

Virtual Screening of Bioactive Compounds from Theobroma cacao Targeting Matrix Metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3)

William Yustian¹, Marvel Reuben Suwitono^{2*}, Titin Sulastri³
E-mail*: rsuwitono@unai.edu

ABSTRACT

Collagen and elastin degradation brought on by an overabundance of Matrix Metalloproteinases (MMPs), particularly MMP-1 and MMP-3, is a hallmark of aged skin. Using a virtual screening method, this work seeks to identify bioactive compounds of chocolate (Theobroma cacao L.) as potential MMP inhibitors. To perform docking simulations against MMP-1 (3SHI) and MMP-3 (1BIW) receptors, a total of thirty active molecules were chosen from the USDA Dr. Duke's and PubChem databases and processed using PyRx with AutoDock Vina. As a positive control, batimastat was employed. Several cocoa flavonoids exhibited binding affinity values comparable to or higher than batimastat in the docking simulation. Isovitexin displayed the highest binding affinity values, namely -9.4 kcal/mol against MMP-1 and -10.4 kcal/mol against MMP-3. Other compounds that exhibited strong interactions through hydrogen bonds, Pi-Pi, and hydrophobic contacts were Apigenin-7-O-Glucoside, Chrysoeriol-7-O-Glucoside, Luteolin, and Leucocyanidin. Interaction analysis revealed a combination of polar and hydrophobic anchors that maintained the stability of the complex, although some ligand orientations were still less than ideal. These findings suggest that cocoa flavonoids may represent potential sources of MMP inhibitors for anti-aging applications based on virtual screening analysis.

Keywords: *Virtual Screening, Molecular Docking, Theobroma cacao, Matrix Metalloproteinases (MMPs).*

Virtual Screening Senyawa Aktif Kakao (*Theobroma cacao L.*) Terhadap Target Matrix Metalloproteinases (MMP-1 dan MMP-3)

William Yustian¹, Marvel Reuben Suwitono^{2*}, Titin Sulastri³
E-mail*: rsuwitono@unai.edu

ABSTRAK

Penuaan (*aging*) kulit ditandai oleh degradasi kolagen dan elastin yang dipicu oleh aktivitas berlebihan *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), terutama MMP-1 dan MMP-3. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi senyawa bioaktif kakao (*Theobroma cacao L.*) sebagai kandidat inhibitor MMP melalui pendekatan *Virtual Screening*. Sebanyak 30 senyawa aktif dipilih dari database *USDA Dr. Duke's* dan *PubChem*, kemudian diproses menggunakan PyRx dengan *AutoDock Vina* untuk simulasi docking terhadap reseptor MMP-1 (3SHI) dan MMP-3 (1BIW). Batimastat digunakan sebagai kontrol positif. Hasil docking menunjukkan bahwa beberapa flavonoid kakao memiliki nilai binding affinity yang lebih tinggi dibandingkan batimastat. Isovitexin menampilkan nilai *binding affinity* tertinggi, yaitu -9,4 kcal/mol terhadap MMP-1 dan -10,4 kcal/mol terhadap MMP-3. Senyawa lain seperti Apigenin-7-O-Glucoside, Chrysoeriol-7-O-Glucoside, Luteolin, dan Leucocyanidin juga menunjukkan interaksi kuat melalui ikatan hidrogen, Pi-Pi, dan kontak hidrofobik. Analisis interaksi mengungkap kombinasi jangkar polar dan hidrofobik yang menjaga stabilitas kompleks, meskipun beberapa orientasi ligand masih kurang ideal. Temuan ini menunjukkan bahwa flavonoid kakao berpotensi menjadi sumber kandidat inhibitor MMP untuk aplikasi anti-aging berbasis virtual screening.

Kata Kunci: *Virtual Screening, Molecular Docking, Kakao (Theobroma cacao L.), Matrix Metalloproteinases (MMPs).*

PENDAHULUAN

Aging (penuaan) adalah proses biologis yang kompleks yang ditandai dengan penurunan fungsi fisiologis dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit. Berbagai faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup adalah penyebab proses penuaan. Senesens seluler, stres oksidatif, pemendekan telomer, dan disfungsi mitokondria adalah faktor utama yang menyebabkan penuaan organisme (Suwitono et al., 2025).

Matrix Metalloproteinases (MMPs) menjadi target penting karena aktivitasnya yang berlebihan terbukti mempercepat degradasi kolagen dan elastin, dua komponen utama yang menjaga struktur serta elastisitas kulit. Paparan sinar ultraviolet dan stres oksidatif sering menyebabkan ekspresi MMP, terutama MMP-1 dan MMP-3, yang mempercepat tanda penuaan seperti keriput dan penurunan kekenyalan jaringan. Oleh karena itu, dijelaskan bahwa senyawa bioaktif alami dapat menghalangi MMP, menjaga integritas matriks ekstraseluler, dan meningkatkan resistensi sel terhadap stres fisiologis (Feng et al., 2024; Lai et al., 2026; Nowak-Perlak et al., 2025).

