

**HANIF RIZKI PRADANA**

**STUDI INSILICO SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN HITAM  
(*Nigella sativa* L.) TERHADAP *EXTRACELLULAR SIGNAL-  
REGULATOR 1* DAN *2* (ERK1 DAN ERK2) SEBAGAI  
ANTIANKER HATI**



**PROGRAM STUDI SI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS GARUT  
2018**

## LEMBAR PENGESAHAN

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

**DEKAN**



**dr. Siva Hamdani.MARS.**

**STUDI INSILICO SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN HITAM  
(*Nigella sativa* L.) TERHADAP *EXTRACELLULAR SIGNAL-  
REGULATOR 1* DAN *2* (ERK1 DAN ERK2) SEBAGAI  
ANTIANKER HATI**

**TUGAS AKHIR**

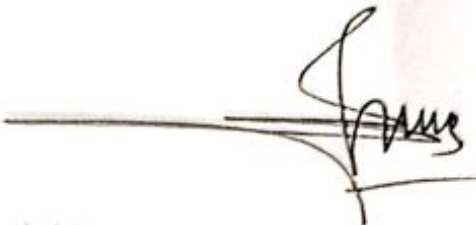
Sebagai salah satu syarat melaksanakan Tugas Akhir pada program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

Garut, November 2018

Oleh:

**Hanif Rizki Pradana**  
2404114154

Disetujui Oleh,

  
**Letkol Kes Tedjo Narko, M.Si., Apt., M.Si (AP)**  
Pembimbing Utama

  
**Benny Permana, PhD.**  
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 saya menyatakan bahwa Tugas Akhir dengan judul **“STUDI INSILICO SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATOR 1 DAN 2 (ERK1 DAN ERK2) SEBAGAI ANTIKANKER HATI”** 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, November 2018

Yang membuat pernyataan

Tertanda



**HANIF RIZKI PRADANA**

# **STUDI INSILICO SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP *EXTRACELLULAR SIGNAL- REGULATOR 1* DAN *2* (ERK1 DAN ERK2) SEBAGAI ANTIANKER HATI**

Hanif Rizki Pradana  
2404114154

## **ABSTRAK**

Kanker hati diketahui menyebabkan kematian pada 14,3% kasus kematian karena kanker di dunia. ERK (*extracellular signal-regulator*) diketahui dapat memengaruhi pertumbuhan sel kanker hati dengan memicu proliferasi antiapoptosis pada siklus sel. Saat ini sinobufagin tengah dikembangkan sebagai kandidat obat antikanker hati dengan menjadikan miR-494 sebagai target terapinya. Pengobatan kanker hati dengan obat-obatan tidak bersifat selektif sehingga menimbulkan efek samping pada sel normal. Dilaporkan ekstrak etanol biji jintan hitam bersifat sitotoksik terhadap sel kanker dengan harga  $LC_{50}$  sebesar 177,01  $\mu\text{g/mL}$ . Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi serta energi ikatan senyawa utama biji jintan hitam dengan reseptor kanker hati (ERK1 dan ERK2) serta melihat profil ADME dan toksisitasnya. Dari ke-8 senyawa utama biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) dapat diambil satu kandidat terbaik yaitu nigellidine dengan energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $k_i$ ) yang lebih rendah dari obat pembanding sinobufagin (-7,49 dan 3260 dari -7,14 dan 5850). Pada ERK1 tidak terdapat satupun senyawa utama yang memiliki energi ikatan dan konstanta inhibisi lebih rendah dari obat pembanding sinobufagin (-8,74 dan 394,30). Nigellidin memiliki sifat absorpsi dan distribusi yang baik serta tidak bersifat mutagenik juga karsinogenik sehingga diduga dapat dijadikan alternatif pada pengobatan antikanker hati dengan target reseptor ERK2 yang lebih baik dari sinobufagin.

Kata kunci: biji jintan hitam, antikanker hati, karsinoma hepatoselular, ERK1, ERK2, sinobufagin, dan studi insilico.

**INSILICO STUDY OF MAIN COMPOUNDS FROM BLACK JINTAN SEEDS (*Nigella sativa* L.) TO EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATOR 1 AND 2 (ERK1 AND ERK2) AS HEART ANTICANCER**

Hanif Rizki Pradana  
2404114154

**ABSTRACT**

Hepatocellular carcinoma or HCC causing death in 14.3% of cancer death cases in the world. ERK (extracellular signal regulators) affect the growth of HCC by triggering antiapoptotic proliferation in the cell cycle. Currently synobufagin being developed as a candidate for HCC drugs by making miR-494 as the target of treatment. The treatment with drugs is not selective and causing side effects to normal cells. Ethanol extract of black cumin seed was reported had a cytotoxic activity to cancer cells with the value of LC50 177.01  $\mu\text{g/mL}$ . This study aims to examine the interactions and bonding energys of the main compounds from black cumin seed to liver cancer receptors (ERK1 and ERK2) and look the ADME profile and toxicity. From the 8 main compounds can be taken one best candidate, thats nigellidine with bond energy ( $\Delta G$ ) and inhibition constant ( $k_i$ ) lower than the cinobufagin as the comparison drug (-7.49 and 3260 from -7,14 and 5850). In ERK1 there is no single major compound which has lower bond energy and inhibition constants than cinobufagin (-8.74 and 394.30). Nigellidin has good absorption and distribution properties and is not mutagenic as well as carcinogenik, so it is thought to be an alternative to HCC treatment with ERK2 receptor targets better than cinobufagin.

