

SAKTI NUNGGAL AGUNG

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN XANTON
DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP
ER- α (RESEPTOR ESTROGEN ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR
ESTROGEN BETA) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2018**

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN
XANTON DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia
mangostana* L.) TERHADAP ER- α (RESEPTOR ESTROGEN
ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR ESTROGEN BETA)
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 2018

Oleh :

Sakti Nunggal Agung
2404114033

Disetujui Oleh :



Riska Prasetiawati, M.Si, Apt.
Pembimbing Utama



Benny Permana, Ph.D.
Pembimbing Serta

LEMBAR PENGESAHAN



dr. Siva Hamdani, MARS.



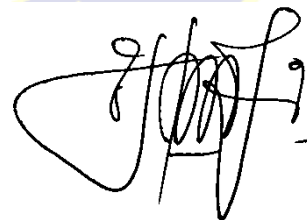
Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

DEKLARASI

Dengan ini menyampaikan bahwa buku Tugas Akhir dengan judul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN XANTON DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP ER- α (RESEPTOR ESTROGEN ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR ESTROGEN BETA) 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, September 2018

Yang membuat pernyataan
Tertanda



SAKTI NUNGAL AGUNG

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN
XANTON DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia
mangostana* L.) TERHADAP ER- α (RESEPTOR ESTROGEN
ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR ESTROGEN BETA)
SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

Sakti Nunggal Agung
2404114033

ABSTRAK

Secara *in silico* penelitian senyawa turunan xanton yang berasal dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan alat berbantu komputer yaitu perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6) untuk mendapatkan senyawa turunan xanton sebagai kandidat obat antikanker payudara yang terbaik melalui penambatan molekuler. Penambatan 41 senyawa turunan xanton telah dilakukan terhadap ER- α (Reseptor Estrogen Alfa) dan ER- β (Reseptor Estrogen Beta) menggunakan metode penambatan molekuler dengan AutoDockTools (versi 1.5.6), 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 dua senyawa turunan xanton sebagai *lead compound* terhadap ER- β yaitu Demetilcalabaxanton memiliki nilai ikatan energi bebas (ΔG) -10,36 kKal/mol dengan residu asam amino yang terikat Thr347, Met343 dan Trapezifolixanton memiliki nilai ikatan energi bebas (ΔG) -10,37 kKal/mol dengan residu asam amino Glu305 yang mempunyai potensi lebih baik, sedangkan untuk obat pembanding tamoksifen memiliki nilai ikatan energi bebas (ΔG) -8,54 kKal/mol dan Klomifen -8,87 kKal/mol. Berdasarkan analisis hasil prediksi, *lead compound* Demetilcalabaxanton dan Trapezifolixanton memiliki sifat farmakokinetika yang baik dengan nilai CaCo-2 17,63 dan 4,036; HIA 94,35% dan 93,38%; PPB 95,63% dan 91,53% sedangkan hasil toksisitas diperoleh tidak karsinogen dan tidak mutagen.

Kata kunci : penambatan molekuler, reseptor estrogen beta, kulit buah manggis, antikanker, xanton

**MOLECULAR DOCKING STUDY OF XANTHONE
DERIVATIVE COMPOUNDS OF MANGOSTEEN RIND
(*Garcinia mangostana* L.) TO ER- α (ESTROGEN RECEPTOR
ALFA) AND ER- β (ESTROGEN RECEPTOR BETA)
AS BREAST ANTICANCER**

Sakti Nunggal Agung
2404114033

ABSTRACT

In silico, research on xanthone compounds derived from mangosteen rind (*Garcinia mangostana* L.) has shown various pharmacological activities. This research is an experimental study using a computer assisted device, the AutoDockTools software (version 1.5.6) to obtain the xanthone derived compounds as the best candidates for breast anticancer drugs through molecular docking. The docking of 41 xanthone derivative compounds has been carried out on ER- α (estrogen receptor alfa) and ER- β (estrogen receptor beta) using the molecular docking method with AutoDockTools (version 1.5.6), analyze results with notepad to visualization used Discovery Studio Visualizer, and pharmacokinetic analysis then toxicity compound the used pre-ADMET website. The results of the docking obtained two anticancer compounds as lead compound to ER- β , namely Demetilcalabaxanton having a lowest binding energy value of -10.36 kcal/mol with amino acid residues Thr347, Met343 and Trapezifolixanton having a lowest binding energy value of -10.37 kcal/mol with amino acid residues Glu305 has better potential than comparative drugs tamoxifen -8.54 kcal/mol and clomiphene -8.87 kcal/mol. Based the results analysis prediction, lead compound demetylcalabaxanton and trapezifolixanton compounds have pharmacokinetic good with Caco-2 values of 17,63 and 4,036; HIA 94,35% and 93,38%; PPB 95,63% and 91,53% than results from toxicity obtained results not carcinogen and not mutagen.