MMP-1, atau kolagenase-1, merupakan enzim utama yang memecah kolagen tipe I dan III, protein struktural penting yang menjaga kekuatan dan elastisitas kulit (Bar & Valiukevičienė, 2025). Paparan sinar ultraviolet dan stres oksidatif dapat mengaktifkan jalur

MAPK/AP-1 dan meningkatkan ekspresi MMP1, meskipun dalam kondisi normal aktivitasnya rendah. Berlebihan ini mengganggu keseimbangan sintesis dan degradasi kolagen, menyebabkan kandungan kolagen dermal berkurang, integritas matriks ekstraseluler hilang, dan keriput (He et al., 2025; Lai et al., 2026). Karena itu, penghambatan MMP-1 melalui senyawa bioaktif alami dipandang sebagai strategi anti-aging yang efektif untuk mempertahankan homeostasis jaringan dan elastisitas kulit (Jang et al., 2023).

MMP-3, atau stromelysin-1, berperan penting dalam penuaan kulit melalui kemampuannya mengaktifkan enzim kolagenase lain seperti MMP-1 dan MMP-9. Meskipun MMP-3 tidak secara langsung memecah kolagen tipe I, tetapi ia mampu mendegradasi protein matriks ekstraseluler lain (misalnya laminin dan kolagen tipe IV) serta dapat memperkuat aktivitas enzim kolagenase. Pemaparan sinar ultraviolet dan mediator inflamasi seperti TNF- α telah terbukti meningkatkan ekspresi MMP-3, yang kemudian secara tidak langsung mempercepat kerusakan kolagen fibrilar. Ekspresi MMP-3 yang berlebihan mengganggu keseimbangan matriks dermal, mengurangi elastisitas kulit, dan mempercepat timbulnya keriput. Itu sebabnya, penghambatan MMP-3 dipandang sebagai strategi anti-aging yang relevan, karena bisa menekan aktivasi enzim kolagenase lain, dalam satu waktu sekaligus menjaga integritas

jaringan pada kulit (Feng et al., 2024; Mirastschijski et al., 2019).

Kakao (*Theobroma cacao L.*) merupakan tanaman tropis penting yang banyak dibudidayakan di Indonesia, terutama di Sulawesi sebagai salah satu sentra produksi utama. Tanaman ini menghasilkan biji yang menjadi bahan dasar coklat sekaligus memiliki nilai ekonomi tinggi. Kualitas fisik dan kimia tanaman ini ditentukan oleh faktor genetik, klon, dan proses budidaya dan pascapanen (Sabahannur et al., 2023). Kakao adalah sumber biji coklat yang berharga dan memiliki banyak manfaat untuk kesehatan kulit. Biji coklat mengandung banyak senyawa bioaktif seperti procyanidin, flavonoid, dan polifenol, yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Anatachodwanit et al., 2025; Lembong et al., 2024). Salah satu mekanisme utama penuaan kulit adalah kerusakan kolagen dermal, yang dapat dikurangi melalui kemampuan senyawa ini untuk menetralkan radikal bebas dan menekan stres oksidatif (Aboagye et al., 2024; Lee et al., 2024). Selain itu, telah terbukti bahwa flavonoid kakao memiliki kemampuan untuk menghentikan ekspresi enzim matrix metalloproteinases (MMPs), yang termasuk MMP-1 dan MMP-3, yang bertanggung jawab atas proses penghancuran matriks ekstraseluler. Kakao dikatakan berfungsi sebagai agen antiaging alami karena dapat mempertahankan integritas jaringan

kulit, mempertahankan elastisitas, dan memperlambat munculnya tanda penuaan seperti keriput (Annisa et al., 2025).

Untuk memilih dan memprediksi bagaimana senyawa bioaktif berinteraksi dengan target protein tertentu, virtual screening adalah teknik komputasi (Santana et al., 2021). Metode ini biasanya menggunakan basis data senyawa, algoritma pencocokan struktur, dan simulasi docking untuk mengevaluasi hubungan molekul yang mungkin terhadap reseptor biologis. Dengan cara ini, peneliti dapat memperkirakan aktivitas senyawa mana yang paling menjanjikan sebelum melakukan uji laboratorium (More et al., 2024; Noumi et al., 2025).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif kakao sebagai kandidat inhibitor Matrix Metalloproteinases (MMPs) melalui pendekatan komputasi in-silico, dengan memanfaatkan basis data senyawa, algoritma pencocokan struktur, serta simulasi docking untuk menilai potensi ikatan molekul terhadap reseptor target.

