ID: 6Z4D) resulting in a bond energy value (ΔG) of -9.72 kcal/mol. Amino acid residues of tyrosine kinase to ligands: Lys-716, Asp-800 and Glu-804 (2 bonds), Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 and Phe-795. AK peptide *in silico* has potential as an anticancer by inhibiting the action of protein tyrosine kinase.

Keywords: *myosin, active peptide, molecular docking, in silico, anticancer*

PENDAHULUAN

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan air tawar yang umumnya ditemukan di Kalimantan dan seluruh perairan Indonesia. Ikan ini dimanfaatkan pada bidang

kesehatan dan farmasi serta telah diasosiasikan sebagai obat [1] karena memiliki kemampuan yang baik dalam proses penyembuhan luka [2]. Menurut Kwan et al. (2020) [3] protein myosin pada ikan gabus dapat membantu proses penyembuhan luka dengan adanya korelasi antara rantai

ringan myosin (myosin light chain) dan rantai berat myosin (myosin heavy chain) untuk merangsang proses angiogenesis.

Protein miofibril merupakan golongan protein larut garam dengan kandungan protein terbesar pada ikan yang terdiri atas myosin, aktin, dan protein regulasi. Menurut penelitian Gultom et al (2015) [4] diperoleh protein miofibril pada ikan gabus sebesar 3,65 mg/g. Protein miofibril yang merupakan rangkaian asam amino, dimana didalamnya berisikan ikatan antara myosin dan aktin yang dapat berperan sebagai peptida antikanker (ACP) yaitu peptida kecil yang mengandung urutan asam amino, bersifat selektif dan beracun bagi sel kanker [5]. Myosin adalah sekelompok protein khusus yang digunakan untuk kontraksi otot dan gerakan pada sel eukariotik dengan adenosin trifosfat (ATP) sebagai energi [6].

Pengembangan peptida antikanker diperlukan untuk memperoleh obat antikanker dengan efek yang minim karena belum terdapat obat antikanker yang efektif tanpa menimbulkan efek samping, serta perolehan dapat menggunakan pendekatan kimia komputasi (in silico) sebelum pengujian secara in vitro maupun in vivo [7]. Interaksi antara senyawa bioaktif dan protein target dapat diprediksi melalui metode komputasi sehingga mekanisme kerja dari peptida antikanker dapat dipahami dan diperoleh gambarannya yang selanjutnya dapat dikembangkan menjadi obat antikanker. Jika tersedia model dari target obat melalui teknik komputasi maka pengembangan obat antikanker dapat dirancang dengan bantuan komputer (Computer-Aided Drug Design) yang berbasis struktur (Structure Based Drug Design) untuk mensimulasi penambatan (docking) senyawa uji ke dalam struktur protein target dengan berbagai posisi, konformasi dan orientasi. Salah satu program simulasi docking yang umum digunakan adalah AutoDock [8]. Selain itu banyak simulasi docking dilakukan melalui web server docking. Docking molecular dapat dilakukan antara peptida antikanker sebagai ligan dengan reseptor protein yang berperan pada regulasi sel kanker.

Beberapa penelitian peptida antikanker sebelumnya telah dilakukan, diantaranya pada katak bercakar Afrika diperoleh ACP α -heliks pertama yang menghambat sel kanker paru sebesar 110 $\mu\text{g ml}^{-1}$ [9], pada sapi diperoleh ACP berlipit β yang khas yang menghambat sel kanker lambung sebesar 32 μM [10]. Belum ada penelitian yang berkaitan dengan peptida antikanker pada *Channa striata*. Penelitian ini akan memanfaatkan myosin *Channa striata* yang diduga mengandung peptida antikanker melalui pendekatan virtual screening dan molecular docking.

METODE

2.1 Alat

Alat yang digunakan adalah perangkat keras (hardware) berupa komputer yang terkoneksi dengan internet dan perangkat lunak (software) yang digunakan adalah Mozilla Firefox untuk mengakses web server UniProtKB

(<https://www.uniprot.org/>), web server ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>), web server Peptide Cutter (https://web.expasy.org/peptide_cutter/), web server Biopep-UWM (<http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php/en/biopep>), web server AntiCP (<http://crdd.osdd.net/raghava/anticp/index.html>), web server Innovagen AB (<http://www.innovagen.com/>), web server AllerTOP (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>), web server ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>), web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan web server SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>). Perangkat lunak untuk visualisasi hasil docking adalah UCSF Chimera 1.14 yang diunduh dari (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>).

2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah sekuen protein myosin pada *Channa striata* dalam format FASTA dengan kode UniProtKB T1QW49 dan I6VKR6.

2.3 Prosedur

Pemilihan Sekuen Protein

Sekuen protein diakses pada Web server UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>) kemudian diperoleh protein myosin *Channa striata* dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 masing-masing disimpan dalam format FASTA di notepad.

Analisis Sekuen Protein dengan ProtParam

Sifat fisikokimia sekuen protein diakses pada Web server ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>) dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA masing-masing disalin pada kolom amino acid sequence dan tekan compute parameters.

