

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA FLAVONOID SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA ( $ER\alpha$ ) SECARA *IN SILICO*  
SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA**

SKRIPSI

Oleh:  
**AIDA FITRIAH**  
NIM 13620126



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2017**

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA FLAVONOID SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA ( $ER\alpha$ ) SECARA *IN SILICO*  
SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri  
Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**Oleh:  
AIDA FITRIAH  
NIM 13620126**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2017**

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA FLAVONOID SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (ER $\alpha$ ) SECARA *IN SILICO*  
SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA**

SKRIPSI


Oleh:  
**AIDA FITRIAH**  
NIM 13620126

Telah Diperiksa dan Disetujui  
Tanggal 20 Desember 2017


Pembimbing Biologi

Pembimbing Agama

  
Kholifah Holil, M.Si  
NIP. 19751106 200912 2 002

  
Umaiatus Syarifah, M.A  
NIP. 19820925 200901 2 005

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Biologi




  
Romaidi, M.Si., D.Sc  
NIP. 19810201 200901 1 019

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA FLAVONOID SUKUN (*Artocarpus altilis*)  
TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA (ER $\alpha$ ) SECARA *IN SILICO*  
SEBAGAI MODEL KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA**

SKRIPSI


Oleh:  
**AIDA FITRIAH**  
NIM 13620126

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
dan Dinyatakan Sebagai Salah Satu Persyaratan  
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)  
Tanggal 20 Desember 2017

Penguji Utama	<u>Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si</u> NIP. 19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	<u>Didik Wahyudi, M.Si</u> NIDT. 19860102 20160801 1 059	
Sekretaris Penguji	<u>Kholifah Holil, M.Si</u> NIP. 19751106 200912 2 002	
Anggota Penguji	<u>Umaivatus Svarifah, M.A</u> NIP. 19820925 200901 2 005	

Mengetahui,

Ketua Jurusan Biologi

  
**Romaidi, M.Si., D.Sc**  
NIP. 19810201 200901 1 019

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aida Fitriah

NIM : 13620126

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (*Artocarpus alitis*)  
Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) secara *In Silico* sebagai  
Kandidat Antikanker Payudara

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 20 Desember 2017

Yang Membuat Pernyataan

  
Aida Fitriah  
13620126

## MOTTO

**“ TIDAK ADA PERJUANGAN TANPA DISERTAI PENGORBANAN DAN  
TIDAK ADA PENGORBANAN YANG SIA-SIA”**



## LEMBAR PERSEMBAHAN

Dengan mengucap rasa syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Atas rahmat dan karunia serta kemudahan yang Allah berikan, saya persembahkan skripsi ini untuk:

1. Ayah dan ibu (H. Nasran dan Hj. Jubaidah) tercinta sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih yang tak terhingga atas segala kasih sayang, segala dukungan yang telah diberikan.
2. Kakak (Anah, S.Pd.i, Sari, S.Pd.i, Khairul Anwar, S.E) dan keponakan (M. Rifky Al-Ihsan & M. Hafidz Anshory) serta keluarga yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan dukungan.
3. Teman-teman seperjuangan (Faiq, Ka Rahma, Fida, Laila, Nisa, Linda, Ucha, Eka) selama di Malang.

## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah robbil ‘alamin puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi dengan judul “Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) Secara *In Silico* Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara” ini dapat terselesaikan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Sholawat serta salam tak lupa turunkan untuk Baginda Nabi Besar Muhammad SAW yang telah menuntun umat manusia dari zaman jahiliyyah menuju zaman yang penuh dengan ilmu pengetahuan.

Penyusunan skripsi ini dari awal hingga selesai tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak karena kekurangan dan keterbatasan ilmu yang dimiliki oleh penulis. Oleh karena itu penulis dengan penuh hormat dan ketulusan hati menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.



3. Romaidi, M.Si., D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Kholifah Holil, M.Si selaku pembimbing yang dengan penuh kesabaran dan keikhlasan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan dan motivasi untuk penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
5. Umaiatus Syarifah, M.A selaku dosen pembimbing agama yang penuh dengan kesabaran telah memberikan bimbingan dan mengarahkan skripsi ini pada kajian Al-Quran dan as-sunnah.
6. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan Didik Wahyudi, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan ilmu, kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Kedua orang tua tercinta H. Nasran dan Hj. Jubaidah yang dengan penuh kasih sayang dan kesabaran telah memberikan segala bentuk dukungan moral dan material serta motivasi sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini.
8. Kakak tercinta Anah S.Pd.i, Sari S.Pd.i, Khairul Anwar S.E serta keponakan tersayang M. Rifky Al-Ihsan dan M. Hafidz Anshory
9. Ibu Fitriyah, M.Si selaku konsultan yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan motivasi, masukan serta saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Didik Huswo Utomo, M.Si selaku konsultan di bidang Bioinformatika yang telah banyak meluangkan waktu untuk diskusi dan memberikan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.