METODE PENELITIAN

Konfigurasi Perangkat Komputer

Perangkat komputer yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat Personal Computer dengan spesifikasi CPU Intel Core i3- 10105F (10th Gen – Comet Lake), GPU (Kartu

Grafis) NVIDIA GeForce RTX™ 2060 6GB GDDR6, RAM 16.00 GB DDR4-2666 MHz.

Selain itu, perangkat komputer yang digunakan telah terinstal software PyRx 0.8 (*Virtual Screening Tool*) yang terintegrasi dengan AutoDock Vina sebagai alat untuk simulasi Docking (Trott & Olson, 2010) dan OpenBabel sebagai alat untuk mempersiapkan file Ligand, Meminimalkan Energi Senyawa Bioaktif, dan mengkonversi format menjadi pdbqt*. BIOVIA Discovery Studio 2020 Visualizer digunakan untuk membersihkan molekul – molekul yang tidak diperlukan pada Reseptor serta memvisualisasikan hasil antara Ligand dan Reseptor (BIOVIA, 2020).

Prosedur Penelitian

Preparasi Ligand

Ligand dari Kakao (*Theobroma cacao L.*) diperoleh dari *USDA Dr. Duke's*

Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Sebanyak 30 senyawa aktif telah dipilih dari 262 senyawa aktif terdaftar di database dan pemilihan senyawa dipilih berdasarkan kategori Ligand pada Tabel 1 Ligand-ligand di unduh dari situs PubChem dengan format SDF – 3D Conformer (Kim et al., 2025). Sebelum dilakukan simulasi docking menggunakan PyRx, masing-masing Ligand terlebih dahulu diminimalisasi energinya dengan OpenBabel menggunakan parameter *Universal Force Field (UFF), Optimization Algorithm Conjugate Gradients*, dan jumlah langkah total sebanyak 1.000 (Rappe et al., 1992). Setelah proses minimisasi, Ligand kemudian dikonversi ke dalam format AutoDock Ligand (pdbqt).

Tabel 1. Klasifikasi Senyawa Aktif Kakao (*Theobroma cacao L.*)

Kategori Senyawa	Nama Senyawa	Formula	CID
Flavonoid	Apigenin-7-O-Glucoside	$C_{21}H_{20}O_{10}$	12304093
	Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$	5280863
	Luteolin	$C_{15}H_{10}O_6$	5280445
	Quercetin	$C_{15}H_{10}O_7$	5280343
	Quercitrin	$C_{21}H_{20}O_{11}$	5280459
	Cyanidin	$C_{15}H_{11}O_6^+$	128861
	Leucocyanidin	$C_{15}H_{14}O_7$	71629
	Anthocyanins	$C_{15}H_{11}O^+$	145858
	Isovitexin	$C_{21}H_{20}O_{10}$	162350
	Chrysoeriol-7-O-Glucoside	$C_{22}H_{22}O_{11}$	13871877
	Epicatechin	$C_{15}H_{14}O_6$	72276
	Gallocatechin	$C_{15}H_{14}O_7$	65084
	Proanthocyanidins	$C_{31}H_{28}O_{12}$	108065
Asam Fenolat	Catechol	$C_6H_6O_2$	289
	Chlorogenic Acid	$C_{16}H_{18}O_9$	1794427
	Ferulic Acid	$C_{10}H_{10}O_4$	445858
Kumarin	Coumarin	$C_9H_6O_2$	323

Terpenoid	Esculetin	$C_9H_6O_4$	5281416
	Linalool	$C_{10}H_{18}O$	6549
Ester	Isopropyl-Acetate	$C_5H_{10}O_2$	7915
	Diacyetyl	$C_4H_6O_2$	650
Sterol	Cycloartanol	$C_{30}H_{52}O$	12760132
	Beta-Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	222284
	Ergosterol	$C_{28}H_{44}O$	444679
	Stigmasterol	$C_{29}H_{48}O$	5280794
	Campesterol	$C_{28}H_{48}O$	173183
Asam Organik	Acetic Acid	$C_2H_4O_2$	176
	Citric Acid	$C_6H_8O_7$	311
	Formic Acid	CH_2O_2	284
	Oxalic Acid	$C_2H_2O_4$	971

Preparasi Reseptor

Reseptor MMP-1 dan MMP-3 diunduh dari RCSB Protein Data Bank (PDB) dalam format pdb* (Berman et al., 2000). Struktur protein kemudian diproses menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020, dengan pembersihan molekul-molekul yang tidak diperlukan seperti Ligand bawaan, molekul air, serta ion yang tidak relevan untuk memastikan akurasi proses docking. Selanjutnya dilakukan

penambahan atom hidrogen polar dan penyesuaian struktur reseptor. Proses docking dilanjutkan dengan pengaturan Grid Box parameters menggunakan opsi Maximized pada perangkat lunak PyRx, sehingga seluruh kantong aktif enzim dapat terdefinisi secara menyeluruh dan memungkinkan eksplorasi interaksi Ligand secara komprehensif. Detail pengaturan grid box dan senyawa yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Grix Box