Pemotongan Protein dengan Peptide Cutter

Hasil dari pemotongan sekuen protein diakses pada Web server Peptide Cutter (https://web.expasy.org/peptide_cutter/). Sekuen protein dalam format FASTA dari UniProtKB masing-masing disalin pada kolom yang tersedia kemudian dipilih enzim kimotripsin, pepsin (pH 1.3), pepsin (pH>2) dan tripsin dan tekan perform. Informasi umum yang diperoleh berupa jenis enzim pemotong, posisi pemotongan, sekuen peptida hasil pemotongan, jumlah asam amino dan berat molekul peptida.

Virtual Screening

Biopep-UWM

Data prediksi antikanker dan sifat fisikokimia diakses pada Web server Biopep-UWM (<http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php/en/biopep>).

Innovagen AB

Data jumlah residu, berat molekul, koefisien kepunahan, titik isoelektrik, muatan pada pH 7 dan

perkiraan kelarutan diakses pada Web server Innovagen AB (<http://www.innovagen.com/>).

AllerTOP

Keterangan bahwa sekuen peptida tersebut allergen atau non-allergen dan terdapat informasi mengenai sekuen protein terdekat diakses pada Web server AllerTOP (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>).

ToxinPred

Sifat fisikokimia dan prediksi bahwa sekuen peptida tersebut toxin atau non-toxin diakses pada Web server ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>).

Preparasi Protein dan Ligan

Preparasi Tyrosine kinase diakses dari Web server RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>). Struktur 6Z4D dipilih dalam format PDB kemudian file tersebut dibuka dengan program USCF Chimera 1.14 untuk preparasi ligan yang diakses dari (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>) kemudian ligan yang sudah siap didocking disimpan dalam file MOL2.

Molecular Docking dengan SwissDock

Hasil docking diakses dari Web server SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>) melalui protein target yang diperoleh dengan format PDB dan ligan berupa file MOL2.

Merubah Sekuen Peptida menjadi Rumus SMILES dengan NovoPro

Rumus SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) diakses dari Web server NovoPro (<https://www.novoprolabs.com/tools/convert-peptide-to-smiles-string>).

Analisis dengan SwissADME

Hasil yang diperoleh berupa sifat fisikokimia, lipofilisitas, kelarutan air, farmakokinetik, keserupaan obat dan kimia obat (medicinal chemistry) dikases dari Web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini digunakan *Channa striata* sebagai sumber protein karena memiliki kandungan protein yang tinggi terutama albumin dan asam amino esensial [11]. Albumin ikan gabus memiliki peran penting dalam peredaran dan farmakodinamik obat antikanker [12]. Pada proses pemilihan sekuen protein digunakan protein myosin dari *Channa striata*. Hasil pencarian sekuen protein pada web server UniprotKB (<https://www.uniprot.org/>) dengan memasukkan kata kunci "myosin" dengan pilihan organisme pada kolom other organism "Channa striata" terdapat 2 jenis protein yang berbeda. Data diakses pada tanggal 30 Maret 2021. Hasil pencarian ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan terdapat 2 protein myosin pada organisme *Channa striata* dengan 2 kode yang berbeda yaitu T1QW49 dengan panjang asam amino sebanyak 255 dan I6VKR6 dengan panjang asam amino sebanyak 243. Pada penelitian ini digunakan kedua protein tersebut. Analisis dilakukan menggunakan web server ProtParam

(<https://web.expasy.org/protparam/>). Analisis dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia sekuen protein. Sekuen protein myosin dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA disalin dan ditempelkan pada kolom amino acid sequence sehingga diperoleh sifat fisikokimianya. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 2 dengan kode T1QW49 dan Tabel 3 dengan kode I6VKR6.

3.1. Pemotongan Protein dengan Peptide Cutter

Protein myosin sebagai sumber peptida aktif di hidrolisis *in silico* dengan menggunakan enzim proteolitik yaitu kimotripsin, pepsin (pH 1,3), pepsin (pH>2) dan tripsin. Terdapat sekuen peptida hasil pemotongan dengan kode T1QW49 menggunakan enzim pencernaan yaitu kimotripsin, pepsin (pH 1,3), pepsin (pH>2) dan tripsin menghasilkan 16 dipeptida, 8 tripeptida dan 22 oligopeptida dengan 46 letak posisi pemotongan sedangkan hasil pemotongan sekuen protein dengan kode I6VKR6 menghasilkan 44 letak posisi pemotongan dengan 15 dipeptida, 8 tripeptida dan 21 oligopeptida.

3.2. Sekuen Peptida Antikanker

Skrining dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan untuk memprediksi sekuen peptida bersifat antikanker atau tidak. Hasil skrining prediksi sekuen peptida dengan kode T1QW49 sebanyak 40 sekuen peptida berpotensi sebagai antikanker yaitu ITGESGAGK, TVNTK, VIQ, ASIAAVGGGGK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, IHF, SSADIET, EK, SR, VTF, AER, HI, QI, SNQKPEL, DM, ITNNP, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, TPEEK, TGV, TGAIMH, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, SAY, MG, NSAD, IK, LCHPR, VK, VGNE, VTK, AVGA dan AK sedangkan hasil pada kode I6VKR6 sebanyak 38 sekuen protein yaitu TVNTK, VIQ, ASIAAVGGCGK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, IHF, SSADIET, EK, SR, VTF, AER, HI, QI, SNQKPEL, DM, ITNNP, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, SPEEK, MG, TGAIMH, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, SAY, MG, NSAD, IK, LCHPR, VK, VGNE, VTK dan AIGA berpotensi sebagai antikanker.