Keywords : molecular docking, estrogen receptor beta, mangosteen rind, anticancer, xanthone

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan yang setinggi-tingginya atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian tugas akhir yang berjudul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN XANTON DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP ER- α (RESEPTOR ESTROGEN ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR ESTROGEN BETA) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA”**. Tugas akhir ini disusun guna sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Program S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

Pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat yaitu :

1. dr. Siva Hamdani, MARS. selaku Dekan Program S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Riska Prasetiawati, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama tugas akhir dan Benny Permana, Ph.D. selaku pembimbing serta yang telah banyak membantu memberikan bimbingan dan pengarahan kepada penulis selama menyelesaikan penelitian.
3. Kedua Orangtua tercinta Ibu Darwati dan Ayah Ade Saepuloh yang sangat penulis hargai serta hormati selalu mendukung baik moril atau materil selama melaksanakan perkuliahan sampai terselesaikannya penelitian ini.

4. Keluarga teman dekat yang selalu memberikan motivasi serta doa kepada penulis selama menyelesaikan penelitian.
5. Keluarga besar farmasi 2014 dan kelompok belajar *docking* yang telah saling membantu dan saling mendukung dalam melaksanakan tugas akhir kepada penulis.
6. Seluruh Staf di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

Semoga Allah SWT membalas semua amal kebbaikannya dengan pahala yang berlipat ganda. Amiin. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, diperlukan kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini bermanfaat untuk semuanya.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
PENDAHULUAN.....	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA.....	4
1.1 Deskripsi Kanker.....	4
1.2 Reseptor Estrogen	11
1.3 Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	18
1.4 Penambatan Molekul.....	22
1.5 Protein Data Bank	24
1.6 MarvinSketch (versi 5.2.5.1).....	24
1.7 PubChem.....	25
1.8 AutoDockTools (versi 1.5.6).....	25
1.9 Discovery Studio Visualizer	26
II METODE PENELITIAN.....	27
III ALAT DAN BAHAN	29
3.1 Alat.....	29

3.2 Bahan.....	29
IV PENELITIAN	31
4.1 Penyiapan Makromolekul	31
4.2 Penyiapan Ligan.....	31
4.3 Validasi Metode Penambatan (<i>Redocking</i>).....	32
4.4 Penambatan Molekul dengan AutoDockTools (versi 1.5.6).....	32
4.5 Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul	34
4.6 Pengujian Farmakokinetika dan Toksisitas.....	35
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
6.1 Kesimpulan	44
6.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	48

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 SKEMA PENELITIAN	48
2 PROTEIN DATA BANK	50
3 MARVINSKETCH (VERSI 5.2.5.1).....	51
4 PUBCHEM	52
5 AUTODOCKTOOLS (VERSI 1.5.6)	53
6 DISCOVERY STUDIO VISUALIZER.....	54
7 PRE-ADMET FARMAKOKINETIKA.....	55
8 PRE-ADMET TOKSISITAS	56
9 STRUKTUR 3D MAKROMOLEKUL	57
10 STRUKTUR 2D LIGAN UJI TURUNAN XANTON	58
11 HASIL VALIDASI METODE DOCKING (<i>REDOCKING</i>) ER- α ID 3ERT	79
12 HASIL VALIDASI METODE DOCKING (<i>REDOCKING</i>) ER- β ID 1QKM.....	81
13 <i>LEAD COMPOUND</i> XANTON	83
14 SIFAT FISIKOKIMIA LIGAN	84
15 PENAMBATAN MOLEKUL PADA ER- α ID 3ERT	86
16 PENAMBATAN MOLEKUL PADA ER- β ID 1QKM	88
17 PENGUJIAN FARMAKOKINETIKA.....	90
18 PENGUJIAN TOKSISITAS	92

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
I.1 Komposisi Nilai Gizi Buah Manggis per 100 gram.....	19
V.1 Hasil Validasi <i>Redocking</i> ER- α ID 3ERT	79
V.2 Hasil Validasi <i>Redocking</i> ER- β ID 1QKM	81
V.3 Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Ligan	84
V.4 Hasil Penambatan Ligan pada ER- α	86
V.5 Hasil Penambatan Ligan pada ER- β	88
V.6 Hasil Pengujian Prediksi Farmakokinetika Ligan.....	90
V.7 Hasil Pengujian Prediksi Toksisitas Ligan.....	92

