

NAWADHIR FAUZAN

**SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMIC*
DALAM PENCARIAN SENYAWA AKTIF *Syzygium malaccense*
(L.) Merr. & L.M. Perry SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

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



DEKAN

dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm.

SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMIC*

DALAM PENCARIAN SENYAWA AKTIF *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

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, Juni 2023

Oleh :



Nawadhir Fauzan
24041119034

Disetujui oleh :



Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si.
Pembimbing Utama



apt. Meilia Suherman, M.Farm.
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 **“SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC DALAM PENCARIAN SENYAWA AKTIF *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA”** 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, Juni 2023

Yang membuat pernyataan

Tertanda



Nawadhir Fauzan

SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMIC* DALAM PENCARIAN SENYAWA AKTIF *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

NAWADHIR FAUZAN

24041119034

ABSTRAK

Kanker payudara memiliki prevalensi tertinggi dari semua jenis kanker. Kanker payudara telah menjadi penyebab utama insidensi kanker global pada tahun 2020 dengan penambahan jumlah kasus baru sebanyak 2,261,419 kasus atau 11,7% dari total keseluruhan jumlah kasus baru kanker di dunia. Upaya yang dapat dilakukan adalah mencari obat kanker payudara yang aman dan selektif untuk pengobatan dan pencegahan penyakit kanker payudara, salah satunya dari tanaman jambu bol. Jambu bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry) merupakan salah satu tanaman yang telah banyak diteliti dan terbukti memiliki efek antiproliferatif. Studi farmakofor, simulasi *molecular docking*, dan simulasi *molecular dynamic* dilakukan terhadap 155 senyawa aktif jambu bol pada reseptor ER- α , ER- β , Progesteron, dan HER2. Senyawa *rutin* berpotensi memiliki aktivitas antikanker payudara yang selektif terhadap reseptor ER- β dengan nilai *fit score* 45,81%. Hasil simulasi *molecular docking* terhadap ER- β dan HER2 diperoleh senyawa *rutin* dan *myricetin* diprediksi memiliki aktivitas antikanker payudara dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -10,6kkal/mol dan -10,3kkal/mol lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding *Genistein* -10,5kkal/mol dan Trastuzumab -7,8kkal/mol dan terikat dengan asam amino esensial pada ARG 346, GLU 305 untuk *rutin* dan pada residu ASP 863, LYS 753, ALA 751, LEU 796 untuk *myricetin*. Hasil simulasi *molecular dynamic* menunjukkan bahwa *rutin* dan *myricetin* memiliki kestabilan interaksi pada waktu simulasi yang dijalankan selama 15ns sehingga *rutin* dan *myricetin* dapat dijadikan *lead compound* dan dikembangkan sebagai kandidat antikanker payudara terhadap reseptor ER- β dan HER2.

Kata kunci: kanker payudara, *Syzygium malaccense*, *in silico*, *molecular docking*, *molecular dynamic*

**MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMIC
SIMULATION IN THE SEARCH OF ACTIVE COMPOUNDS
Syzygium malaccense (L.) Merr. & L.M. Perry AS ANTICANCER
OF BREAST**

NAWADHIR FAUZAN

24041119034

ABSTRACT

*Breast cancer has the highest prevalence of any cancer form. Breast cancer has overtaken lung cancer as the leading cause of global cancer incidence in 2020, accounting for 2,261,419 new cases, or 11.7% of all new cancer cases worldwide. Efforts can be made to find safe and selective breast cancer medications for treatment and prevention, one of which comes from the guava bol plant. Guava bol (*Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry) is a plant that has been extensively researched and found to have antiproliferative properties. Pharmacophore studies, molecular docking simulations, and molecular dynamic simulations were performed on 155 active guava bol chemical substances at ER- α , ER- β , Progesterone, and HER2 receptors. Rutin, with a fit score of 45.81%, has the potential to have selective breast cancer action against ER- α receptors. Molecular docking simulation results for ER- β and HER2 showed that rutin and myricetin compounds were predicted to have anti-breast cancer activity with Gibbs free energy (ΔG) values of -10.6kcal/mol and -10.3kcal/mol which were better than the comparison ligand Genistein - 10.5kcal/mol and Trastuzumab -7.8kcal/mol and bound to essential amino acids at ARG 346, GLU 305 for rutin and at residues ASP 863, LYS 753, ALA 751, LEU 796 for myricetin. The results of the molecular dynamic simulation demonstrate that rutin and myricetin have a stable interaction during the simulation run for 15ns, indicating that rutin and myricetin can be employed as lead compounds and developed as candidates for breast anticancer against ER- and HER2 receptors.*