Skrining dengan Innovagen AB dilakukan untuk mengetahui kelarutan dari sekuen peptida yang berpotensi sebagai antikanker. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan pada peptide property calculator sehingga diperoleh sifat kelarutannya. Hasil skrining sekuen peptida kode T1QW49 sebanyak 27 sekuen peptida memiliki kelarutan air yang baik (Good water solubility) yaitu ITGESGAGK, TVNTK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, SSADIET, EK, SR, AER, SNQKPEL, DM, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, TPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, NSAD, IK, VK, VGNE, VTK dan AK, sedangkan hasil skrining sekuen peptida kode I6VKR6 sebanyak 26 sekuen peptida memiliki kelarutan air yang baik yaitu TVNTK, VIQ, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, SSADIET, EK, SR, AER, SNQKPEL, DM, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, SPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, NSAD, IK, VK, VGNE dan VTK. Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai kebutuhan respon farmakologis [13]. Obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk akan memerlukan

Tabel 1 Hasil pencarian myosin pada organisme Channa striata

No.	Kode	Nama Protein	Nama Gen	Organisme	Panjang Asam Amino
1.	T1QW49	Cardiac muscle myosin heavy chain 6	MYH6	Channa striata (Snakehead murrel) (Ophicephalusstriatus)	255
2.	I6VKR6	Cardiac muscle myosin heavy chain 6	MYH6	Channa striata (Snakehead murrel) (Ophicephalusstriatus)	243

Tabel 2 Hasil sifat fisikokimia sekuen protein dengan kode T1QW49

Sifat Fisikokimia	Hasil
Rumus kimia	C1240H1959N333O390S6
Jumlah asam amino	255
Berat molekul	27964,55
Titik isoelektrik (pI)	6,50
Waktu paruh	100 jam pada mamalia retikulosit (<i>in vitro</i>) >20 jam pada ragi (<i>in vivo</i>) >10 jam pada <i>Escherichia coli</i> (<i>in vivo</i>)
<i>Instability index</i> (II)	31,10
<i>Aliphatic index</i>	80,75
<i>Grand average of hydropathicity</i> (GRAVY)	-0,377

Tabel 3 Hasil sifat fisikokimia sekuen protein dengan kode I6VKR6

Sifat Fisikokimia	Hasil
Rumus kimia	C1195H1882N322O372S8
Jumlah asam amino	243
Berat molekul	26968,50
Titik isoelektrik (pI)	6,50
Waktu paruh	1.3 jam pada mamalia retikulosit (<i>in vitro</i>) 3 menit pada ragi (<i>in vivo</i>) 3 menit pada <i>Escherichia coli</i> (<i>in vivo</i>)
<i>Instability index</i> (II)	36,88
<i>Aliphatic index</i>	80,33
<i>Grand average of hydropathicity</i> (GRAVY)	-0,388

dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral [14]. Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih lambat diserap, menyebabkan rendahnya bioavailabilitas obat dalam tubuh [15].

Skrining dengan AllerTOP dilakukan untuk mengetahui prediksi allergen atau non-allergen dari sekuen peptida yang sudah diketahui bahwa kelarutannya baik dan mendapat informasi mengenai sekuen peptida terdekat. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan pada kolom yang telah tersedia sehingga menghasilkan prediksi alergenitas dan peptida terdekat. Hasil skrining sekuen peptida kode T1QW49 sebanyak 9 sekuen peptida yang tidak bersifat allergen yaitu DTSK, EA, IR, AER, TPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, dan AK, sedangkan sekuen peptida kode I6VKR6 sebanyak 9 sekuen peptida yaitu VIQ, DTSK, EA, IR, AER, SPEEK, QK, QR dan EEQAEPDGTEAADK. Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang dihasilkan oleh sistem imun dari dalam tubuh manusia yang merupakan respon terhadap substansi asing yang berasal dari luar tubuh yang biasa disebut dengan antigen atau alergen dimana pada saat-saat tertentu bisa menimbulkan kematian [16]. Alergi obat adalah reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis [17]. Reaksi simpang obat (RSO) merupakan reaksi yang tidak diinginkan atau reaksi yang

berbahaya yang muncul pada dosis normal [18]. Peptida terdekat dari sekuen peptida yang dianalisis diperoleh dari AllerTop menunjukkan prediksi paparan peptida yang telah melalui pengujian sebagai allergen atau non- allergen [19].

