

ABDUSSYUKUR

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BELIMBING WULUH
(*Averrhoa bilimbi* L.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN

The image shows a circular official stamp of Universitas Garut. The outer ring of the stamp contains the text "UNIVERSITAS GARUT" at the top and "UNIGA" at the bottom, separated by two yellow stars. The inner part of the stamp features three yellow upward-pointing arrows. Overlaid on the bottom of the stamp is a smaller circular stamp that reads "UNIVERSITAS GARUT" and "FAKULTAS MIPA". A handwritten signature in black ink is written over the bottom of the stamp.

dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BELIMBING WULUH
(*Averrhoa bilimbi* L.) 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, September 2022

Oleh :

**Abdussyukur
24041118051**

Disetujui oleh :



CS Scanned with CamScanner
Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si
Pembimbing Utama



apt. Effan Cahyati Junaedi M. Farm
Pembimbing Serta



Kutipan atau saudara, 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 “**STUDI IN SILICO SENYAWA BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) 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 risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, September 2022

Yang membuat pernyataan

Tertanda



ABDUSSYUKUR

STUDI IN SILICO SENYAWA BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Abdussyukur
24041118051

ABSTRAK

Secara *in silico* penelitian senyawa dari belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan alat berbantu komputer yaitu perangkat lunak *AutoDockTools* untuk mendapatkan senyawa belimbing wuluh sebagai kandidat obat antikanker payudara yang terbaik melalui *molecular docking*. Belimbing wuluh dengan 28 senyawa uji telah dilakukan *docking* terhadap ER α (Reseptor Estrogen Alfa) dan ER β (Reseptor Estrogen Beta) menggunakan metode *molecular docking* dengan *AutoDockTools*, analisis hasil melalui notepad untuk divisualisasi dengan *Discovery Studio Visualizer*, dan analisis hasil farmakokinetika serta toksisitas dari senyawa melalui situs *pre-ADMET*. Hasil penambatan diperoleh tiga senyawa belimbing wuluh sebagai lead compound terhadap ER α yaitu Trans-geranylgeraniol (ΔG) -7.59 Kkal/mol dengan residu asam amino yang terikat GLU353 dan ARG394. Hasil penambatan diperoleh tiga senyawa belimbing wuluh sebagai lead compound terhadap ER β yaitu Methyl trisporate c (ΔG) -11.03 Kkal/mol dengan residu asam amino yang terikat ARG346 dan GLU305, dan Xanthosine (ΔG) -12.11 Kkal/mol dengan residu asam amino yang terikat GLU305. sedangkan untuk obat pembanding tamoksifen memiliki nilai ikatan energi bebas (ΔG) -10,51 Kkal/mol dan Klomifen -9,44 Kkal/mol. Berdasarkan analisis hasil prediksi, lead compound Trans-geranylgeraniol, Methyl trisporate c dan Xanthosine memiliki sifat farmakokinetika yang cukup baik dengan nilai CaCo-2 33.75, 22.88 dan 13.64; HIA 96.03%, 96.00% dan 24.71%; PPB 99.00%, 85.92% dan 12.76% sedangkan hasil toksisitas pada Methyl trisporate c modifikasi struktur untuk mengurangi aktivitas toksik untuk Xanthosine diperoleh tidak karsinogen dan tidak mutagen.

Kata Kunci : Belimbing wuluh, *molecular docking*, reseptor estrogen.