Keywords: breast cancer, *Syzygium malaccense*, in silico, molecular docking, molecular dynamic

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tugas akhir yang berjudul **“SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC DALAM PENCARIAN SENYAWA AKTIF *Syzygium malaccense* (L.) Merr. & L.M. Perry SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA”**. Tugas ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Dalam penyusunan tugas akhir ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini dengan segenap kerendahan hati penulis menyampaikan rasa hormat dan mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si. selaku Pembimbing Utama dan apt. Meilia Suherman, M.Farm. selaku Pembimbing Serta yang telah memberikan bimbingan dan mengarahkan penulis selama penyusunan tugas akhir ini.
3. apt. Asman Sadino, M.Farm. selaku Dosen Wali yang telah memberikan arahan selama proses perkuliahan.
4. apt. Siti Hindun, M.Farm. selaku Koordinator Tugas Akhir yang selalu memberikan informasi dan arahan dalam penyelesaian tugas akhir.

5. Kedua orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan dorongan doa dan dukungan baik moril maupun materil.
6. Teman-Teman Afarmasersan yang telah memberikan dukungan serta semangatnya.
7. Tim *Docking* dan Tim MD: Ade Rena Purnamasari, Adilla Nurul Aliefah, Elva Nurfadilah Febrianti, Encep Riki Kustiawan, Irvan Fazar Ahmad Fauzi, Mutia Intsania Arifin, Puput Natasya Anggraeni, Refi Lestari Castriani, dan Trina Amanda yang selalu mendengarkan keluh kesah, berbagi pemikiran, saran, ide, dukungan, dan semangatnya dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
8. Lutfi Aulia Aliansyah dan Widya Ayuningtyas selaku kakak tingkat penulis yang telah memberikan motivasi, dukungan dan arahan dalam penyusunan tugas akhir ini.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang turut memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penulisan tugas akhir ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun dari pembaca sangat diharapkan. Akhir kata semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat khusus bagi penulis dan umumnya bagi pembaca.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
 BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Botani Jambu Bol (<i>Syzygium malaccense</i> (L.) Merr. & L.M. Perry)	5
2.1.1 Klasifikasi Jambu Bol	5
2.1.2 Nama Daerah.....	6
2.1.3 Morfologi	6
2.1.4 Khasiat dan Kandungan Senyawa	6
2.2 Kanker	8
2.2.1 Kanker Payudara	9
2.2.2 Faktor Risiko Kanker Payudara	9
2.2.3 Patofisiologi Kanker Payudara.....	10
2.2.4 Pengobatan Kanker Payudara	10
2.3 Reseptor	10

2.4	Reseptor Kanker Payudara	11
2.4.1	Estrogen.....	11
2.4.2	Progesteron.....	12
2.4.3	HER2	12
2.5	Tatalaksana Pengobatan Kanker Payudara	12
2.6	<i>Computer Aided Drug Design (CADD)</i>	13
2.7	Studi Farmakofor.....	14
2.8	Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	15
2.9	Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamic</i>)	15
2.10	Program Komputasi.....	16
2.10.1	<i>Protein Data Bank</i>	16
2.10.2	<i>PubChem</i>	16
2.10.3	<i>Discovery Studio Visualizer®</i>	17
2.10.4	<i>LigandScout</i>	17
2.10.5	<i>Binding Data Base</i>	17
2.10.6	<i>DUD-E</i>	18
2.10.7	<i>AutoDock</i>	18
2.10.8	<i>AutoDock Vina</i>	18
2.10.9	<i>PASS Online</i>	18
2.10.10	<i>Marvin Sketch</i>	19
2.10.11	<i>ChemDraw</i>	19
2.10.12	<i>Open Babel GUI</i>	19
2.10.13	<i>KNapSAcK</i>	19