Reseptor	PDB ID	Center Coordinate			Dimensions (Å)		
		X	Y	Z	X	Y	Z
MMP-1	3SHI	18.44	-15.65	1.39	71.53	64.38	87.54
MMP-3	1BIW	-1.44	31.73	45.80	53.24	66.02	68.25

Validasi Docking

Batimastat (BB-94) adalah inhibitor matriks metalloproteinase yang banyak dilaporkan memiliki aktivitas biologis dalam menghambat degradasi matriks ekstraseluler. Senyawa ini diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat berbagai enzim MMP, seperti MMP-1 (collagenase-1) dan MMP-3 (stromelysin-1), yang memiliki peran

penting dalam degradasi kolagen dan komponen matriks lainnya. Oleh karena itu, Batimastat digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini untuk keperluan validasi hasil docking terhadap reseptor MMP-1 dan MMP-3 (Alves et al., 2024; Guan et al., 2025; Jung et al., 2025).

Sebagai kontrol positif, dilakukan validasi docking menggunakan Ligand

Batimastat (BB-94) terhadap reseptor MMP-1 dengan resolusi 2.20 Å dan MMP-3 resolusi 2.50 Å yang masing-masing diperoleh dari *RCSB Protein Data Bank*. Batimastat dipilih karena merupakan inhibitor matriks metalloproteinase yang telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas biologis dalam menghambat degradasi kolagen.

Proses docking dilakukan dengan parameter yang sama seperti senyawa uji, sehingga hasil *binding affinity* Batimastat dapat digunakan sebagai acuan pembandingan untuk menilai potensi senyawa lain dalam penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Docking

Simulasi molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dari Kakao sebagai inhibitor terhadap reseptor MMP-1 dan MMP-3. Batimastat digunakan sebagai kontrol positif karena telah dikenal luas sebagai inhibitor matriks metalloproteinase. Nilai *binding affinity* yang diperoleh menunjukkan kekuatan interaksi Ligand dengan reseptor, di mana semakin rendah (lebih negatif) nilai energi ikatan, semakin tinggi potensi afinitas Ligand terhadap reseptor target (D. D. Wang et al., 2021). Dari total 30 senyawa yang disimulasikan, dipilih 10 senyawa dengan nilai *binding affinity* tertinggi untuk masing-masing reseptor. Hasil perbandingan *binding affinity* ikatan ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. 10 *Binding Affinity* Tertinggi Hasil Docking (kcal/mol).

No	MMP-1 (3SHI)	MMP-3 (1BIW)
Kontrol Positif	Batimastat (-7.5)	Batimastat (-8.1)
1	Isovitexin (-9.4)	Isovitexin (-10.4)
2	Apigenin-7-O-Glucoside (-9.0)	Chrysoeriol-7-O-Glucoside (-10.0)
3	Luteolin (-8.9)	Leucocyanidin (-9.9)
4	Chrysoeriol-7-O-Glucoside (-8.9)	Apigenin-7-O-Glucoside (-9.7)
5	Gallocatechin (-8.9)	Luteolin (-9.6)
6	Cyanidin (-8.8)	Anthocyanins (-9.6)
7	Quercetin (-8.7)	Ergosterol (-9.6)
8	Quercitrin (-8.5)	Cyanidin (-9.5)
9	Epicatechin (-8.5)	Proanthocyanidins (-9.4)
10	Proanthocyanidins (-8.5)	Epicatechin (-9.2)

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa dari Kakao (*Theobroma cacao L.*) memiliki *binding affinity* yang lebih rendah terhadap

MMP-1 dan MMP-3 dibandingkan dengan Batimastat sebagai kontrol positif, yang mengindikasikan potensi penghambatan yang lebih baik. Di antara senyawa yang

diuji, Isovitexin menunjukkan *binding affinity* tertinggi, yaitu -9,4 kcal/mol terhadap MMP-1 dan -10,4 kcal/mol terhadap MMP-3, yang menunjukkan interaksi yang relatif kuat. Selain itu, kemiripan profil interaksi dengan senyawa flavonoid lain, seperti luteolin, apigenin-7-O-glukosida, dan chrysoeriol-7-O-glukosida, mengindikasikan bahwa gugus flavonoid kemungkinan berkontribusi dalam meningkatkan interaksi dengan reseptor MMP (Annisa et al., 2025).

Hasil penelitian ini, polifenol seperti galocatechin, cyanidin, quercetin, dan epicatechin memiliki *binding affinity* yang kompetitif. Hasil ini mengindikasikan bahwa polifenol Kakao mungkin berinteraksi dengan MMP. Ini berarti bahwa mereka dapat membantu aktivitas penghambatan biologis. Hasil docking ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menekankan peran flavonoid dan polifenol dalam fungsi antioksidan dan anti-aging (Păcularu-Burada et al., 2024). Oleh karena itu, temuan docking ini memberikan dasar yang kuat untuk mengeksplorasi senyawa kakao sebagai kandidat pengembangan terapi berbasis inhibitor MMP.