STUDY IN SILICO COMPOUNDS BELIMBING WULUH

(*Averrhoa bilimbi* L.) AS BREAST ANTICANCER

Abdussyukur

24041118051

ABSTRACT

In silico research on compounds from starfruit (*Averrhoa bilimbi* L.) has shown various pharmacologic activities. This research was an experimental research using computer-assisted tools, namely AutoDockTools software to obtain starfruit compounds as the best candidate for anticancer breast drugs through molecular docking. Belimbing wuluh with 28 test compounds had been docked to ER α (Estrogen Receptor Alpha) and ER β (Estrogen Receptor Beta) using the molecular docking method with AutoDockTools, analysis of results through notepad to be visualized with Discovery Studio Visualizer, and analysis of pharmacokinetic results and toxicity of compounds through pre-ADMET site. The results of the tethering obtained three starfruit compounds as lead compounds against ER α , namely Trans-geranylgeraniol (ΔG) -7.59 Kcal/mol with amino acid residues bound to GLU353 and ARG394. The results of the anchorage obtained three starfruit compounds as lead compounds against ER β , namely Methyl trisporate c (ΔG) -11.03 Kcal/mol with amino acid residues bound to ARG346 and GLU305, and Xanthosine (ΔG) -12.11 Kcal/mol with bound amino acid residues. GLU305. while for the comparison drug, tamoxifen has a bond value of free energy (ΔG) -10.51 Kcal/mol and Clomiphene -9.44 Kcal/mol. Based on the analysis of prediction results, lead compounds Trans-geranylgeraniol, Methyl trisporate c and Xanthosine have good pharmacokinetic properties with CaCo-2 values of 33.75, 22.88 and 13.64; HIA 96.03%, 96.00% and 24.71%; PPB was 99.00%, 85.92% and 12.76%, while the toxicity results for Methyl trisporate c and Trans-geranylgeraniol were genotoxic and carcinogenic in structure and required for structural modification to reduce the toxic activity for Xanthosine, which was found to be neither carcinogenic not mutagenic.

Keywords: Belimbing wuluh, estrogen receptors, molecular docking.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadirat ilahi robi Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sampai penulis dapat menyelesaikan proposal yang berjudul “**STUDI *IN SILICO* SENYAWA BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**”. Tugas Akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana Farmasi 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 dalam bentuk do’a, dukungan dan bimbingan, sehingga pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat serta ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut,
2. Ibu Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si., dan Ibu apt. Effan Cahyati Junaedi, M.Farm., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, ide, dan saran, serta bantuan kepada penulis dalam mengatasi masalah selama menyelesaikan penyusunan tugas akhir ini.
3. Ibu apt. Faizah Min Fadhlillah, M.Farm selaku dosen wali yang telah memberikan saran dan arahan selama perkuliahan.
4. Ibu apt. Siti Hindun, M.Si selaku koordinator TA yang senantiasa dengan sabar memberikan informasi dan petunjuk untuk menyelesaikan tugas akhir.
5. Mamah, bapak, teteh, mas, aa, adik serta keluarga besar yang selalu memberikan do’a, nasihat dan dukungan baik secara moril dan materil kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan tugas akhir ini.

6. Seluruh Dosen dan Staff akademik dan perpustakaan FMIPA Universitas Garut yang telah memberikan ilmu bermanfaat sehingga turut membantu dalam penyelesaian tugas akhir ini.
7. Triana dan Dinda Farida sebagai tim *docking* yang selalu memberikan bantuan, masukan, serta selalu menyemangati dalam tugas akhir ini.
8. Irma Farida dan Ratih Sundari yang selalu mendengarkan keluh kesah dan memberikan motivasi dukungan dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
9. Fitni Avini, Nenden Siti Herdianti serta teman-teman belajar saya terimakasih telah membantu perkuliahan saya, belajar dan saling bertukar ilmu selama 8 semester ini,
10. Terimakasih kepada teman-teman saya yang selalu memberikan tawa, canda, serta kebahagiaan yang saya dapat selama perkuliahan ini Dhea Ananda, Aisyah Ristianti, Aldi Tirta, Angelika, Lina Berliani, Tyara Fivery, Syifa Aladawi, Hepty Pratiwi, Zopan Ramadan, Dita Rosdianti, Nida Anggiana, Rheida, dan Adinda.
11. Seluruh anggota group *EXO, NCT 127, NCT Dream, NCT U, WayV, Wanna One, X1, Red Velvet, Seventeen, Twice, ITZY, ENHYPEN* yang telah memberikan dukungan kepada penulis secara tidak langsung melalui karya-karyanya
12. Sahabat seperjuangan Farmasi 2018 khususnya Farmasi B terimakasih atas kerja sama, motivasi, ide, dan dukungan yang telah diberikan, serta selalu memberikan kenangan yang tidak akan pernah dilupakan selama penulis berkuliah di Farmasi Universitas Garut.
13. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsintugas akhir ini baik secara langsung maupun tidak langsung.
14. *Last but not least, I wanna thank me, for believing in me, for doing all this hard work, for having no days off, for never quitting, for just being myself.*