Skrining dengan ToxinPred dilakukan untuk memprediksi sekuen peptida yang tidak allergen bersifat toxin atau non-toxin. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan ke dalam kolom yang telah tersedia sehingga menghasilkan prediksi toksisitas. Hasil skrining sekuen peptida kode T1QW49 sebanyak 9 sekuen peptida yang tidak bersifat non-toxin yaitu DTSK, EA, IR, AER, TPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, dan AK, sedangkan sekuen peptida kode I6VKR6 sebanyak 9 sekuen peptida yaitu VIQ, DTSK, EA, IR, AER, SPEEK, QK, QR dan EEQAEPDGTEAADK. Simulasi docking dapat dipergunakan untuk memperoleh mekanisme kerja suatu senyawa kimia atau makromolekul seperti protein maupun peptida, dalam skala molekuler sehingga dimungkinkan untuk mendesain obat berbasis struktur [20]. Sekuen peptida yang telah melalui proses skrining dan berpotensi sebagai antikanker selanjutnya akan dilakukan simulasi docking yang dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Hasil skrining sekuen peptida dengan kode T1QW49 dan I6VKR6

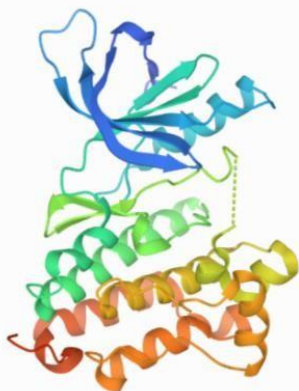
Sekuen Peptida T1QW49	Sekuen Peptida I6VKR6	Prediksi Antikanker	Prediksi Kelarutan	Prediksi Alergenisitas	Prediksi Toksisitas
DTSK	VIQ	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
EA	DTSK	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
	EA	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
IR	IR	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
AER	AER	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
TPEEK	SPEEK	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
QK	QK	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
QR	QR	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
EEQAEPDG TEAADK	EEQAEPDG TEAADK	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin
AK	AK	Anticp	Good water solubility	Probable Non-Allergen	Non-Toxin

Tabel 4 menunjukkan hasil skrining sekuen peptida berpotensi sebagai obat antikanker dengan sifat kelarutan yang baik, tidak bersifat allergen dan tidak bersifat toksik. Pada kode T1QW49 menunjukkan 5 dipeptida yaitu EA, IR, QK, QK dan AK, 1 tripeptida yaitu AER dan 3 oligopeptida yaitu DTSK, TPEEK dan EEQAEPDGTEAADK sedangkan pada kode I6VKR6 menunjukkan 4 dipeptida yaitu EA, IR, QK dan

QR, 2 tripeptida yaitu VIQ dan AER, 3 oligopeptida yaitu DTSK, SPEEK dan EEQAEPDGTEAADK.

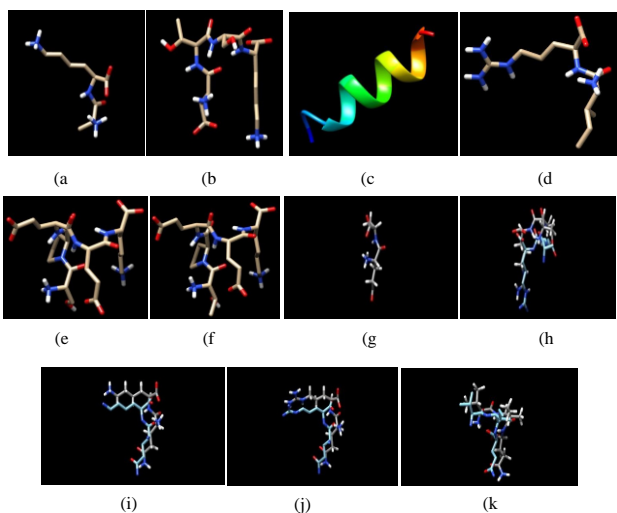
3.3. Preparasi Protein dan Ligan

Preparasi protein dan ligan menggunakan program USCF Chimera 1.14. Pada penelitian ini digunakan protein tirosin kinase (PDB ID: 6Z4D) sebagai senyawa protein antikanker yang diunduh pada protein data bank (PDB)



Gambar 1 Struktur 3D protein tirosin kinase

Gambar 1 menunjukkan struktur 3D protein tirosin kinase yang dirilis pada tahun 2020 oleh Janina Niggenaber, Matthias P. Muller dan Daniel Rauh yang memiliki 2 rantai yaitu A dan B dan memiliki 333 panjang urutan (sequence length). Diuji menggunakan X-Ray Diffraction dan memiliki resolusi 2.00 Å [21]. Hasil preparasi ligan dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Hasil preparasi ligan dengan UCSF Chimera 1.14
 (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK (f) Ligan TPEEK (g) Ligan EA (h) Ligan AER (i) Ligan QK (j) Ligan QR dan (k) Ligan VIQ

Gambar 2 menunjukkan hasil preparasi ligan yang energinya sudah diminimalisasi. Hasil minimalisasi energi menunjukkan bahwa ligan memiliki konformasi yang lebih stabil [22] sedangkan pada preparasi protein target dengan memisahkan protein dengan ligan yang bertujuan untuk mendapatkan protein tanpa ligan sehingga tersedia ruang untuk proses docking dan juga dilakukan penghilangan molekul air (H₂O) disekitar struktur protein dan untuk menyisakan asam amino pada protein target sehingga pada proses docking yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan asam amino [23].