Interaksi Ligand-Protein

Salah satu metode penting untuk memahami potensi bioaktivitas senyawa flavonoid terhadap target protein adalah

analisis interaksi Ligand dengan reseptor melalui metode molecular docking (Sahu et al., 2024; Tiwari & Prakash, 2024). Reseptor MMP-1 dan MMP-3 dipilih karena keduanya memainkan peran penting dalam pemisahan matriks ekstraseluler, terutama kolagen dan elastin, yang dipengaruhi oleh stres oksidatif dan menyebabkan penuaan kulit (Feng et al., 2024; Song et al., 2024). Karena strukturnya yang kaya akan gugus hidroksil, senyawa seperti Isovitexin, Apigenin7-Glucoside, dan Chrysoeriol-7-O-Glucoside dapat membentuk ikatan hidrogen, interaksi n-n, atau gaya van der Waals dengan residu asam amino pada kantung aktif protein (Othman et al., 2025; R. Wang et al., 2023).

Sebelum melihat hasil visualisasi, perlu diingat bahwa energi ikatan dan jenis interaksi yang mendukung stabilitas kompleks menentukan kualitas ikatan. Misalnya, interaksi hidrofobik seperti n-alkyl atau alkyl dapat memperkuat orientasi ligand di dalam kantung aktif, sementara ikatan hidrogen konvensional sering kali berfungsi sebagai pengukur utama afinitas ligand terhadap reseptor. Akibatnya, analisis docking memberikan gambaran menyeluruh tentang fungsi masing-masing interaksi dalam kestabilan kompleks proteinLigand selain menekankan posisi Ligand (Ferreira et al., 2015; Sahu et al., 2024).

Pi-Alkyl bekerja dengan residu hidrofobik, yang meningkatkan kekuatan ikatan. Meskipun kontribusinya kecil, ikatan hidrogen tipe karbon juga muncul. Sangat menarik bahwa ada interaksi yang tidak menguntungkan antara donor-donor; ini menunjukkan bahwa orientasi ligand tidak sepenuhnya ideal. Secara keseluruhan, pola interaksi ini menunjukkan kombinasi jangkar polar dan hidrofobik yang menjaga posisi Isovitexin, dengan beberapa kontak yang kurang mendukung sehingga kompleks masih dapat diorientasikan (Fu et al., 2018; Itoh et al., 2019; Kumar et al., 2018).

Tidak seperti Isovitexin, interaksi Apigenin-7-Glucoside dengan MMP-1 (bagian B-3SHI) sangat berbeda. Residu polar seperti ASP G:200, GLU G:201, dan SER A:142 digunakan dalam ikatan hidrogen konvensional untuk memastikan bahwa bahan tetap berada di kantong aktif. Ikatan hidrogen tipe karbon juga membantu stabilitas, meskipun kontribusinya tidak besar. Interaksi hidrofobik juga terjadi ketika berinteraksi dengan residu aromatik seperti TYR A:116, yang mendukung orientasi cincin flavonoid. Interaksi yang tidak menguntungkan antara donor-donor dengan ARG G:202 menarik perhatian. Ini menunjukkan bahwa ligand memiliki orientasi yang tidak ideal. Secara keseluruhan, kombinasi ikatan polar dan hidrofobik Apigenin-7-O-Glucoside cukup seimbang. Namun, karena kontak yang tidak mendukung,

kompleks masih memiliki masalah dengan orientasi yang tepat (Fu et al., 2018; Owoloye et al., 2022).

Isovitexin berinteraksi dengan reseptor MMP 3 (1BIW) dengan jenis kontak polar dan hidrofobik yang berbeda. Residu polar seperti HIS A:179 dan ASN B:103 adalah contoh ikatan hidrogen konvensional yang berfungsi untuk menstabilkan bahan di kantong aktif. Selain itu, ikatan hidrogen tipe karbon dan ikatan Pi-Donor hidrogen menghubungkan sistem aromatik Isovitexin, meningkatkan kekuatan orientasi ligand. Adanya dukungan hidrofobik yang menjaga posisi cincin flavonoid ditunjukkan oleh interaksi Pi-Pi T dengan residu aromatik dan Pi- Alkyl dengan residu non polar. Selain itu, kontak van der Waals muncul, memberikan kontribusi tambahan, meskipun sedikit. Secara umum, pola interaksi ini menunjukkan bahwa Isovitexin menempati kantong aktif MMP 3 dengan dukungan ikatan hidrogen dan hidrofobik yang saling melengkapi. Namun, orientasi ligand masih memiliki beberapa keterbatasan, yang membuat tidak semua interaksi berfungsi dengan baik (Bu et al., 2024; Elsaman et al., 2025).