11. Mba Ida Alfiah selaku kakak tingkat yang memberikan saran dan masukan serta kakak Alfiatun Hasanah, partner skripsi (*In Silico Team*) merangkap teman diskusi dan curhat dalam menyelesaikan skripsi yang penuh suka dan duka.
12. Sahabat-sahabat tercinta “Dangsanak Squad” yang telah memberikan dukungan dan do’a sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
13. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah ikut membantu dan memberikan dukungan serta do’a sehingga membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semuanya. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat serta menambah ilmu pengetahuan bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Malang, 20 Desember 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xvi</b>
<b>مختصا بالبحث .....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Batasan Masalah .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kanker Payudara dan Reseptor Estrogen (ER).....	8
2.2 Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) .....	11
2.2.1 Klasifikasi Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) .....	12
2.2.2 Kandungan Senyawa Aktif Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ).....	13
2.3 Tamoxifen .....	17
2.4 Model Ikatan yang Mempengaruhi Interaksi Ligan- Reseptor .....	18
2.5 Analisis <i>In Silico</i> Melalui Pendekatan <i>Molecular Docking</i> .....	20
2.5.1 Sumber Informasi Database .....	21
2.5.2 Perangkat Lunak.....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Waktu dan Tempat .....	27
3.3 Alat dan Bahan .....	27
3.3.1 Alat .....	27
3.3.2 Bahan .....	28

3.4	Prosedur Penelitian .....	28
3.4.1	Preparasi Ligan.....	28
3.4.2	Preparasi Protein Reseptor .....	28
3.4.3	Uji HIA ( <i>Human Intestinal Absorption</i> ) .....	29
3.4.4	Uji <i>Lipinski Rule of Five</i> .....	29
3.4.5	Uji PASS ( <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> ).....	29
3.4.6	Penambatan Molekul ( <i>Molecular Docking</i> ).....	30
3.4.7	Visualisasi Hasil Docking .....	30
3.4.8	Analisis Data .....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		
4.1	Prediksi Absorpsi Senyawa dengan Parameter HIA .....	32
4.2	Prediksi Potensi Senyawa dengan Parameter <i>Lipinski Rule of Five</i> .....	34
4.3	Hasil Uji PASS ( <i>Prediction of Activity for Substances</i> ) .....	37
4.4	Hasil Nilai <i>Binding Affinity</i> Ligan- Reseptor .....	40
<b>BAB V PENUTUP</b>		
5.1	Kesimpulan .....	51
5.2	Saran .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		
<b>LAMPIRAN</b>		

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Prediksi HIA Senyawa Turunan Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ).....	33
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>Lipinski Rule of Five</i> Senyawa Ligan .....	35
Tabel 4.3 Residu Asam Amino Interaksi Ligan-Reseptor .....	42



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Estrogen .....	10
Gambar 2.2	Estrogen Berikatan dengan ER (Estrogen Reseptor) .....	11
Gambar 2.3	Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) .....	13
Gambar 2.4	Kerangka Dasar Flavonoid .....	14
Gambar 2.5	Kelas Flavonoid Berdasarkan Oksidasi Rantai .....	15
Gambar 2.6	Senyawa Turunan Flavonoid Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) .....	16
Gambar 2.7	Mekanisme SERMs Berikatan Dengan Reseptor Estrogen .....	17
Gambar 2.8	Kerangka Dasar Tamoxifen .....	18
Gambar 4.1	Nilai Pa Aktivitas Anti-Neoplastik <i>Breast Cancer</i> Senyawa Turunan Flavonoid Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) .....	38
Gambar 4.2	Nilai Hasil <i>Docking</i> Senyawa Turunan Flavonoid Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> ) dengan Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) .....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Rancangan Penelitian
- Lampiran 2 Struktur Ligan
- Lampiran 3 Struktur Reseptor
- Lampiran 4 Preparasi Ligan
- Lampiran 5 Preparasi Reseptor
- Lampiran 6 Uji HIA (*Human Intestinal Absorption*)
- Lampiran 7 Uji *Lipinski Rule of Five*
- Lampiran 8 Uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substance*)
- Lampiran 9 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)
- Lampiran 10 Visualisasi 2D dan 3D hasil *docking*
- Lampiran 11 Data Nilai *Binding Affinity* Ligan- Reseptor
- Lampiran 12 Data Hasil Visualisasi *Docking* Prosedur



## ABSTRAK

Fitriah, Aida. 2017. **Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) Secara *In Silico* Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara.** Skripsi Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Kholifah Holil, M.Si; Pembimbing Agama: Umayyatus Syarifah, M.A

---

**Kata Kunci:** Interaksi Molekuler, Flavonoid, ER $\alpha$ , *In Silico*, Kandidat Antikanker Payudara

Estrogen reseptor alfa (ER $\alpha$ ) merupakan reseptor yang diproduksi secara berlebihan di jaringan payudara. Reseptor tersebut mampu berikatan dengan hormon estrogen sehingga dapat memicu proliferasi sel kanker. Proliferasi ini dapat dicegah menggunakan senyawa aktif flavonoid yang memiliki potensi sebagai antikanker. Sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid. Senyawa turunan flavonoid yang terdapat pada sukun diantaranya adalah *cycloaltilisin 7*, *isocyclomorusin*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *quercetin*, *cyclocommunal*, *artocarpin*, *artoinin E*, *morusin*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa turunan flavonoid sukun (*Artocarpus altilis*) yang memiliki potensi paling efektif terhadap ER $\alpha$  sebagai kandidat antikanker payudara secara *In silico*.