Selayaknya kalimat yang menyatakan bahwa tidak ada sesuatu yang sempurna, dalam penyusunan skripsi tugas akhir ini masih terdapat banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan penulis yang masih sangat terbatas. Untuk itu dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang konstruktif demi perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi tugas akhir ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan kesehatan serta masyarakat.



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB	
I PENDAHULUAN.....	1
II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Belimbing Wuluh	5
2.1.1 Klasifikasi Belimbing Wuluh.....	5
2.1.2 Morfologi.....	6
2.1.3 Khasiat dan Kandungan Senyawa	7
2.2 Deskripsi kanker.....	8
2.2.1 Kanker Payudara	8
2.2.2 Penyebab Kanker Payudara.....	9
2.2.3 Gejala Kanker Payudara.....	10
2.2.4 Pengobatan Kanker Payudara.....	11
2.3 Estrogen.....	13
2.3.1 ER α (Estrogen Reseptor- α) dan ER β	13
2.3.2 Tamoksifen.....	15
2.3.3 Genistein.....	16
2.4 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	17
2.5 <i>Protein Data Bank</i>	17
2.6 <i>PubChem</i>	17
2.7 <i>Discovery Studio Visualizer</i>	17
2.8 <i>AutoDock Tools</i>	18
2.9 <i>Pre-ADMET</i>	18
2.10 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	18
2.11 <i>Toxtree</i>	18
2.12 <i>PASS Online</i>	18
2.13 <i>Chem Draw</i>	19

III METODE PENELITIAN.....	20
IV PENELITIAN	22
4.1 Alat	22
4.2 Bahan.....	22
4.3 Prosedur Penelitian.....	23
4.3.1 Screening senyawa	23
4.3.2 Penyiapan dan Preparasi Struktur Tiga Dimensi reseptor	24
4.3.3 Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	25
4.3.4 Optimasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa Uji.....	26
4.3.5 <i>Docking</i> Senyawa Aktif Belimbing Wuluh Terhadap Reseptor Antikanker Payudara	26
V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
VI KESIMPULAN DAN SARAN	38
6.1 Simpulan.....	38
6.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN SIMULASI <i>MOLECULAR DOCKING</i>	44
2 SITUS <i>PROTEIN DATA BANK</i>	46
3 SITUS <i>PASS-ONLINE</i>	47
4 SITUS <i>PUBCHEM</i>	48
5 SITUS <i>LIPINSKI RULE OF FIVE</i>	49
6 SITUS <i>PRE-ADMET</i>	50
7 PERANGKAT <i>TOXTREE</i>	51
8 PERANGKAT <i>DISCOVERY STUDIO VISUALIZER</i>	52
9 PERANGKAT <i>AUTODOCK TOOLS</i>	53
10 PERANGKAT <i>CHEM DRAW</i>	54
10 SENYAWA BELIMBING WULUH (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.).....	55
11 HASIL <i>MOLECULAR DOCKING</i> RESEPTOR $ER\alpha$	67
12 HASIL <i>MOLECULAR DOCKING</i> RESEPTOR $ER\beta$	71
13 HASIL PREDIKSI <i>PRE-ADMET</i>	76
14 HASIL PREDIKSI <i>TOXTREE</i>	78
15 HASIL PREDIKSI <i>LIPINSKI RULE OF FIVE</i>	80
16 HASIL VALIDASI <i>DOCKING</i> RESEPTOR $ER\alpha$	82
17 HASIL <i>DOCKING</i> SENYAWA PEMBANDING TAMOKSIFEN TERHADAP RESEPTOR $ER\alpha$	83
18 HASIL <i>DOCKING</i> SENYAWA UJI TRANS-GEANYLGERANIOL TERHADAP RESEPTOR $ER\alpha$	84