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
I.1 Kanker payudara.....	4
I.2 Mekanisme aktivasi reseptor Estrogen.....	12
I.3 Distribusi ER- α dan ER- β pada tubuh manusia.....	14
I.4 Struktur Tamoksifen.....	16
I.5 Struktur Klomifen.....	18
I.6 Buah manggis	20
I.7 Struktur Xanton	22
II.1 Skema penelitian Penambatan Molekul	48
III.1 Tampilan situs Protein Data Bank.....	50
III.2 Tampilan Perangkat Lunak MarvinSketch (versi 5.2.5.1).....	51
III.3 Tampilan situs PubChem.....	52
III.4 Tampilan Perangkat Lunak AutoDockTools (versi 1.5.6)	53
III.5 Tampilan Perangkat Lunak Discovery Studio Visualizer	54
III.6 Tampilan situs farmakokinetika	55
III.7 Tampilan situs toksisitas.....	56
IV.1 Struktur ER- α tertambat 4-Hidroksitamoksifen ID 3ERT.....	57
IV.2 Struktur ER- β tertambat Genistein ID 1QKM.....	57
IV.3 1-Isomangostin	58
IV.4 1-Isomangostin Hidrat	58
IV.5 3-Isomangostin	59

IV.6 3-Isomangostin Hidrat	59
IV.7 6-Deoksi- γ -Mangostin.....	60
IV.8 8-Desoksigartanin.....	60
IV.9 11-Hidroksi-1-Isomangostin.....	61
IV.10 α -Mangostin.....	61
IV.11 β -Mangostin.....	62
IV.12 γ -Mangostin.....	62
IV.13 Br-Xanton A	63
IV.14 Br-Xanton B	63
IV.15 Demetilcalabaxanton	64
IV.16 Garcimangoson A	64
IV.17 Garcimangoson B	65
IV.18 Garcimangoson C	65
IV.19 Garcinon A	66
IV.20 Garcinon B.....	66
IV.21 Garcinon C.....	67
IV.22 Garcinon D	67
IV.23 Garcinon E.....	68
IV.24 Gartanin	68
IV.25 Mangostanin	69
IV.26 Mangostanol	69
IV.27 Mangostenol	70
IV.28 Mangostinon	70

IV.29 Mangostenon A.....	71
IV.30 Mangostenon B.....	71
IV.31 Mangostenon C.....	72
IV.32 Mangostenon D.....	72
IV.33 Mangostenon E.....	73
IV.34 Norathyriol.....	73
IV.35 Tovofilin B.....	74
IV.36 Trapezifolixanton.....	74
IV.37 Twaitesixanton.....	75
IV.38 Mangostatin.....	75
IV.39 1,6-Dihidroksi-7-Metoksi-8-(3-metilbut-2-enil)-6',6'Dimetil Pirano(2',3':2,3)Santon.....	76
IV.40 1,5,8-Trihidroksi-3-Metoksi-2-(3-Metilbut-2-Enil)Santon.....	76
IV.41 1,5-Dihidroksi-3-Metoksi-2-(3-Metilbut-2-Enil)Santon.....	77
IV.42 1,6-Dihidroksi-3-Metoksi-2-(3-Metilbut-2-Enil)Santon.....	77
IV.43 1,7-Dihidroksi-3-Metoksi-2-(3-Metilbut-2-Enil)Santon.....	78
V.1 Hasil visualisasi tumpang tindih dari ER- α ID 3ERT ligan alami 4-Hidroksitamoksifen (merah muda) dengan <i>redocking</i> (biru) menghasilkan nilai RMSD 1,09 Å.....	79
V.2 Interaksi hasil validasi <i>redocking</i> ER- α ID 3ERT.....	80
V.3 Visualisasi interaksi 4-Hidroksitamoksifen dengan ER- α ID 3ERT.....	80
V.4 Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alami Genistein (merah)	

dengan <i>redocking</i> (hijau) menghasilkan nilai RMSD 0,48 Å	81
V.5 Interaksi hasil validasi <i>redocking</i> ER-β ID 1QKM	82
V.6 Visualisasi interaksi Genistein dengan ER-β ID 1QKM	82
V.7 Interaksi ligan Demetilcalabaxanton pada ER-β	83
V.8 Interaksi ligan Trapezifolisanton pada ER-β	83