Jenis penelitian yang dilakukan adalah deskriptif eksploratif. Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahap meliputi: preparasi ligan, preparasi protein reseptor, uji HIA (*Human Intestinal Absorption*), Uji *Lipinski Rule of Five*, Uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), penambatan molekuler (*Molecular Docking*) dan visualisasi hasil *docking*. Data dianalisis dengan mengelompokkan nilai berdasarkan kategori dari HIA (*Human Intestinal Absorption*), *Lipinski Rule of Five* dan nilai Pa (*Probable activity*) dari uji PASS. Hasil *docking* dianalisis dengan cara mengelompokkan model ligan yang memiliki energi ikatan paling rendah dan jenis ikatan yang terbentuk.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari sebelas senyawa turunan flavonoid sukun (*Artocarpus altilis*) yang diujikan, *isocyclomorusin* memiliki nilai *binding affinity* paling rendah yaitu -8,4 kkal/mol dan terbukti memiliki aktivitas yang sedang sebagai anti-neoplastik pada *breast cancer*. *Isocyclomorusin* juga memiliki kemampuan terabsorpsi baik 94,7462% di usus dan mampu menembus membran sel sehingga dapat direkomendasikan sebagai senyawa paling efektif untuk kandidat antikanker payudara.



## ABSTRACT

Fitriah, Aida. 2017. ***In Silico* Analysis of Interaction of Breadfruit Flavonoid Compounds (*Artocarpus altilis*) on Receptor Estrogen Alpha (ER $\alpha$ ) as Candidate Model of Anti-Breast Cancer**. Thesis. Biology Department Faculty of Science and Technology State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Biology Advisor: kholifah Holil, M.Si; Religion Advisor: Umaiyatus Syarifah, M.A

---

**Keywords:** Molecular Interaction, Flavonoid, ER $\alpha$  , In Silico, Anti-Breast Cancer Candidate

Receptor Estrogen Alpha (ER $\alpha$ ) is a receptor that produced excessively in breast tissue. These receptor which can trigger cancer cell proliferation since it has the ability to bind with estrogen hormone. This proliferation can be prevented by using an active flavonoid compounds that has anti-cancer potential. Breadfruit is one of plants that has active flavonoid compounds. Breadfruit contains some active flavonoid compounds, they are cycloaltilisin 7, isocyclomorusin, cyclomorusin, cycloaltilisin, cyclomulberrin, isocyclomulberrin, quercetin, cyclocommunal, artocarpin, artocarpin E, and morusin. This research aim to know derived flavonoid compounds of breadfruit (*Artocarpus altilis*) that has the most effective potential on ER $\alpha$  as anti-breast cancer candidate by *In silico*.

The research was conducted by using exploratory descriptive method. This research was conducted in several phases/stages: ligand preparation, receptor protein preparation, HIA (*Human Intestinal Absorption*) test, *Lipinski Rule of Five Test*, PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) Test, *Molecular Docking*, and docking result visualization. Data was analyzed by grouping the value based on HIA category, *Lipinski Rule of Five*, and Pa (*Probable activity*) value from PASS test. Docking results was analyzed by grouping ligand models that has lowest binding energy and also analyzed based on the kind of bindings.

The results of this research show that from eleven breadfruit (*Artocarpus altilis*) derived flavonoid compounds that had been tested, isocyclomorusin has the lowest *binding affinity* value, 8,4 kkal/mol, and predicted has a moderate activity as anti-neoplastic on/towards breast cancer. The compound also has good adsorption capacity in intestine, 94,7462%, and able to penetrate towards cell membrane. From these results, isocyclomorusin can be recommended as the most effective compound for anti-breast cancer candidate.

## مختصر البحث

فطرية, عائدة . 2017. تحليل تفاعل الفلافونويد من الخبز (*Artocarpus altilis*) ضد مستقبلات الاستروجين (**ERα**) من السيليكو *In Silico* كنموذج مرشح من سرطان الثدي . قسم البيولوجيا. كلية العلوم والتكنولوجيا في جامعة الدولة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالنج. المشرفة في علم البيولوجيا: خليفة خليل الماجستير و المشرفة في علم الدين امية الشريفة الماجستير .

الكلمات المفتاحية : التفاعلات الجزيئية, الفلافونويد, في السيليكو , المضاد للسرطان فيالثدي

مستقبلات هرمون الاستروجين ألفا (**ERα**) هو مستقبلات مفرطة التعبير في سرطان الثدي. مستقبلات قادرة على ربط هرمون الاستروجين بحيث يمكن أن تؤدي إلى انتشار الخلايا السرطانية. ويمكن منع هذا الانتشار باستخدام مركبات الفلافونويد المركب النشطة التي لديها إمكانات مثل مضاد للسرطان. بربادفرويت (أرتوكارپوس ألتيليس) هي واحدة من النباتات التي تحتوي على الفلافونويدات مركب نشط. الفلافونويد المستمدة المركبات الواردة فيها و سكلوالتلسن سبيج, اسوسكلومورسن, سكلومورسن, سكلوالتلسن, سكلوملبرن, اسوسكلوملبرن, كورسيتين, سكلوكمونل, ارتوكرفن, ارتونين E , مورسن . تهدف هذه الدراسة إلى تحديد مشتقات الخبز الفلافونويد (*Artocarpus altilis*) لديها القدرة الأكثر فعالية كمرشح المضادة للسرطان في الثدي سيليكو.

نوع هذا البحث هو استكشافي وصفي. وقد أجريت في عدة مراحل هذا البحث ما يلي: إعداد يجند, وإعداد البروتينات المستقبلية.