19	HASIL VALIDASI <i>DOCKING</i> RESEPTOR ER β	85
20	HASIL <i>DOCKING</i> SENYAWA PEMBANDING GENISTEIN TERHADAP RESEPTOR ER β	86
21	HASIL <i>DOCKING</i> SENYAWA UJI METHYL TRISPORATE C TERHADAP RESEPTOR ER β	87
22	HASIL <i>DOCKING</i> SENYAWA UJI XANTHOSINE TERHADAP RESEPTOR ER β	88



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
VII. 1 Struktur 2D Senyawa Aktif Belimbing Wuluh	55
VII. 2 Hasil Validasi ER α dan ER β	66
VII. 3 Hasil <i>Docking</i> Senyawa Aktif dari Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER α) Kode 3ERT	67
VII. 4 Hasil <i>Docking</i> Senyawa Aktif dari Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) terhadap Reseptor Estrogen Beta (ER β) Kode 1QKM	71
VII. 5 Hasil Pengujian <i>Pre-ADMET</i>	76
VII. 6 Hasil Pengujian Toksisitas	78
VII. 7 Hasil Pengujian <i>Lipinski's rule of five</i>	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II. 1 Belimbing wuluh.	5
II. 2 Kanker payudara.	8
II. 3 Struktur Tamoksifen.....	15
II. 4 Struktur Genistein.	16
V. 1 Ligan alami ER α	29
V. 2 Tamoksifen (ligan pembanding)	30
V. 3 Trans-geranylgeraniol (ligan uji)	30
V. 4 Ligan alami reseptor ER β	30
V. 5 Genistein (ligan pembanding).....	31
V. 6 Xanthosine (ligan uji).....	31
V. 7 Methyl Trisporate C (ligan uji)	31
VII. 1 Alur penelitian <i>molecular docking</i> reseptor 3ERT.....	44
VII. 2 Alur penelitian <i>molecular docking</i> reseptor 1QKM.....	45
VII. 3 Situs online PDB (<i>Protein Data Bank</i>)	46
VII. 4 Situs <i>PassOnline-Way2drug</i>	47
VII. 5 Situs <i>PubChem</i>	48
VII. 6 Situs <i>Lipinski Rule of Five</i>	49
VII. 7 Situs <i>Pre-ADMET</i>	50
VII. 8 Perangkat lunak <i>toxtree</i>	51
VII. 9 Perangkat lunak <i>discovery studio visualizer</i>	52
VII. 10 Perangkat lunak <i>autodock tools</i>	53

VII. 11	Perangkat lunak <i>chemdraw</i>	54
VII. 12	Struktur 3D reseptor $E\alpha$ (3ERT)	62
VII. 13	Struktur 3D reseptor $E\beta$ (1QKM)	62
VII. 14	Struktur (<i>4-hydroxytamoxifen</i>) dari reseptor $E\alpha$	63
VII. 15	Struktur (<i>Genistein</i>) dari reseptor $E\beta$	63
VII. 16	Visualisasi tumpang tindih ligan alami dengan ligan hasil <i>redocking</i> dari reseptor estrogen alfa ($E\alpha$)	64
VII. 17	Visualisasi tumpang tindih ligan alami dengan ligan hasil <i>redocking</i> dari reseptor estrogen beta ($E\beta$)	64
VII. 18	Visualisasi interaksi residu asam amino ligan alami dengan reseptor estrogen alfa ($E\alpha$)	65
VII. 19	Visualisasi interaksi residu asam amino ligan alami dengan reseptor estrogen alfa ($E\alpha$)	65