**Keywords:** black cumin seeds, anticancer liver, hepatocellular carcinome, ERK1, ERK2, cinobufagin, and insilico study.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan atas segala limpahan rahmat dan hidayah yang telah diberikan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, Tak lupa pula shalawat serta salam semoga tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu'alaihi wa sallam. Manusia istimewa dengan perilakunya yang sepatutnya kita teladani, yang seluruh ucapannya adalah kebenaran, yang seluruh getar hatinya adalah kebaikan.

Penulis menyadari bahwa banyak sekali hambatan dan rintangan dalam menyelesaikan skripsi ini, tanpa bantuan dari semua pihak-pihak pendukung, penulis tidak akan mampu menyelesaikannya. Oleh karena nya, izinkan penulis untuk mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua tercinta, Ayahanda Yusuf Nurhayat dan Ibunda Tatin Supriatin serta adik-adik tersayang yang tak putus-putus memberikan doa, kasih sayang, nasehat dan bantuan moril hingga selesainya penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Dr. Ir. H. Abdusy Syakur Amin, M.Eng. selaku Rektor Universitas Garut.
3. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS selaku Dekan Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
4. Bapak Setiadi Ihsan, S.Si., M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.



5. Bapak H. Fakry Hamdani, M.Hum. sebagai Wakil Dekan II Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
6. Ibu H. Empat Fatimah, Dra. S.Pd. selaku Wakil Dekan III Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
7. Ibu Atun Qowiyah, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
8. Bapak Tedjo Narko, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan bantuan, pengarahan serta waktu luang untuk membantu penukis.
9. Bapak Benny Permana, PhD. selaku pembimbing serta yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.
10. Bapak, Ibu Dosen, serta Seluruh Staf Prodi S1 Farmasi atas ilmu dan segala bantuan dalam menempuh pendidikan farmasi dan melaksanakan pendidikan

Rasa terima kasih juga kepada teman-teman seperjuangan kelas D dan semua mahasiswa angkatan 2014 Prodi S1 Farmasi FMIPA Universitas Garut atas segala bantuan dan kerjasamanya selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis memohon maaf dan memohon saran serta kritik yang membangun dari segala pihak guna untuk kesempurnaan skripsi dan penelitian selanjutnya. Penulis sangat berharap karya tulis ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu di bidang farmasi pada umumnya dan di bidang ilmu kimia medisinal dalam perancangan dan pengembangan obat pada khususnya. Amin Ya Robbal A'lam.

## DAFTAR ISI

|                                                      |            |
|------------------------------------------------------|------------|
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                          | <b>i</b>   |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                              | <b>iii</b> |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                         | <b>v</b>   |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                            | <b>vi</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                           | <b>vii</b> |
| <b>PENDAHULUAN .....</b>                             | <b>1</b>   |
| <b>BAB</b>                                           |            |
| <b>I TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                      | <b>5</b>   |
| 1.1 Deskripsi Penyakit .....                         | 5          |
| 1.2 Kanker Hati .....                                | 5          |
| 1.3 miR-494 dan ERK .....                            | 16         |
| 1.4 Jintan Hitam ( <i>Nigella sativa</i> L.) .....   | 17         |
| 1.5 Kimia Komputasi .....                            | 21         |
| 1.6 Reseptor .....                                   | 25         |
| 1.7 Protein .....                                    | 26         |
| 1.8 Jenis Interaksi Antara Protein dengan Ligan..... | 27         |
| 1.9 PreADMET .....                                   | 29         |
| <b>II METODE PENELITIAN .....</b>                    | <b>30</b>  |
| <b>III ALAT DAN BAHAN .....</b>                      | <b>31</b>  |
| 3.1 Alat .....                                       | 31         |
| 3.2 Bahan .....                                      | 31         |
| <b>IV PENELITIAN .....</b>                           | <b>32</b>  |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1 Validasi Metode .....                                                | 32        |
| 4.2 Penambatan Molekul .....                                             | 33        |
| 4.3 ADME dan Toksisitas .....                                            | 35        |
| 4.4 Aturan Lima Lipinski.....                                            | 36        |
| <b>V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                                      | <b>37</b> |
| 5.1 Preparasi Reseptor 4QTA dan 4QTB .....                               | 37        |
| 5.2 Preparasi Senyawa Uji .....                                          | 37        |
| 5.3 Penambatan Molekuler Senyawa Uji dengan Reseptor ERK1 dan ERK2 ..... | 38        |
| 5.4 Analisis Hasil Penambatan Molekul .....                              | 39        |
| 5.5 Analisis Uji PreADMET .....                                          | 41        |
| 5.6 Analisa Uji Toksisitas .....                                         | 42        |
| <b>VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                     | <b>43</b> |
| 6.1 Kesimpulan .....                                                     | 43        |
| 6.2 Saran .....                                                          | 43        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                              | <b>44</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>                                                    | <b>46</b> |