اختبار HIA (*Human Intestinal Absorption*), اختبار *Lipinski Rule of Five*, اختبار *PASS* (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), *molecular docking*, والتصور لنتائج لرسو السفن, وقد تم تحليل البيانات من خلال تجميع القيمة حسب فئة HIA (*Human Intestinal Absorption*), *Lipinski Rule of Five*, وقيمة باسكال (النشاط محتمل) من اختبار *PASS*. تم تحليل *docking* من خلال تجميع نموذج يجند مع أدنى طاقة السندات ونوع السندات التي تم تشكيلها.

وأظهرت النتائج أن من أحد عشر الفلافونويد الخبز المشتقات (*Artocarpus altilis*) اختبار وملزمة تقارب اسوسكلومورسن لديه أدنى قيمة 8,4- كيلو كالوري / مول والتي تظهر أن النشاط باعتباره مكافحة الورم في سرطان الثدي. ولديها اسوسكلومورسن على قدرة جيدة 94.7462 امتصاصه في الأمعاء وقادرة على اختراق غشاء الخلية بحيث يمكن على النحو الموصى به المركبات الأكثر فعالية لمرشح مضاد للسرطان الثدي.

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang mejadi penyebab kematian di dunia (Erejuwa dkk, 2014; Surtess *et al.*, 2010). Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013 menyatakan bahwa kanker payudara menduduki prevalensi tertinggi yaitu 28,7% (12.014 orang), disusul kanker serviks 10,4% (4342 orang) (Noorhidayah, 2016). Kanker payudara disebabkan oleh pertumbuhan sel yang abnomal di jaringan payudara. Sebagian besar kejadian tersebut terjadi di sel- sel yang melapisi duktus sehingga terjadi kanker duktal dan beberapa dapat terjadi di lobulus serta kemungkinan kecil terjadi di jaringan lain (Ellis *et al.*, 2003). Sel kanker tersebut akan terus berproliferasi salah satunya diakibatkan oleh paparan hormon (American Cancer Society, 2017).

Produksi hormon estrogen pada wanita *post-menopause* tidak lagi diproduksi dalam jumlah yang banyak pada ovarium. Namun estrogen diproduksi lebih tinggi di jaringan lemak seperti di jaringan adiposa payudara. Oleh sebab itu, wanita yang mengalami obesitas lebih rentan mengidap kanker payudara karena jaringan lemak yang dimiliki juga lebih banyak (Facina, 2014; Diorio *et al.*, 2014). Produksi estrogen yang tinggi akan berikatan dengan reseptor estrogen yang ada di jaringan payudara. Reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) merupakan reseptor yang lebih banyak ditemukan pada jaringan payudara dan memiliki kemampuan lebih kuat dalam mengikat estrogen dibandingkan dengan  $ER\beta$  (Aka dan Lin, 2012; Paterni *et al.*, 2014; Bocchinfuso dan Korach, 1997). Estrogen yang

dihasilkan di jaringan payudara akan berikatan dengan ER $\alpha$  dan memicu proliferasi sel kanker (Chlebowski *et al.*, 2003). Hormon tersebut akan membentuk ikatan kompleks dengan ER $\alpha$  yang berada di sitosol dan kemudian bergerak ke nukleus (Campbell dan Reece, 2008). Disana, ikatan ini akan berikatan dengan *estrogen respon element* (ERE) yang terletak di dekat gen yang akan dikontrol transkripsinya. Kemudian kompleks tersebut mengaktifkan kerja protein ko-aktivator SRC-3 yang akan memicu replikasi sel kanker sehingga proliferasinya tidak terkontrol (Gibbs, 2000; Pilar *et al.*, 2010, Osborne *et al.*, 2003).

Flavonoid termasuk salah satu senyawa fenolik yang berpotensi sebagai antikanker (Balasubranian dan Rangunathan, 2012). Salah satu tanaman yang memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid adalah Sukun (*Artocarpus altilis*) (Wang *et al.*, 2007). Tanaman ini mampu hidup di daerah tropis seperti Indonesia dan dapat dijadikan sebagai obat tradisional (Witantri, 2015). Berbagai macam tanaman yang tumbuh di muka bumi merupakan sebuah kenikmatan yang diberikan Allah SWT kepada makhluk-Nya sehingga dapat dimanfaatkan dengan sebaik-baiknya. Sebagaimana Allah SWT berfirman dalam surah Asy- Syu'ara (26): 7

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

*Artinya : “Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya, Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam (tumbuh-tumbuhan ) yang baik?” ( QS. Asy-Syu'ara (26): 7).*

Menurut al-Qurthubi (2009) Kata كَرِيم memiliki makna baik dan mulia. Asal kata الكرام dalam bahasa arab adalah الفضل yang bermakna kebaikan. Menurut Shihab (2002), kata كَرِيم disini adalah segala sesuatu termasuk tumbuhan yang baik dan memiliki berbagai macam manfaat. Hal ini mengarahkan manusia untuk melihat aneka tumbuhan dan berbagai macam manfaat yang terdapat di dalamnya salah satunya dengan meneliti potensi senyawa flavonoid pada sukun (*A. altilis*) untuk mengetahui keefektifannya sebagai antikanker payudara.