	2.10.14 <i>Google Colab</i> (Google Colab)	19
	2.10.15 <i>OpenMM</i>	20
	2.10.16 <i>PreADMET</i>	20
	2.10.17 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	20
	2.10.18 <i>CHEMAIRS</i>	21
III	METODE PENELITIAN.....	22
IV	PENELITIAN	26
	4.1 Alat	26
	4.2 Bahan	27
	4.2.1 Struktur Senyawa Uji	27
	4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor.....	29
	4.2.3 Struktur Ligan Pembanding	29
	4.3 Prosedur Penelitian	29
	4.3.1 Pencarian Senyawa Aktif	29
	4.3.2 Skrining Aktivitas Antikanker.....	29
	4.3.3 Studi Farmakofor	30
	4.3.4 Simulasi <i>Molecular Docking</i>	31
	4.3.5 Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	33
	4.3.6 Prediksi <i>Lipinski's Rule of Five (Druglikeness)</i>	34
	4.3.7 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas.....	35
	4.3.8 Prediksi Rute Sintesis Senyawa	35
V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
	5.1 Pencarian Senyawa Aktif <i>Syzygium malaccense</i> (L.) Merr. & L.M. Perry.....	36

5.2	Skrining Aktivitas Antikanker Payudara	37
5.3	Studi Farmakofor.....	39
5.4	Simulasi <i>Molecular Docking</i>	42
5.5	Prediksi <i>Lipinski's Rule Of Five (Druglikeness)</i>	53
5.6	Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas	54
5.7	Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	56
5.8	Prediksi Rute Sintesis	62
VI	SIMPULAN DAN SARAN.....	64
6.1	Simpulan.....	64
6.2	Saran	64
	DAFTAR PUSTAKA	65
	LAMPIRAN	70

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENCARIAN SENYAWA AKTIF, SKRINING AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA, DAN STUDI FARMAKOFOR.....	70
2 ALUR <i>SIMULASI MOLECULAR DOCKING</i> , <i>SIMULASI</i> <i>MOLECULAR DYNAMIC</i> , DAN RUTE SINTESIS.....	72
3 ALUR PREDIKSI <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i> (<i>DRUGLIKENESS</i>), PREDIKSI FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS.....	75
4 SITUS DAN APLIKASI	76
5 STRUKTUR 3D RESEPTOR	83
6 STRUKTUR 2D LIGAN PEMBANDING	85
7 HASIL PENCARIAN SENYAWA.....	87
8 RUMUS MOLEKUL, STRUKTUR 2D DAN 3D SENYAWA UJI	102
9 HASIL SKRINING AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA.....	144
10 HASIL STUDI FARMAKOFOR	148
11 <i>GRID-BOX</i> VALIDASI <i>DOCKING</i>	153
12 <i>CONFIG DOCKING</i>	154
13 HASIL VALIDASI <i>DOCKING</i>	155
14 VISUALISASI TUMPANG TINDIH HASIL VALIDASI <i>DOCKING</i>	156
15 HASIL <i>SIMULASI MOLECULAR DOCKING</i>	157
16 VISUALISASI HASIL <i>SIMULASI MOLECULAR</i> <i>DOCKING</i>	205

17	HASIL PREDIKSI <i>DRUGLIKENESS</i>	210
18	HASIL PREDIKSI ADMET.....	217
19	HASIL SIMULASI <i>MOLECULAR DYNAMIC</i>	226
20	HASIL PREDIKSI RUTE SINTESIS	229



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V. 1 Hasil Analisis Ramachandran plot	45
VII. 1 Struktur 3D Reseptor.....	83
VII. 2 Struktur 3D Ligan Pembanding	85
VII. 3 Daftar Senyawa Aktif.....	87
VII. 4 Rumus Molekul, Struktur 2D dan 3D Senyawa Uji.....	102
VII. 5 Hasil Skrining Aktivitas Antikanker Payudara	144
VII. 6 Hasil Validasi Farmakofor.....	148
VII. 7 Hasil Skrining Farmakofor Ligan Uji Terhadap Reseptor ER- α	150
VII. 8 Hasil Studi Farmakofor Terhadap Reseptor ER- β	151
VII. 9 Hasil Validasi <i>Docking</i>	155
VII. 10 Hasil <i>Molecular Docking</i> terhadap ER- α dan Analisis Residu Asam Amino	157
VII. 11 Hasil <i>Molecular Docking</i> terhadap ER- β dan Analisis Residu Asam Amino	162
VII. 12 Hasil <i>Molecular Docking</i> Terhadap Reseptor Progesteron dan Analisis Residu Asam Amino	169
VII. 13 Hasil <i>Molecular Docking</i> terhadap HER2 dan Analisis Residu Asam Amino	186
VII. 14 Hasil Prediksi <i>Druglikeness</i>	210
VII. 15 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas	217