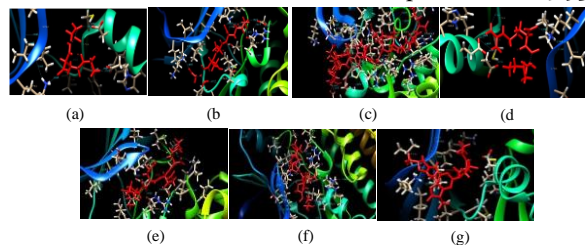
3.4. Molecular Docking dengan SwissDock

SwissDock digunakan untuk memprediksi interaksi molekuler yang mungkin terjadi antara protein target dan molekul kecil. Docking dilakukan antara protein target dengan ligan uji dan protein target dengan ligan pembanding. Hasil yang didapat adalah data energi dan struktur hasil docking [24] sedangkan Chimera 1.14. digunakan sebagai program untuk visualisasi interaktif dan analisis struktur molekul. Hasil docking molecular dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5 Hasil molecular docking dengan SwissDock

Protein Target	Ligan	Estimated ΔG (kcal/mol)
Tirosin Kinase (PDB EEQAEPDGTEA ID 6Z4D)	AER	-9,69
	AK	-9,72
	DTSK	-10,53
	EA	-9,17
	ADK	-17,08
	IR	-9,71
	QK	-9,54
	QR	-9,03
	SPEEK	-12,43
	TPEEK	-13,04
	VIQ	-9,01
Mavelertinib	-9,71	

Pada Tabel 5 diperoleh nilai energi ikatan (ΔG) pada Mavelertinib sebagai native ligand sebesar -9,71 kkal/mol. Energi ikatan pada proses docking berkaitan dengan interaksi dan afinitas ikatan senyawa uji terhadap protein target [25]. Ligan dengan ΔG yang lebih rendah dibandingkan dengan native ligand menunjukkan bahwa ikatan yang terjadi antara ligan dan protein lebih stabil sehingga memiliki potensi menghambat kerja enzim protein target [26] yang menunjukkan bahwa masing-masing ligan berpotensi sebagai obat sehingga analisis dilanjutkan dengan ligand Mavelertinib, AK, DTSK, EEQAEPDGTEAADK, IR, SPEEK dan TPEEK. Ligan-reseptor yang saling berinteraksi cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekuler pada ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen yang berkontribusi pada ΔG dari ligan-reseptor [27]. Hasil molecular docking divisualisasikan dengan UCSF Chimera 1.14 dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 Hasil molecular docking divisualisasikan dengan USCF Chimera 1. 14 (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK (f) Ligan TPEEK dan (g) Mavelertinib

Hasil molecular docking divisualisasikan dengan USCF Chimera 1.14 dapat dilihat pada Tabel 6. Pada Gambar 3 dan Tabel 6 merupakan hasil docking yang divisualisasikan dengan USCF Chimera 1. 14. Residu asam amino yang mempunyai interaksi yang sama dengan Mavelertinib untuk ligan AK yaitu Lys-716, Val-717, Pro-794 dan Phe-795, untuk ligan DTSK yaitu Lys-716, Leu-844, Phe-795 dan Pro-794, untuk ligan EEQAEPDGTEAADK yaitu Lys-728, Lys-716, Leu-792, Pro-794, Phe-795 dan Leu-844, untuk ligan IR yaitu Lys-716, Phe-795, Leu-718 dan Val-717, untuk ligan SPEEK yaitu Leu-718 dan Phe-723 sedangkan untuk ligan TPEEK yaitu Leu-718 dan Leu-844. Residu asam amino yang sama pada masing-masing ligan diikat oleh active side yang sama dengan Mavelertinib. Sisi aktif (active side/binding side) adalah daerah spesifik pada makromolekul dimana substrat akan terikat dan mengalami reaksi kimia [28].

Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok disebelah dalam struktur globular dari protein [29]. Residu yang terlibat pada interaksi hidrofobik merupakan residu dari asam amino yang bersifat nonpolar. Residu asam amino yang bersifat nonpolar (hidrofobik) cenderung membentuk kelompok pada bagian interior protein [27] sedangkan ikatan hidrogen memberikan kontribusi terhadap afinitas senyawa uji dengan protein target [30].

Tabel 6 Hasil molecular docking divisualisasikan dengan USCF Chimera 1.14

Protein Target	Ligan	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	AK	Lys-716, Asp-800, Glu-804 (2 ikatan) Asp-855, Asp- 837, Asn-842,	Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794, Phe-795
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	DTSK	Lys-745 (2 ikatan), Asp-800, Lys-716	Leu-858, Thr-854, Leu-844, Ala-743, Phe-795, Pro-794
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	EEQAEP DG TEAADK	Glu-804 (2 ikatan), Arg-814, Asn-842,	Lys-728, Lys-716, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Leu-844, Thr-854, Tyr-891, Pro-877, Val-876,