Senyawa flavonoid *artocarpin* dan *cyclocommunal* dari sukun (*A. altilis*) telah terbukti berpotensi mengurangi viabilitas sel kanker payudara T47D secara *in vitro* (Arung *et al.*, 2009). Anggraeni *et al.*, (2011) juga menyatakan bahwa senyawa flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun sukun (*A. altilis*) dapat digunakan sebagai obat antikanker dan kardiovaskuler. Namun demikian, senyawa *cyclocommunal* dan *artocarpin* serta masih banyak senyawa flavonoid yang lain seperti *artonin E*, *morusin* (Boonphong *et al.*, 2007), *cycloaltilisin 7* (Patil *et al.*, 2002), *isocyclomorusin*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin* (Chen *et al.*, 1993), *quercetin* (Mozef *et al.*, 2015) yang perlu diuji untuk mengetahui potensinya sebagai antikanker secara molekuler.

Senyawa flavonoid dapat berperan sebagai SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) karena merupakan golongan senyawa fenolik yang memiliki struktur kimia C6-C3-C6 (White dan Y.Xing, 1951; Mandhavi *et al.*, 1985; Maslarova, 2001). SERMs mampu masuk ke dalam sel lalu berikatan dengan reseptor estrogen (ER $\alpha$ ) dan membentuk ikatan kompleks. Ikatan kompleks ini akan berikatan dengan *estrogen respon element* (ERE) yang terletak di dekat gen

yang akan dikontrol transkripsinya. Kemudian kompleks tersebut akan mengaktifkan suatu protein ko-repressor NCoR dan menekan replikasi sel kanker sehingga proliferasinya dapat terkontrol (Bryant, 2002; Girault *et al.*, 2006).

*Molecular docking* merupakan salah satu metode *in silico* yang dapat digunakan untuk memodelkan ikatan molekuler. *Docking* dilakukan dengan cara melakukan penambatan sebuah ligan pada bagian sisi aktif dari reseptor (Ahmed, *et al.*, 2007). Hal demikian bertujuan untuk menganalisis interaksi antara ligan dan reseptor pada level molekul sehingga dapat diketahui kekuatan *score docking* serta jenis ikatan yang terjadi (Claverie dan Notredame, 2006). Semakin rendah *score docking* yang dihasilkan maka menunjukkan bahwa afinitas ligan-reseptor tersebut semakin kuat (stabil) (Fita, 2015). *Molecular docking* sudah banyak dilakukan diantaranya penambatan senyawa flavonoid *myricetin* dari kulit pisang (*Musa paradisiacal* L.) terhadap reseptor ER $\alpha$  dan menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -15, 5834 kkal/mol dengan terbentuk ikatan hidrogen pada residu Leu346 dan Glu353 (Pratama *et al.*, (2011)

Tamoxifen merupakan obat yang telah terbukti mampu mencegah proliferasi sel kanker dengan cara berikatan pada reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) (Sekarjati, 2014). Ikatan tersebut akan berikatan dengan *estrogen respon element* (ERE) dan mengaktifkan protein ko-repressor NCoR yang dapat menekan replikasi gen sehingga proliferasi sel tidak terjadi (Deroo dan Korach, 2006; Girault *et al.*, 2006). Etti *et al.*, (2016) menyatakan tamoxifen mampu berikatan dengan ER $\alpha$  dengan nilai *binding affinity* sebesar -13,93 kkal/mol. Namun penggunaan tamoxifen dalam waktu yang lama memberikan efek yang berbahaya

bagi tubuh sehingga dibutuhkan obat dari herbal yang lebih aman untuk meminimalisir efek tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui senyawa turunan flavonoid sukun (*A. altilis*) yang dapat dijadikan sebagai obat herbal yang potensi sebagai antikanker payudara.

### 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah senyawa flavonoid manakah dari sukun (*Artocarpus altilis*) yang memiliki potensi paling efektif sebagai antikanker payudara secara *in silico*?

### 1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa turunan flavonoid dari sukun (*Artocarpus altilis*) yang memiliki potensi paling efektif sebagai antikanker payudara secara *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Aspek Teoritis
  - a. Memberikan pemahaman teoritis tentang potensi senyawa flavonoid dari sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai antikanker payudara melalui pemblokkan reseptor ER $\alpha$  secara *In silico*.

## 2. Aspek Aplikatif

- a. Memberikan informasi dalam dunia kesehatan khususnya di bidang pengobatan kanker terkait target pengobatan yang lebih efektif pada sel kanker payudara serta senyawa aktif dari sukun (*Artocarpus artilis*) yang dapat dijadikan sebagai bahan baku didalam pengembangan obat baru untuk antikanker.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa uji yang digunakan adalah turunan flavonoid yang ada di sukun (*Artocarpus altilis*).
2. Senyawa yang digunakan untuk uji *in silico* diperoleh dari hasil studi pustaka, diantaranya adalah *quercetin* CID: 5280343, *isocyclomulberrin* CID: 5316260, *Cycloaltilisin* CID: 11811595, *isocyclomorusin* CID: 5316261, *cyclomorusin* CID: 5481969, *cycloaltilisin* CID: 44258301, *cyclomulberrin* CID: 11742872, *cyclocommunal* CID: 10315987, *artocarpin* CID: 5458461, *Artonin E* CID: 5481962, *Morusin* CID: 5281671 yang diunduh dari (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam bentuk sdf.
3. Reseptor yang digunakan adalah reseptor estrogen alfa ( $E\alpha$ ) CID: 3ERT yang diunduh dari PDB <http://www.rcsb.org>.
4. Pembanding yang digunakan adalah 4-Hydroxytamoxifen (4-OHT).