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II. 1 Pohon dan Buah Jambu Bol.....	5
II. 2 Kanker Payudara ²¹	9
V. 1 Ramachandran plot reseptor 3ERT.....	43
V. 2 Ramachandran plot reseptor 1QKM.....	43
V. 3 Ramachandran plot reseptor 1SQN	43
V. 4 Ramachandran plot reseptor 3PP0.....	44
VII. 1 Alur penelitian pencarian senyawa aktif	70
VII. 2 Alur penelitian skrining aktivitas antikanker.....	70
VII. 3 Alur penelitian studi farmakofoor	71
VII. 4 Alur penelitian simulasi <i>molecular docking</i>	72
VII. 5 Alur penelitian simulasi <i>molecular dynamic</i>	74
VII. 6 Alur penelitian prediksi rute sintesis senyawa	74
VII. 7 Alur penelitian prediksi <i>Lipinki's Rule of Five (Druglikenes)</i>	75
VII. 8 Alur penelitian prediksi farmakokinetik dan toksisitas	75
VII. 9 Tampilan situs <i>PASS Online</i>	76
VII. 10 Tampilan situs <i>KNAPsacK</i>	76
VII. 11 Tampilan situs <i>Pubchem</i>	77
VII. 12 Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i>	77
VII. 13 Tampilan situs <i>Binding Data Base</i>	78
VII. 14 Tampilan situs <i>DUD-E</i>	78

VII. 15	Tampilan <i>software Discovery Studio Visualizer</i>	79
VII. 16	Tampilan <i>software LigandScout</i>	79
VII. 17	Tampilan <i>software Marvin Sketch</i>	80
VII. 18	Tampilan <i>software Open Babel</i>	80
VII. 19	Tampilan <i>software AutodockTools</i>	81
VII. 20	Tampilan situs <i>Lipinski Rule of Five</i>	81
VII. 21	Tampilan situs <i>PreADMET</i>	82
VII. 22	<i>Grid-box</i> validasi ER- α dan ER- β	153
VII. 23	<i>Grid-box</i> validasi PR dan HER2	153
VII. 24	<i>Config</i> ER- α dan ER- β	154
VII. 25	<i>Config</i> PR dan HER2.....	154
VII. 26	Visualisasi tumpang tindih validasi <i>docking</i> ER- α	156
VII. 27	Visualisasi tumpang tindih validasi <i>docking</i> ER- β	156
VII. 28	Visualisasi tumpang tindih validasi <i>docking</i> PR.....	156
VII. 29	Visualisasi tumpang tindih validasi <i>docking</i> HER2	156
VII. 30	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami 4- <i>Hydroxytamoxifen</i> terhadap ER- α	205
VII. 31	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan <i>Quercetin</i> terhadap ER- α	205
VII. 32	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami Genistein terhadap ER- β	206
VII. 33	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan <i>Rutin</i> terhadap ER- β	206
VII. 34	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami <i>Norethindrone</i> terhadap Progesteron	207

VII. 35	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan <i>Quercetin</i> terhadap Progesteron	207
VII. 36	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami O3Q terhadap HER2	208
VII. 37	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan pembanding Trastuzumab terhadap HER2.....	208
VII. 38	Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan <i>Myricetin</i> terhadap HER2	209
VII. 39	Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor ER- β	226
VII. 40	Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor ER- β	226
VII. 41	Grafik nilai RG kompleks ligan-reseptor ER- β	227
VII. 42	Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor HER2.....	227
VII. 43	Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor HER2	228
VII. 44	Grafik nilai RG kompleks ligan-reseptor HER2	228
VII. 45	Prediksi rute sintesis senyawa <i>Rutin</i>	229
VII. 46	Prediksi rute sintesis senyawa <i>Myricetin</i>	230