Sedangkan Interaksi Senyawa Chrysoeriol-7-O-Glucoside dengan MMP-3 (1BIW) menunjukkan pola ikatan yang cukup beragam antara residu polar dan hidrofobik. HIS A:179 dan SER A:145 berfungsi sebagai jangkar polar utama, dan GLY A:152 membantu

dengan ikatan hidrogen konvensional. Kontak Alkyl dan Pi-Alkyl dengan residu non polar, seperti VAL A:102 dan VAL B:148, menunjukkan interaksi hidrofobik. Di sisi lain, PHE B:146 dan HIS B:151 mendukung orientasi cincin flavonoid melalui interaksi aromatik Pi Sigma dan Pi Alkyl. GLU B:150 menunjukkan interaksi tidak menguntungkan acceptor acceptor, menunjukkan orientasi ligand yang tidak ideal. Secara keseluruhan, kompleks ini didukung oleh kombinasi ikatan hidrogen dan hidrofobik, meskipun ada kontak yang tidak mendukung yang dapat memengaruhi orientasi ligand di kantong aktif (Bouamri et al., 2026; Haridas et al., 2024).

Secara keseluruhan, hasil analisis docking dari 3SHI hingga 1BIW memperlihatkan bahwa setiap senyawa flavonoid memiliki kombinasi ikatan polar dan hidrofobik yang khas, dengan perbedaan orientasi dan kontak tidak menguntungkan yang memengaruhi stabilitas kompleks. Pola ini memberikan gambaran komparatif yang jelas mengenai variasi interaksi ligand-reseptor sebelum ditarik kesimpulan umum.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa senyawa flavonoid dari Kakao (*Theobroma cacao* L.) memiliki potensi afinitas terhadap Matrix Metalloproteinases khususnya MMP-1 dan MMP-3, dengan nilai energi

ikatan yang relatif lebih rendah dibandingkan kontrol positif pada simulasi docking. Pola interaksi ini melibatkan ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik yang menunjukkan kemungkinan kontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-reseptor. Temuan ini bersifat prediktif sehingga memerlukan validasi lebih lanjut seperti prediksi ADMET atau *Molecular Dynamics* hingga pendekatan eksperimental seperti *In Vitro* atau *In Vivo*.

Referensi

- Aboagye, D., Sylvia, A., Selasi Kumadey, K., Akpatsu Kwao Kusi, I., Bright, O., Akambase, E., Quaye, B., & Antwi Apenteng, J. (2024). Comparative Analysis of Antioxidant and Antimicrobial Properties of Raw Theobroma Cacao Beans and Processed Cocoa Extracts. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 12(2), 21–28. <https://doi.org/10.12691/ajps-12-2-2>
- Alves, R., Pires, A., Jorge, J., Balça-Silva, J., Gonçalves, A. C., & Sarmento-Ribeiro, A. B. (2024). Batimastat Induces Cytotoxic and Cytostatic Effects in In Vitro Models of Hematological Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4554. <https://doi.org/10.3390/ijms25084554>
- Anatachodwanit, A., Chanpirom, S., Tree-Udom, T., Kitthaweeseenpoon, S., Jiamphun, S., Aryuwat, O., Tantapakul, C., Vinardell, M. P., & Sripisut, T. (2025). Upcycled Cocoa Pod Husk: A Sustainable Source of Phenol and Polyphenol Ingredients for Skin Hydration,

- Whitening, and Anti-Aging. *Life*, 15(7), 1126. <https://doi.org/10.3390/life15071126>
- Annisa, C. D., Erawati, T., Soeratri, W., & Rosyidah, A. (2025). Molecular Docking of Flavan-3-Ol Compounds from Cocoa Beans Againsts Matrix Metalloproteinases (MMPs) as Anti-Photoaging Agents. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(3), 312–320. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v12i32025.312-320>
- Bar, O., & Valiukevičienė, S. (2025). Skin Aging and Type I Collagen: A Systematic Review of Interventions with Potential Collagen-Related Effects. *Cosmetics*, 12(4), 129. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12040129>
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- BIOVIA. (2020). *Discovery Studio Visualizer* (Version 2020) [Computer software].
- Bouamri, L. E., Laaouina, S., Lakrim, I., Nour, H., Yamari, I., Samadi, A., Bouachrine, M., & Chtita, S. (2026). Integrated Computational Investigation of Cannabis sativa Phytoconstituents as Putative Multi-Target Inhibitors in Skin Cancer: A Molecular Docking, Dynamics, and ADMET Profiling Study. *Pharmaceuticals*, 19(2), 315. <https://doi.org/10.3390/ph19020315>
- Bu, F., Chen, L., Sun, Y., Zhao, B., & Wang, R. (2024). Insight into the Binding Interaction between PEDCs and hERRY Utilizing Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Molecules*, 29(14), 3256. <https://doi.org/10.3390/molecules29143256>
- Elsaman, T., Awadalla, M. K. A., Mohamed, M. S., Eltayib, E. M., & Mohamed, M. A. (2025). Identification of Microbial-Based Natural Products as Potential CYP51 Inhibitors for Eumycetoma Treatment: Insights from Molecular Docking, MM-GBSA Calculations, ADMET Analysis, and Molecular Dynamics Simulations. *Pharmaceuticals*, 18(4), 598. <https://doi.org/10.3390/ph18040598>
- Feng, C., Chen, X., Yin, X., Jiang, Y., & Zhao, C. (2024). Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 23(12), 3847–3862. <https://doi.org/10.1111/jocd.16558>
- Ferreira, L., Dos Santos, R., Oliva, G., & Andricopulo, A. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2018). Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/3502514>
- Guan, X., Li, M., Li, H., Guo, Z., Ullah, M. S., Liu, X., Wu, M., & Yu, W. (2025). The role of MMPs in intracerebral hemorrhage.

- Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1667228.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1667228>
- Haridas, S., Keerthiga, R., Yogalaxshmi, M., Anju, K., Shoba, G., Sumita, A., & Kumaran, R. (2024). Molecular Docking Studies on Binding Sites, Interactions and Stability of Globular Protein, Ovalbumin (OVA) with 4-Dicyanomethylene-2-methyl-6-(4-dimethylaminostyryl)-4H-pyran (DCDAP) Dye in presence of various Flavonoids of Psidium guajava. *Journal of Chemical Health Risks*, 14(6), 858–878.
- He, Y., Yin, S., Xu, R., Zhao, Y., Du, Y., Duan, Z., & Fan, D. (2025). Recombinant Type XVII Collagen Inhibits EGFR/MAPK/AP-1 and Activates TGF- β /Smad Signaling to Enhance Collagen Secretion and Reduce Photoaging. *Cosmetics*, 12(2), 59.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics12020059>
- Itoh, Y., Nakashima, Y., Tsukamoto, S., Kurohara, T., Suzuki, M., Sakae, Y., Oda, M., Okamoto, Y., & Suzuki, T. (2019). N+–C–H...O Hydrogen bonds in protein-ligand complexes. *Scientific Reports*, 9(1), 767.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36987-9>
- Jang, H.-Y., Kim, G.-B., Kim, J.-M., Kang, S. Y., Youn, H.-J., Park, J., Ro, S. Y., Chung, E.-Y., Park, K.-H., & Kim, J.-S. (2023). Fisetin Inhibits UVA-Induced Expression of MMP-1 and MMP-3 through the NOX/ROS/MAPK Pathway in Human Dermal Fibroblasts and Human Epidermal Keratinocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17358.
<https://doi.org/10.3390/ijms242417358>
- Jung, U., Wei, E., Ahsan, H., Mitanoska, A., Chen, K., Kyba, M., & Bosnakovski, D. (2025). Matrix metalloproteinases are hallmark early biomarkers and therapeutic targets in FSHD. *JCI Insight*, 10(21), e195104.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.195104>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D1516–D1525.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>
- Kumar, K., Woo, S. M., Siu, T., Cortopassi, W. A., Duarte, F., & Paton, R. S. (2018). Cation- π interactions in protein-ligand binding: Theory and data-mining reveal different roles for lysine and arginine. *Chemical Science*, 9(10), 2655–2665.
<https://doi.org/10.1039/C7SC04905F>
- Lai, C.-F., Esam, G., Lin, Y.-C., & Chung, R.-J. (2026). From destruction to protection: Rethinking MMP-1 in skin aging and anti-aging strategies. *Archives of Dermatological Research*, 318(1), 56.
<https://doi.org/10.1007/s00403-025-04518-y>
- Lee, S. G., Nguyen, N. H., Lee, Y. I., Jung, I., Kim, I. A., Jang, H., Shin, H., & Lee, J. H. (2024). The Role of Cacao Powder in Enhancing Skin Moisture and Reducing Wrinkles: A 12-Week Clinical Trial and In Vitro Study. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(11), 12574–12587.
<https://doi.org/10.3390/cimb46110746>