5. Parameter uji *in silico* adalah nilai energi ikatan (*binding affinity*) dari hasil interaksi senyawa turunan flavonoid (ligan) dengan reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ).
6. Aplikasi yang digunakan adalah Lipinski Rule of Five, Pymol, Autodock Vina, Autodock, Open Bable dan Discovery Studio, Ligplot<sup>+</sup> v.1.4.5. Database yang digunakan adalah (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan (<http://www.rscb.org>).



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Payudara dan Reseptor Estrogen (ER)**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terjadi di kelenjar payudara. Tumor pada payudara bermula dari sel epitelial, sehingga sebagian besar kanker payudara dikelompokkan sebagai karsinoma (Hondermarch, 2003). Kanker dikarakterisasi oleh pembelahan sel yang tidak terkontrol dan penyebarannya yang meluas ke jaringan-jaringan lain (Sarkar *et al.*, 2013).

Perkembangan sel kanker ini disebut dengan karsinogenesis. Proses karsinogenesis diawali dengan tahap inisiasi. Pada tahap ini terjadi mutasi gen yang menyebabkan perubahan genetik pada sebuah sel somatik. Mutasi gen yang terjadi seperti delesi, duplikasi ataupun translokasi. Sel yang termutasi ini akan tumbuh lebih cepat dibandingkan dengan sel normal yang ada disekitarnya. Tahap kedua karsinogenesis adalah tahap promosi. Pada tahap ini sel yang mengalami mutasi (abnormal) terstimulasi untuk melakukan proliferasi lebih lanjut hingga mengakibatkan ketidakseimbangan seluler. Tahap ini membutuhkan transformasi yang didorong oleh paparan karsinogen dalam jangka panjang. Ketiga adalah tahap progresi, atau biasa disebut konversi sel pre-neoplastik. Sel pre-neoplastik akan bertransformasi menjadi sel yang ganas (malignan). Tahap keempat adalah metastatis tumor ketika progresi tumor terus berkembang, sel akan terlepas dari masa tumor dan menginvasi jaringan terdekat. Sel yang lepas

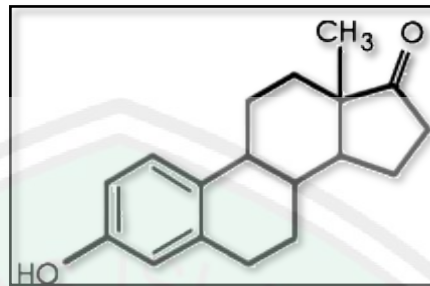
tersebut juga akan masuk ke dalam sirkulasi darah dan limfa sehingga masuk ke jaringan atau organ lain kemudian berkembang. Hal ini menyebabkan proliferasi sel kanker tidak terkontrol (Devi, 2005).

Sel kanker payudara dapat berkembang karena pengaruh hormon estrogen yang berikatan dengan reseptornya. Ada dua bentuk reseptor estrogen yang dibedakan berdasarkan kode genetiknya yaitu estrogen reseptor alfa ( $ER\alpha$ ) dan estrogen reseptor beta ( $ER\beta$ ). Kedua reseptor tersebut termasuk ke dalam anggota famili reseptor tiroid, sterol, steroid dan asam retinoat (Katzung, 2010). Cabang dari kromosom ke-6 merupakan gen pada manusia yang mengkodekan  $ER\alpha$  dan untaian q22-24 kromosom ke-14 merupakan gen yang mengkodekan  $ER\beta$  (Faustini *et al.*, 1999).  $ER\alpha$  bertanggung jawab pada proses *estrogen-induced mitogenic signaling* sel epitel pada payudara, uterus dan ovarium. Selain itu juga berperan dalam inisiasi dan progresi kanker payudara (Tokunaga dkk., 2014).

Reseptor estrogen  $ER\alpha$  merupakan reseptor estrogen yang terekspresi banyak di jaringan payudara dan mampu berikatan dengan hormon estrogen (Neuman dan Rossi, 2012). Hormon estrogen merupakan hormon yang produksinya tinggi di jaringan payudara pada wanita *post-menopause*. Terjadinya ikatan antara hormon estrogen dan  $ER\alpha$  menjadi penyebab hampir 70% kanker payudara karena dapat menstimulasi pertumbuhan dan replikasi sel kanker (Tokunaga dkk., 2014; Campbell dan Reece, 2008; Neuman dan Rossi, 2012).

Estrogen merupakan hormon steroid yang memiliki 10 atom C. estrogen secara umum memiliki struktur kimia gelang A yang bersifat tidak jenuh dan pada atom karbon nomor 10, 3-4 dan 5-10 terdapat ikatan rangkap serta selalu

terdapat gugus OH pada karbon nomor 3 (Speroff, 2005). Struktur estrogen dapat dilihat pada gambar 2.1.