Protein Target	Ligan	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik
		Asp- 837, Arg-889, Arg-836 (2 ikatan)	Met-881
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	IR	Lys-716, Glu-804 (3 ikatan)	Pro-749, Phe-795, Tyr-801, His-805, Leu-718, Val-717, Ser-720
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	SPEEK	Asn-842	Ser-720, Leu-718, Val-726, Phe-723, Leu-747, Leu-858, Leu-862, Lys-860, Ala-859, Arg-836, Leu-799
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	TPEEK	Asp-800 (2 ikatan), Cys-797 (2 ikatan), Ala-722, Asp-855, Asp-837	Leu-862, Ala-859, Val-876, Pro-877, Phe-723, Ser-720, Leu-718, Leu-844, Thr-854, Leu-799
Tirosin Kinase (PDB ID 6Z4D)	Mavelertinib	Lys-716, Leu-718	Val-717, Lys-728, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Met-793, Leu-792, Phe-723, Lys-715, Leu-844

3.5. Analisis dengan SwissADME

SMILES merupakan suatu cara membaca kode ikatan kimia yang dituliskan untuk melakukan pengenalan senyawa dan informasi kimia dengan cara modern. Penggunaan kode SMILES yang sederhana memungkinkan pengguna mengkodekan struktur kimia yang mudah digunakan [31]. Rumus SMILES diperlukan untuk memasukkan data ke web server SwissADME yang digunakan untuk mengetahui sifat fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat mirip obat dan keramahan kimia obat dari satu atau beberapa molekul kecil untuk mendukung penemuan obat. Analisis dilakukan dengan menggunakan web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dengan memasukkan rumus SMILES. Hasil analisis dengan SwissADME dapat dilihat pada Tabel 7.

Lipinski et al (1997) [32] telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi lemak/air (log P) lebih besar +5, ikatan-H donor (HBD) tidak lebih besar 5, dan ikatan-H aseptor (HBA) tidak lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima. Penyerapan Gastrointestinal (GI) menunjukkan penyerapan obat yang baik dari saluran gastrointestinal [33]. Bioavailabilitas merupakan ketersediaan hayati obat di dalam darah untuk dapat memberikan efek terapi. Bioavailabilitas adalah tahap penting yang harus dicapai oleh semua obat, terutama obat-obat oral yang harus

Tabel 7 Analisis dengan SwissADME

Ligan (Rumus Struktur)	Berat Molekul (g/mol)	Jumlah Donor Ikatan H	Jumlah Aseptor Ikatan H
AK (C ₉ H ₁₉ N ₃ O ₃)	217,27	4	5
DTSK (C ₁₇ H ₃₁ N ₅ O ₉)	449,46	9	11
EEQAEPD GTEAADK (C ₅₉ H ₉₂ N ₁₆ O ₂₉)	1489,45	23	31
IR (C ₁₂ H ₂₅ N ₅ O ₃)	287,36	6	5
SPEEK (C ₂₄ H ₄₀ N ₆ O ₁₁)	588,61	9	13
TPEEK (C ₂₅ H ₄₂ N ₆ O ₁₁)	602,63	9	13
Mavelertinib (C ₁₈ H ₂₂ FN ₉ O ₂)	415,42	2	7

melewati berbagai tahapan seperti disintegrasi, kelarutan, disolusi, dan akhirnya dapat menembus membran untuk mencapai sirkulasi sistemik serta memberikan efek terapi [34].

Pada Tabel 7 menunjukkan hasil analisis bahwa ligan AK memiliki berat molekul sebesar 217,27 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 4, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 5, nilai log P sebesar 1,22, penyerapan GI menunjukkan high, Lipinski menunjukkan yes dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0,55. Hal ini menunjukkan bahwa ligan AK memenuhi aturan Lipinski. Pada ligan DTSK memiliki berat molekul sebesar 449,46 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 11, nilai log P sebesar 0,32, penyerapan GI menunjukkan low, Lipinski menunjukkan no dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0,17. Hal ini menunjukkan bahwa ligan DTSK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, penyerapan GI bersifat low dan Lipinski menunjukkan no. Pada ligan EEQAEPDGTEAADK memiliki berat molekul sebesar 1489,45 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 23, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 31, nilai log P sebesar -1,02, penyerapan GI menunjukkan low, Lipinski menunjukkan no dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0,11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan EEQAEPDGTEAADK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, penyerapan GI bersifat low dan Lipinski menunjukkan no. Pada ligan IR memiliki berat molekul sebesar 287,36 g/mol jumlah donor ikatan H sebanyak 6, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 5, nilai log P sebesar 1,00, penyerapan GI menunjukkan low, Lipinski menunjukkan yes dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0,55. Hal ini menunjukkan bahwa ligan IR tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan jumlah donor ikatan H melebihi aturan Lipinski dan penyerapan GI bersifat low. Pada ligan SPEEK memiliki berat molekul sebesar 588,61 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 13, nilai log P sebesar 0,89, penyerapan GI menunjukkan low, Lipinski menunjukkan no dan memiliki skor bioavailabilitasnya

sebesar 0,11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan SPEEK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, penyerapan GI bersifat low dan Lipinski menunjukkan no. Pada ligan TPEEK memiliki berat molekul sebesar 602,63 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah aseptor ikatan H sebanyak 13, nilai log P sebesar 1,30, penyerapan GI menunjukkan low, Lipinski menunjukkan no dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0,11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan TPEEK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, penyerapan GI bersifat low dan Lipinski menunjukkan no.