## DAFTAR LAMPIRAN

| LAMPIRAN                                                                                                 | Halaman |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. ALUR PENELITIAN .....                                                                                 | 46      |
| 2. SITUS PUBCHEM .....                                                                                   | 47      |
| 3. STRUKTUR SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN HITAM .....                                                        | 48      |
| 4. SITUS PROTEIN DATA BANK .....                                                                         | 49      |
| 5. STRUKTUR 3D RESEPTOR ERK1 DAN ERK2 .....                                                              | 50      |
| 6. LIGAN ALAMI ERK1 DAN ERK 2 .....                                                                      | 52      |
| 7. PERANGKAT LUNAK DISCOVERY STUDIO 2016 CLIENT .....                                                    | 54      |
| 8. PERANGKAT LUNAK AUTODOCK TOOLS .....                                                                  | 55      |
| 9. VALIDASI METODE RESEPTOR ERK1 DAN ERK2 .....                                                          | 56      |
| 10. NILAI IKATAN ENERGI LIGAN ALAMI SENYAWA UJI<br>DAN OBAT PEMBANDING PADA RESEPTOR ERK1 DAN ERK2 ..... | 58      |
| 11. VISUALISASI HASIL PENAMBATAN SINOBUFAGIN<br>DENGAN ERK1 DAN ERK2.....                                | 60      |
| 12. VISUALISASI HASIL PENAMBATAN NIGELLIDINE<br>DENGAN ERK1 DAN ERK2.....                                | 62      |
| 13. SIFAT FISIKOKIMIA SENYAWA UTAMA BIJI JINTAN<br>HITAM BERDASARKAN ATURAN 5 LIPINSKI .....             | 64      |
| 14. HASIL UJI PREADMET (ABSORPSI DAN DISTRIBUSI) .....                                                   | 65      |
| 15. HASIL UJI TOKSISITAS .....                                                                           | 66      |

## DAFTAR TABEL

| TABEL                                                                                                            | Halaman |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| V.1 Grid box, RMSD, nilai ikatan energi, validasi metoda<br>ligan alami dan sinobufagin pada reseptor ERK1 ..... | 56      |
| V.2 Grid box, RMSD, nilai ikatan energi, validasi metoda<br>ligan alami dan sinobufagin pada reseptor ERK2 ..... | 57      |
| V.3 Nilai ikatan energi dari ligan alami, senyawa uji dan obat<br>pembanding pada reseptor ERK1 (4QTB) .....     | 58      |
| V.4 Nilai ikatan energi dari ligan alami, senyawa uji dan obat<br>pembanding pada reseptor ERK2 (4QTA) .....     | 59      |
| V.5 Sifat fisikokimia senyawa utama biji jintan hitam<br>berdasarkan aturan 5 lipinski .....                     | 64      |
| V.6 Hasil uji PreADMET (absorpsi dan distribusi).....                                                            | 65      |
| V.7 Hasil uji toksisitas .....                                                                                   | 66      |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar                                                          | Halaman |
|-----------------------------------------------------------------|---------|
| I.1 Tanaman dan Biji Jintan Hitam .....                         | 17      |
| V.1 Alur Penelitian .....                                       | 46      |
| V.2 Situs Pubchem .....                                         | 47      |
| V.3 Senyawa Utama Biji Jintan Hitam .....                       | 48      |
| V.4 Situs Protein Data Bank .....                               | 49      |
| V.5 Struktur 3D Reseptor ERK1 .....                             | 50      |
| V.6 Struktur 3D Reseptor ERK2 .....                             | 51      |
| V.7 Ligan Alami ERK1 .....                                      | 52      |
| V.8 Ligan Alami ERK2 .....                                      | 53      |
| V.9 Perangkat Lunak Discovery Studio 2016 Client .....          | 54      |
| V.10 Perangkat Lunak Autodock Tools .....                       | 55      |
| V.11 Visualisasi tumpang tindih ligan alami ERK1 .....          | 56      |
| V.12 Visualisasi tumpang tindih ligan alami ERK2 .....          | 57      |
| V.13 Visualisasi Hasil Penambatan Sinobufagin dengan ERK1 ..... | 60      |
| V.14 Visualisasi Hasil Penambatan Sinobufagin dengan ERK2 ..... | 61      |
| V.15 Visualisasi Hasil Penambatan Nigellidine dengan ERK1 ..... | 62      |
| V.16 Visualisasi Hasil Penambatan Nigellidine dengan ERK2 ..... | 63      |