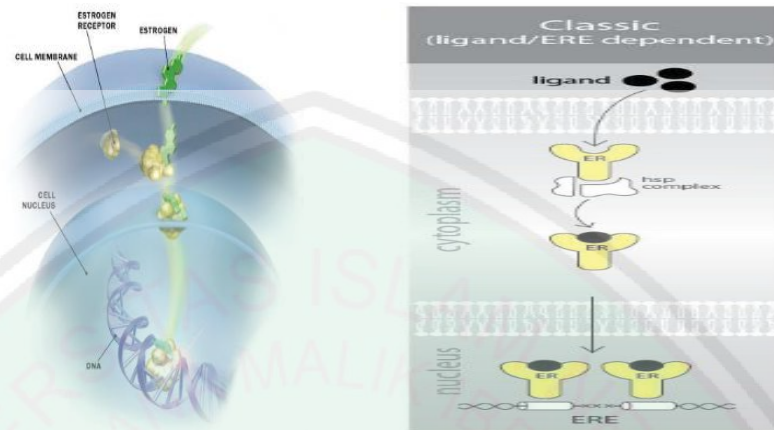


Gambar 2.1 Struktur Estrogen (Speroff, 2005)

Estrogen terdiri dari estradiol (E2), estriol (E1), dan estrone (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Estradiol memiliki potensi yang lebih kuat dalam menstimulasi replikasi gen daripada estriol dan estrone dengan perbandingan E2:E1:E3=10:5:1 (Speroff, 2005).

Mekanisme kerja estrogen yang terjadi di dalam tubuh tidak lepas dari reseptor estrogen. Hormon estrogen yang berikatan dengan reseptornya akan mempengaruhi jaringan targetnya. Ketika molekul estrogen bersirkulasi di aliran darah maka akan berikatan pada sel yang memiliki reseptor estrogen sehingga menimbulkan efek pada jaringan tersebut (Liu, 2005). Seperti halnya dapat dilihat pada gambar 2.2 reseptor estrogen berada dalam konformasi tidak aktif di sitoplasma. Namun ketika estrogen datang dan berikatan dengan reseptornya maka akan terbentuk ikatan kompleks yang merubah konformasi reseptor tersebut menjadi aktif menuju nukleus (Mason *et al.*, 2010). Ikatan kompleks tersebut akan berikatan dengan rangkaian *estrogen response element* (ERE) yang terletak pada promoter gen target dan mengaktifkan kompleks protein ko-aktivator SRC-3

mengaktifkan transkripsi gen yang memicu replikasi sel (Mason *et al.*, 2010; Carroll *et al.*, 2006 ; Nilsson *et al.*, 2001; Osborne *et al.*, 2003).



Gambar 2.2 Estrogen Berikatan dengan ER (Mohammad, 2015).

## 2.2 Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*)

Tumbuhan menjadi salah satu bukti kekuasaan dan kebesaran Allah SWT. Allah menciptakan berbagai macam tanaman di muka bumi ini agar manusia dapat mengambil manfaat yang terdapat di dalamnya. Semua tumbuhan yang ada di bumi ini memiliki berbagai macam manfaat diantaranya dapat digunakan untuk sumber obat hayati, sumber makanan dan sandang. Allah SWT berfirman dalam surah Taha (20): 53:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ  
مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

*Artinya* : “Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu dibumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuhan-tumbuhan yang bermacam-macam “.(QS.Taha (20):53

Menurut Jazairi (2007) Kata *azwajaan* artinya berbagai macam jenis dan *syatta* artinya adalah beraneka warna serta rasa. Menurut Al-Qarni (2007) menjelaskan bahwa Allah SWT yang telah menjadikan bumi ini sebagai sarana untuk tempat tinggal dan apa yang terdapat di dalamnya dapat dimanfaatkan. Allah SWT juga menurunkan hujan dari langit yang dapat menumbuhkan berbagai macam tumbuhan di muka bumi ini yang salah satunya adalah sukun (*Artocarpus altilis*). Salah satu manfaat yang dimiliki oleh sukun adalah sebagai antikanker dan termasuk tanaman tropis yang dapat tumbuh di daerah Indonesia karena dapat tumbuh pada iklim tropis dengan suhu 20<sup>o</sup>- 40<sup>o</sup>C serta curah hujan tinggi 2.000 – 3000 mm per tahun (Mardiana, 2013). Tanaman ini tersebar di berbagai pulau Indonesia meliputi Sumatera (Aceh), Sumatera Utara, Sumatera Barat, Riau, Pulau Jawa (Kepulauan Seribu, Malino, dan Maluku, Jawa Barat, Bali, Nusa Tenggara Barat, Jawa Tengah, Yogyakarta, Jawa Timur, dan Madura), dan Timur, Sulawesi (Minahasa, Gorontalo, Makassar, (Rizema, 2013).

### 2.2.1 Klasifikasi Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*)

Menurut Cronquist (1988) menyebutkan bahwa susunan klasifikasi ilmiah sukun adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Sub class	: Rosidae
Ordo	: Rosales
Family	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg



Gambar 2.3 Sukun (*Artocarpus altilis*) ( Pradhan *et al.*, 2013)

### 2.2.2 Kandungan Senyawa Aktif Sukun (*Artocarpus altilis*)

Sukun (*A.altilis*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki bermacam-macam kandungan senyawa aktif diantaranya adalah pada daun terdapat senyawa saponin, polifenol, steroid, tannin dan flavonoid (Sikarwar *et al.*, 2014; Riasari *et al.*, 2017). Pada bagian akar dan batang juga terdapat senyawa flavonoid (Boonphong *et al.*,2007; Supriyanti, 2009). Dalam 50 mg ekstrak etil asetat methanol daun sukun terdapat kadar flavonoid ekstrak etil asetat sebesar 0,5554% dan ekstrak metanol sebesar 0, 3727% (Aprizayansyah dkk, 2015). Daun sukun memiliki kadar flavonoid tertinggi pada ekstrak etanol 17, 74 mg/kg (Suryanto dan Wehantouw, 2009). Sedangkan kadar flavonoid dari fraksi etil hanya berkisar 3,7% (Sabrina *et al.*, 2013). Berdasarkan informasi di atas dapat diketahui bahwa tanaman sukun memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai antikanker (Riasari *et al.*, 2017).

