

RIMA AFRIANI

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI AKAR
MURBEI HITAM (*Morus nigra* L.) TERHADAP RESEPTOR
ESTROGEN ALFA (ER- α) DAN RESEPTOR ESTROGEN
BETA (ER- β) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA
BERDASARKAN IDENTIFIKASI FARMAKOFOR DAN
*MOLECULAR DOCKING***



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI AKAR
MURBEI HITAM (*Morus nigra* L.) TERHADAP RESEPTOR
ESTROGEN ALFA (ER- α) DAN RESEPTOR ESTROGEN
BETA (ER- β) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA
BERDASARKAN IDENTIFIKASI FARMAKOFOR DAN
MOLECULAR DOCKING**

TUGAS AKHIR


Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Garut


Garut, Agustus 2019

Oleh:

Rima Afriani
24041115238

Disetujui oleh:


Riska Prasetiawati, M. Si., Apt.
Pembimbing Utama


Benny Permana, Ph.D
Pembimbing Serta



Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI AKAR MURBEI HITAM (*Morus nigra* L.) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (ER- α) DAN RESEPTOR ESTROGEN BETA (ER- β) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA BERDASARKAN IDENTIFIKASI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING**” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang tidak berlaku dengan masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, Agustus 2019

Yang membuat pernyataan

Tertanda


RIMA AFRIANI

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI AKAR
MURBEI HITAM (*Morus nigra* L.) TERHADAP RESEPTOR
ESTROGEN ALFA (ER- α) DAN RESEPTOR ESTROGEN
BETA (ER- β) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA
BERDASARKAN IDENTIFIKASI FARMAKOFOR DAN
*MOLECULAR DOCKING***

Rima Afriani
24041115238

ABSTRAK

Kanker payudara adalah pertumbuhan berlebih atau perkembangan tidak terkendali dari sel-sel (jaringan) payudara yang kemudian dapat menyebar ke jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya. Akar murbei hitam (*Morus nigra* L.) telah diteliti menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Berdasarkan paparan tersebut, didapatkan senyawa dari akar murbei hitam yang diprediksi memiliki aktivitas antikanker payudara karena memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan kandidat senyawa baru antikanker payudara serta membuktikan bahwa senyawa-senyawa yang berasal dari senyawa aktif akar murbei hitam dapat memiliki interaksi baik terhadap ER- α dan ER- β melalui metode identifikasi farmakofor dan *molecular docking*. 29 senyawa akar murbei hitam terlebih dahulu ditentukan menggunakan metode skrining farmakofor dengan program LigandScout 4.3 dan ditambahkan pada reseptor target menggunakan metode penambatan molekul dengan program AutoDockTools 1.5.6. Analisis hasil penambatan diperoleh satu senyawa aktif akar murbei hitam sebagai *lead compound* terhadap ER- β yaitu Morachalcone A yang memiliki *pharmacophore fit score* 67,55% dan nilai ikatan energi bebas (ΔG) -11,28 kkal/mol, dimana nilai energi bebas lebih rendah dibandingkan dengan ligan alami Genistein yang merupakan ligan alami dari ER- β yaitu sebesar -10,25 kkal/mol dan residu asam amino yang terikat pada Morachalcone A yaitu GLU305, HIS475, LEU298 dan GLY472. Hasil ini menunjukkan bahwa Morachalcone A memiliki potensi sebagai kandidat senyawa baru antikanker payudara yang ditargetkan pada ER- β . Dilihat dari pengujian toksisitas dan sifat fisikokimia senyawa Morachalcone A telah memenuhi persyaratan. Tetapi dilihat dari hasil pengujian profil farmakokinetikanya senyawa ini belum memenuhi persyaratan.

Kata kunci: skrining farmakofor, penambatan molekul, kanker payudara, ER- α dan ER- β , akar murbei hitam

**VIRTUAL SCREENING OF AN ACTIVE COMPOUND FROM
BLACK MULBERRY ROOT (*Morus nigra* L.) TOWARDS ALPHA
ESTROGEN RECEPTOR (ER- α) AND BETA ESTROGEN
RECEPTOR (ER- β) AS BREAST ANTICANCER BASED ON
PHARMACOPHORE IDENTIFICATION AND
MOLECULAR DOCKING**

Rima Afriani
24041115238

ABSTRACT

Breast cancer is an overgrown or unstable development of breast cells which later spread out to the cells or organ near the breast or to the other parts of the body. Black mulberry root is observed and it shows the activity as an anti-oxidant and anti-inflammation. Based on the research, a compound from black mulberry root is acquired which predicted to has an activity as the anti-breast cancer because of its anti-oxidant and anti-inflammation. The purpose of this research is to observed a new anti-breast cancer compound candidate as well as proving that the compounds which came from an active compound from black mulberry root has great interactions towards the ER- α and ER- β through pharmacophore identification and molecular docking method. Black mulberry root compounds are all determined through pharmacophore screening methods with LigandScout 4.3 program and moored to the target receptor by using molecular docking method with AutoDockTools 1.5.6 program. Based on the result of mooring analysis, an active compound of black mulberry root known as Morachalcone A is gained as the lead compound towards the ER- β . Morachalcone A has pharmacophore fit score of 67,55% and a free binding energy (ΔG) of -11.28 kkal/mol where the binding energy is lower than the natural ligand Genistein which is the natural ligand from ER- β with the value of -10,25 kkal/mol with amino acids moored to the Morachalcone A are GLU305, HIS475, LEU298 dan GLY472. It shows that Morachalcone A has the potential as the new anti-breast cancer compound candidate which targeted to the ER- β . Through the toxicity test and physicochemical properties, Morachalcone A compound has met the requirements. Meanwhile, through the pharmacokinetics profile test results, the Morachalcone A compound has not meet the requirements.