Menurut penelitian ligan AK (alanine-lysine) berpotensi sebagai obat antikanker yang telah memenuhi aturan Lipinski, dimana pada penelitian Manavalan et al (2017) [35] menunjukkan bahwa peptida antikanker (ACP) didominasi oleh beberapa residu asam amino seperti A (alanine), F (phenylalanine), K (lysine), L (leucine) dan W (tryptophan). Residu asam amino F (phenylalanine), A (alanine) dan K (lysine) sangat disukai di N-terminus dan residu asam amino L (leucine) dan K (lysine) lebih disukai di C-terminus menurut hasil penelitian dari Agrawal et al (2020) [36]. Proses penentuan suatu senyawa memiliki potensi sebagai molekul obat dimulai dengan mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi aturan Lipinski [37]. Obat yang tidak memenuhi salah satu aturan Lipinski, maka obat tersebut tidak dapat digunakan secara efektif dengan oral dan disarankan melalui injeksi karena akan berbahaya di dalam tubuh [38].

Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif. Berat molekul yang lebih dari 500 tidak dapat berdifusi menembus membran sel. Semakin besar nilai log P maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Molekul yang memiliki sifat terlalu hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas didalam tubuh sehingga selektifitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi [32].

KESIMPULAN

Peptida aktif yang diperoleh dari myosin Channa stirata adalah peptida AK (alanyl-lysine). Interaksi peptida AK (alanil-lysine) dengan protein tirosin kinase menghasilkan energi ikatan (ΔG) sebesar -9,72 kkal/mol. Residu asam amino yang berikatan hidrogen adalah Lys-716, Asp- 800, dan Glu-804 (2 ikatan) dan interaksi hidrofobik adalah Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 dan Phe-795. Peptide AK berpotensi sebagai obat antikanker dengan menghambat kerja protein tirosin kinase.

KONTRIBUSI PENULIS

NK mendesain studi. GIJ melakukan pekerjaan laboratorium dan menulis naskah. Semua penulis membaca dan menyetujui versi final naskah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Dosen Pembimbing dan semua pihak terkait yang berperan dalam proses penyelesaian penyusunan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] J.A.F. Jamaluddin, T.M. Pau, and M. N. S. Azizah, "Genetic Structure of The Snakehead Murrel, *Channa striata* (Channidae) Based on Cytochrome C Oxidase Subunit I Gene: Influence of Historical and Geomorphological Factors," *Genetic and Molecular Biology*, vol. 34, 152-160, 2011.
- [2] M. Shafri, and A. Manan, (2012). "Therapeutic Potential of the Haruan (*Channa striatus*): From Food to Medicinal Uses," *Malaysian Journal of Nutrition*, vol. 18, 125-136, 2012.
- [3] S.H. Kwan, N.H.K. Abdul-Aziz, and M.N. Ismail, "Bioactive Proteins in *Channa striata* Promote Wound Healing through Angiogenesis and Cell Proliferation", *Protein and Peptide Letters*, vol. 27, no. 1, pp. 48-59, 2020
- [4] O.W. Gultom, S. Lestari, and R. Nopianti, "Analisis Proksimat Protein Larut Air dan Protein Larut Garam Pada Beberapa Jenis Ikan Air Tawar Sumatera Selatan," *Jurnal Teknologi Hasil Perikanan*, vol. 4, 120-127, 2015.
- [5] A. Tyagi, A. Tuknait., P. Anand., S. Gupta., M. Sharma., D. Mathur., A. Joshi., S. Singh., A. Gautam, and G. P. Raghava, "CancerPPD: A Database of Anticancer Peptides and Proteins," *Nucleic Acids Research*, vol. 43, 837-843, 2015.
- [6] T.A. McMahon, *Muscles, Reflexes and Locomotion*. New Jersey: Princeton University Press, 1984.
- [7] Nursamsiar., A.T. Toding, dan A. Awaluddin, "Studi *in silico* Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi dan Toksisitas," *Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 13, 92-100, 2016.
- [8] A.T. Kusuma dan D. Hadi, "Virtual Screening Natural Compounds from Plants as Inhibitor Of estrogen Receptor Alpha I (ESR1)," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 1, 30-41, 2019.
- [9] J. Lehmann, M. Retz., S.S. Sidhu., H. Suttmann., M. Sell., F. Paulsen., J. Harder., G. Unteregger, and M. Stockle, "Antitumor Activity of The Antimicrobial Peptide Magainin II Against Bladder Cancer Cell Lines," *European Urology*, vol. 50: 141-147, 2005.
- [10] X. Yang, W.R. Shi., W.J. Yang., T. He., Y.S. Hu., S.S. Wang., W.M. Wei. and Y.D. Qin. "Lactoferrin Peptides Inhibit the Proliferation of Gastric Cancer Cells and Induce Apoptosis *in vitro*," *Acta Univ Med Anhui*, vol. 52, 781-785, 2017.
- [11] M. Asfar, A.B. Tawali, and M. Mahendradatta, "Potensi Ikan Gabus (*Channa striata*) Sebagai Sumber Makanan Sehat," *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Industri*, 2014.
- [12] J. Hue, H. Pan., W. Liang., D. Xiao., X. Chen., M. Guo, and J. He, "Prognostic Effect of Albumin to Globulin Ratio in Patients with Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis," *Journal of Cancer*, vol. 8, 4002-4010, 2017.
- [13] L. Di and E. Kerns, *Drug-Like Properties: Concept, Structure Design and Methods from ADME To Toxicity Optimization*, London: Elsevier, 2008.
- [14] A.I. Dara dan P. Husni, "Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat," *Farmaka*, vol. 15, 49-57, 2017.
- [15] D. Sharma, M. Soni., S. Kumar, and G.D. Gupta, "Solubility Enhancement- Eminent Role in Poorly Soluble Drugs," *Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 2, 220-224, 2009.
- [16] J.I. Boye and S.B. Godefroy, *Allergen Management in The Food Industry*. Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010.
- [17] R.A. Pandapotan and I. Rengganis, "Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, vol. 3, 45-52, 2016.
- [18] R. Warrington and F.S. Dan, "Drug Allergy," *BioMed Central*, vol. 7, 1-8, 2011.
- [19] I. Dimitrov, D.R. Flower, and I. Doytchinova, "Allertop: A Server for *in silico* Prediction Of Allergens," *BMC Bioinformatics*, vol. 14, 1-9, 2013.
- [20] N.U. Khairah, M. Amin., D. Maulina, and I. Rakhmawati, "Molekular Docking Senyawa Zerumbone Sebagai Obat Anti-Bakteri Terhadap Protein TDP," *Jurnal Bioterdidik*, vol. 7, 44-48, 2019.
- [21] J. Niggenaber, L. Heyden., T. Grabe., M.P. Muller., J. Lategahn, and D. Rauh, "Complex Crystal Structures of EGFR With Third-Generation Kinase Inhibitors and Simultaneously Bound Allosteric Ligands," *ACS Medicinal Chemistry Letters*, vol. 12: 2484-2490, 2020.
- [22] R. Adelina, "Uji Molecular Docking Annonurcin E dan Muricapentocin Pada Aktivitas Antiproliferasi," *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, vol. 12, 32-36, 2014.
- [23] R. Huey, G.M. Morris, and S. Forli, *Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial*. California: The Scripps Research, 2011.
- [24] G. Bittencourt-Ferreira and W.F. de Azevedo Jr., *Docking with Swisdock in Methods In Molecular Biology*, W.F. de Azevedo Jr. Eds. Berlin: Springer, 2019, 189-202.