- Lembong, E., Djali, M., Utama, G. L., Azzahra, R., Maqsudi, S. M., & Syuhada, N. (2024). Bioactive Compounds of Cocoa Seeds (*Theobroma cacao* L.): Literature Review. *World Journal of Engineering Research and Technology (WJERT)*, *10*(1).
- Mirastschijski, U., Lupše, B., Maedler, K., Sarma, B., Radtke, A., Belge, G., Dorsch, M., Wedekind, D., McCawley, L. J., Boehm, G., Zier, U., Yamamoto, K., Kelm, S., & Ågren, M. S. (2019). Matrix Metalloproteinase-3 is Key Effector of TNF- α -Induced Collagen Degradation in Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(20), 5234. <https://doi.org/10.3390/ijms20205234>
- More, N., Wagh, D., Chavan, C., Novasare, R. L., & Rajput, D. H. (2024). A Review on Molecular Docking. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.14274558>
- Noumi, E., Snoussi, M., Bouali, N., Alshammari, M. M., Altayb, H. N., Afzal, M., & De Feo, V. (2025). Structure-based virtual screening, molecular docking, and MD simulation studies: An in-silico approach for identifying potential MBL inhibitors. *PLOS One*, *20*(7), e0324836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324836>
- Nowak-Perlak, M., Olszowy, M., & Woźniak, M. (2025). The Natural Defense: Anti-Aging Potential of Plant-Derived Substances and Technological Solutions Against Photoaging. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(16), 8061. <https://doi.org/10.3390/ijms26168061>
- Othman, B., Beigh, S., Albanghali, M. A., Sindi, A. A. A., Shanawaz, M. A., Ibahim, M. A. E. M., Marghani, D., Kofiah, Y., Iqbal, N., & Rashid, H. (2025). Comprehensive pharmacokinetic profiling and molecular docking analysis of natural bioactive compounds targeting oncogenic biomarkers in breast cancer. *Scientific Reports*, *15*(1), 5426. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84401-4>
- Owoloye, A. J., Ligali, F. C., Enejoh, O. A., Musa, A. Z., Aina, O., Idowu, E. T., & Oyebola, K. M. (2022). Molecular docking, simulation and binding free energy analysis of small molecules as PfHT1 inhibitors. *PLOS ONE*, *17*(8), e0268269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268269>
- Păcularu-Burada, B., Cîrîc, A.-I., & Begea, M. (2024). Anti-Aging Effects of Flavonoids from Plant Extracts. *Foods*, *13*(15), 2441. <https://doi.org/10.3390/foods13152441>
- Rappe, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard, W. A., & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, *114*(25), 10024–10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
- Sabahannur, S., Syam, N., & Ervina, E. (2023). Mutu Fisik dan Kimia Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) Pada Beberapa Jenis Klon. *AGROTEK: Jurnal Ilmiah Ilmu Pertanian*, *7*(2), 99–107. <https://doi.org/10.33096/agrotek.v7i2.347>
- Sahu, D., Rathor, L. S., Dwivedi, S. D., Shah, K., Chauhan, N. S., Singh, M. R., & Singh, D. (2024). A Review on Molecular Docking As an Interpretative Tool for

- Molecular Targets in Disease Management. *ASSAY and Drug Development Technologies*, 22(1), 40–50. <https://doi.org/10.1089/adt.2023.060>
- Santana, K., Do Nascimento, L. D., Lima E Lima, A., Damasceno, V., Nahum, C., Braga, R. C., & Lameira, J. (2021). Applications of Virtual Screening in Bioprospecting: Facts, Shifts, and Perspectives to Explore the Chemo-Structural Diversity of Natural Products. *Frontiers in Chemistry*, 9, 662688. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.662688>
- Song, N., Shin, S., Kim, K., Choi, S., Kim, Y., Kim, E., Kim, S., & Park, K. (2024). Antioxidant, anti-photoaging, anti-inflammatory, and skin-barrier-protective effects of *Gleichenia japonica* extract. *BioResources*, 19(3), 4181–4198. <https://doi.org/10.15376/biores.19.3.4181-4198>
- Suwitono, M. R., Wahyuniari, I. A. I., Luo, H., Suwitono, M. C., & Sulastri, T. (2025). Identification of Sirtuin-Activating Bioactive from *Taraxacum Officinale* Through Virtual Discoveries for Anti-Aging and Stress Resistance Applications. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 49(3), 790–808. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1588979>
- Tiwari, S., & Prakash, K. (2024). Unrevealing the Complex Interplay: Molecular Docking: A Comprehensive Review on Current Scenario, Upcoming Difficulties, Forthcoming Initiatives, and Viewpoints. *International Journal of Chemistry Research*, 1–9. <https://doi.org/10.22159/ijcr.2024v8i1.226>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Wang, D. D., Zhu, M., & Yan, H. (2021). Computationally predicting binding affinity in protein–ligand complexes: Free energy-based simulations and machine learning-based scoring functions. *Briefings in Bioinformatics*, 22(3), bbaa107. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa107>
- Wang, R., Tu, L., Pan, D., Gao, X., Du, L., Cai, Z., Wu, J., & Dang, Y. (2023). A Comparative Study of Binding Interactions between Proteins and Flavonoids in *Angelica Keiskei*: Stability, α -Glucosidase Inhibition and Interaction Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms24076582>