Keywords: Pharmacophore Screening, Molecular Docking, Breast Cancer, ER- α and ER- β , Black Mulberry Root

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul **“SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI AKAR MURBEI HITAM (*Morus nigra* L.) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (ER- α) DAN RESEPTOR ESTROGEN BETA (ER- β) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA BERDASARKAN IDENTIFIKASI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING”**. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut.

Dalam penyusunan skripsi ini, tentu tak lepas dari pengarahan dan dukungan dari berbagai pihak yang secara langsung maupun tidak langsung turut andil dalam proses penyelesaian penelitian dan penulisan skripsi ini. Maka penulis ucapkan rasa hormat dan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis mengucapkan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Riska Prasetiawati, M. Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Benny Permana, Ph.D selaku pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, pengarahan serta saran dan meluangkan waktunya selama proses penyusunan tugas akhir ini.

3. Teten Mohamad Sapril M., M.Pd selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan dan arahan yang memotivasi selama masa perkuliahan.
4. Seluruh dosen pengajar serta staff akademik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut yang secara tidak langsung telah memberikan ilmu dan membantu dalam penyusunan tugas akhir ini.
5. Kedua orang tua serta saudara tercinta yang senantiasa memberikan dorongan, semangat, kasih sayang serta bantuan baik moril maupun materil.
6. Sahabat-sahabat terbaik, teman-teman sesama penelitian *docking* serta seluruh teman-teman angkatan 2015 yang senantiasa memberikan motivasi, solusi dan dukungan kepada penulis selama proses penyusunan tugas akhir ini.

Karena kebaikan semua pihak yang telah penulis sebutkan tadi maka penulis bisa menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan sebaik-baiknya. Skripsi ini memang masih jauh dari kesempurnaan, tapi penulis sudah berusaha sebaik mungkin. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dan mendorong penulis untuk berkarya lebih baik dimasa yang akan datang. Akhir kata, penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi pembaca sehingga dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Garut, Agustus 2019

Penulis

DAFTAR ISI

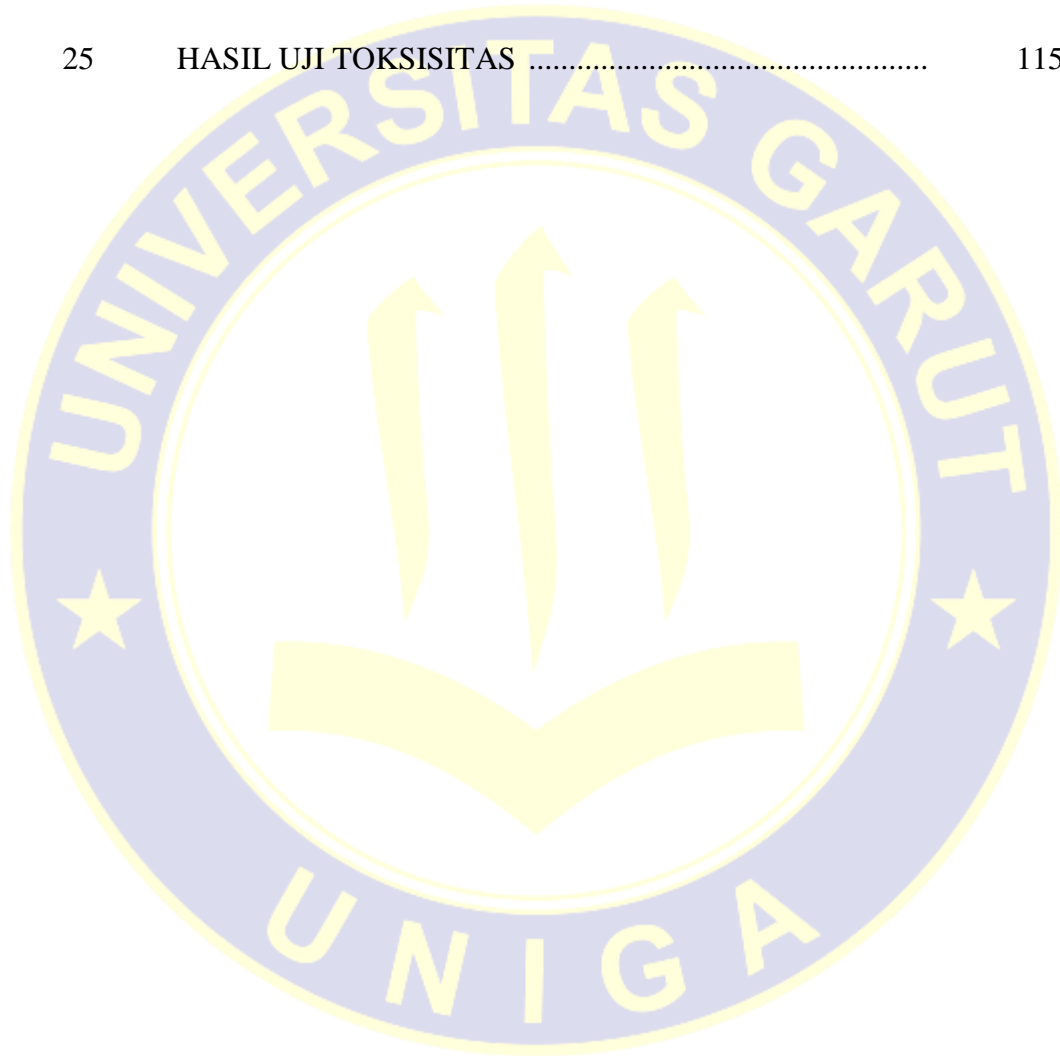
	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
PENDAHULUAN.....	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA	6
1.1 Tinjauan Botani Akar Murbei Hitam (<i>Morus nigra</i> L.).....	6
1.2 Kanker Payudara	9
1.3 Estrogen.....	25
1.4 Reseptor Estrogen	28
1.5 Protein Asam Amino.....	30
1.6 Interaksi Ikatan.....	31
1.7 <i>Skrining</i> Farmakofor	35
1.8 Penambatan Molekuler.....	36
1.9 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	38
1.10 Pre-ADMET.....	39
1.11 Protein Data Bank	40
1.12 <i>PubChem</i>	40