- [25] D.K. Pratoko, "Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Reseptor Estrogen β (Er- β) Sebagai Antikanker Payudara," *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, vol. 14, 20-25, 2012.
- [26] Noviardi., Harry & Fachrurrazie, "Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara *in silico*," *Fitofarmaka*, vol. 5, 243-51, 2015.
- [27] Arwansyah., L. Ambarsari, and T. I. Sumaryada, "Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat," *Current Biochemistry*, vol. 1, 11-19, 2014.
- [28] M.D. Toscano, K.J. Woycechowsky, and D. Hilvert, "Minimalist Active-Side Redesign: Teaching Old Enzymes New Tricks," *A Journal of The German Chemical Society*, vol.46, 3212-3236, 2007.
- [29] L. Lins dan R. Brasseur, "The Hydrophobic Effect in Protein Folding," *Faseb Journal*, vol. 9, 535-540, 1995.
- [30] R.A. Rachmania, S. Supandi dan F.A.D. Cristina, "Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes," *Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 13, 239-251, 2016.
- [31] D. Weininger, "SMILES, A Chemical Language and Information System. 1. Introduction to Methodology and Encoding Rules," *Journal of Chemical Information and Computer Science*, vol. 28, 31-36, 1988.
- [32] C.A. Lipinski, F. Lombardo., B. W. Dominy, and P. J. Feeney, "Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 23, 3-25, 1997.
- [33] M.S. Latif, T. Rusdiana, dan D. Gozali, "Pengaruh P-Glycoprotein (P-Gp) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin," *Farmaka*, vol. 15: 1-6, 2018.
- [34] J. Dressman & J. Kramer, *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Boca Raton, FL: Taylor and Francis, 2005.
- [35] B. Manavalan, S. Basith., T. H. Shin., S. Choi, M. O. Kim, and G. Lee, "MLACP: Machine Learning Based Prediction of Anticancer Peptides," *Oncotarget*, vol. 8, 77121-77136, 2017.
- [36] P. Agrawal, D. Bhagat., M. Mahalwal., N. Sharma, and G. P. S. Raghava. "AntiCP: 2.0 an Update Model for Predicting Anticancer Peptides," *Briefings in Bioinformatics*, vol. 22, issue 3, 2020.
- [37] N. Jannah, "Studi *in silico* Analog Heksagamavunon-6 Sebagai Anti-*Helicobacter Pylori*," *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, vol. 3, 33-40, 2020.
- [38] A. Suhadi, Rizarullah dan Feriyani. "Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase," *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*, vol. 6, 45-65, 2019.