1.13 DUD-E	42
1.14 <i>Ligandscout</i>	42
1.15 Discovery Studio Visualizer	42
1.16 <i>ChemDraw</i>	43
1.17 <i>Autodock Tools</i>	43
II METODE PENELITIAN	45
III ALAT DAN BAHAN	48
IV PENELITIAN	50
4.1 <i>Skrining</i> Farmakofor	50
4.2 Penambatan Molekul.....	55
4.3 Analisa <i>Lipinski's Rule of Five</i>	58
4.4 Pengujian Pre-ADME	58
4.5 Pengujian Toksisitas.....	59
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	60
VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	77

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	ALUR PENELITIAN <i>SKRINING</i> FARMAKOFOR	77
2	ALUR PENELITIAN <i>MOLECULAR DOCKING</i>	78
3	SENYAWA AKAR MURBEI HITAM	79
4	STRUKTUR 3D DAN 2D LIGAN ALAMI	84
5	STRUKTUR 3D RESEPTOR	85
6	STRUKTUR 3D <i>DATABASE ACTIVE</i> DAN <i>DECOY</i>	86
7	SITUS PROTEIN DATA BANK	88
8	SITUS <i>PUBCHEM</i>	89
9	SITUS DUD-E.....	90
10	SITUS <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	91
11	SITUS PRE-ADMET	92
12	PERANGKAT LUNAK <i>LIGANDSCOUT 4.3</i>	93
13	PERANGKAT LUNAK <i>CHEMDRAW ULTRA 12.0</i>	94
14	PERANGKAT LUNAK <i>CHEM3D PRO 12.0</i>	95
15	PERANGKAT LUNAK DSV	96
16	PERANGKAT LUNAK <i>AUTODOCK TOOLS</i>	97
17	KURVA VALIDASI <i>SKRINING</i> FARMAKOFOR	98
18	FARMAKOFOR RESEPTOR	99
19	MODEL FARMAKOFOR ER- α DAN ER- β	100
20	HASIL <i>SKRINING</i> FARMAKOFOR	101

21	VALIDASI METODE ER- α DAN ER- β	107
22	HASIL PENAMBATAN MOLEKUL ER- α dan ER- β	110
23	SIFAT FISIKOKIMIA SENYAWA AKAR MURBEI HITAM BERDASARKAN <i>LIPINSKI RULE OF FIVE</i>	113
24	HASIL UJI PREAMMET	114
25	HASIL UJI TOKSISITAS	115



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
V.1	Hasil <i>Skrining</i> Farmakofor terhadap 4-OHT	103
V.2	Hasil <i>Skrining</i> Farmakofor terhadap Genistein	106
V.3	Hasil Validasi Metode	109
V.4	Hasil Penambatan Molekul ER- α	111
V.5	Hasil Penambatan Molekul ER- β	112
V.6	Data Sifat Fisikokimia <i>Lipinski rule of five</i>	113
V.7	Data Hasil Pengujian PreADME	114
V.8	Data Hasil Pengujian Toksisitas	115

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
I.1	Akar murbei hitam	6
I.2	Anatomi payudara	9