### 2.2.2.1 Flavonoid

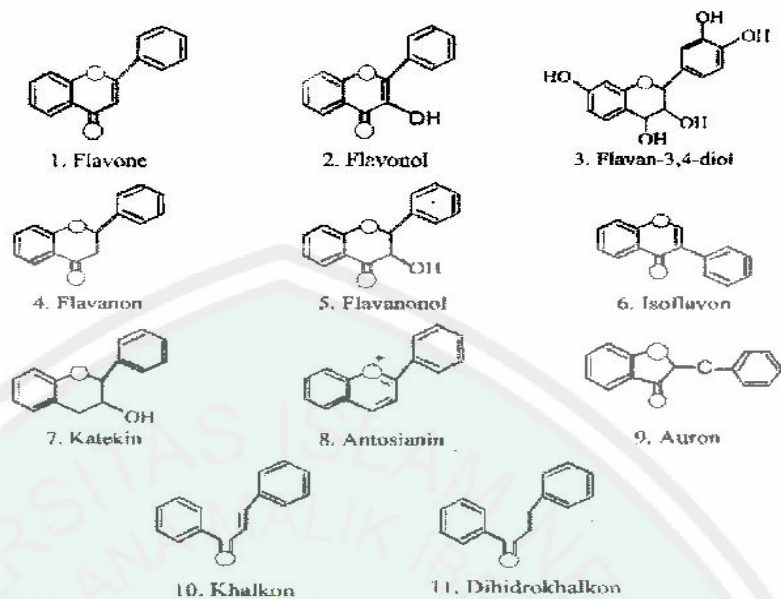
Salah satu metabolit sekunder yang banyak terdapat di jaringan tumbuhan adalah senyawa flavonoid (Rajalakshmi dan S. Narasimhan, 1985). Flavonoid diketahui dapat memberikan efek fisiologis. Oleh karena itu, senyawa flavonoid dapat dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional (Kristanti dkk, 2008). Flavonoid yang memiliki potensi sebagai antioksidan dapat berperan dalam penghambatan siklus sel, memicu terjadinya apoptosis, antiproliferasi dan penghambatan siklus sel (Ren *et al.*, 2003).



Gambar 2.4 Kerangka Dasar Flavonoid (Robinson, 1995)

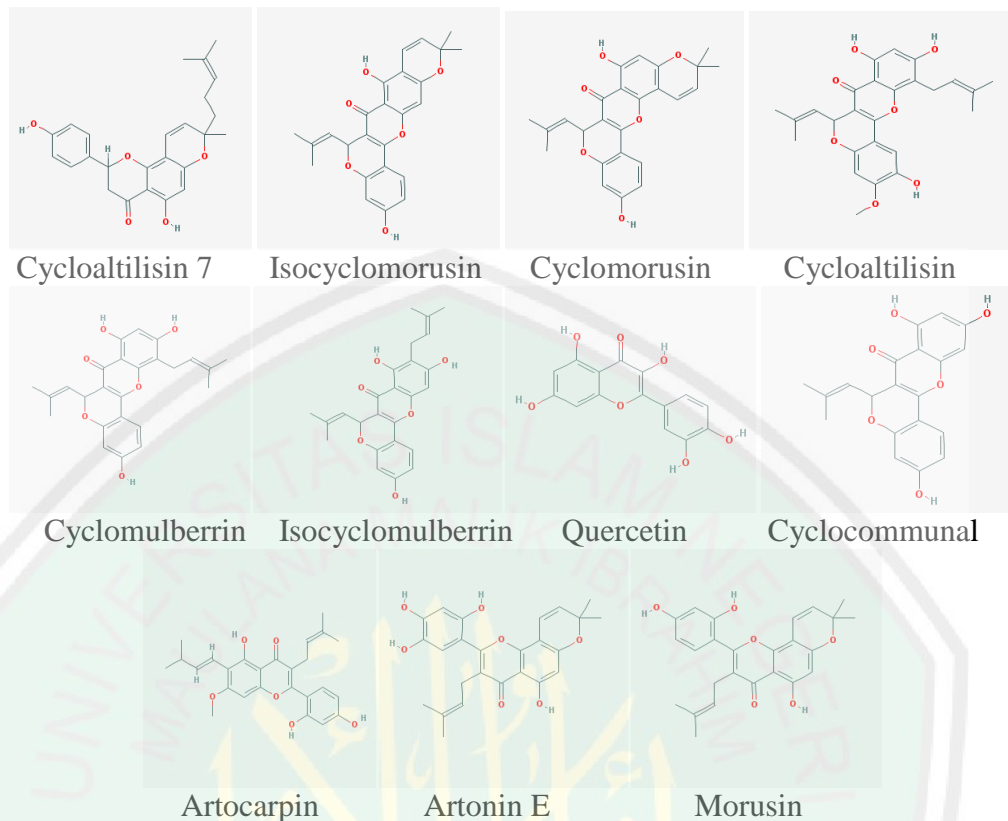
Flavonoid merupakan senyawa fenolik yang mengandung 15 atom yang tersusun dalam konfigurasi C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, artinya kerangka karbonnya terdiri dua gugus C<sub>6</sub> (dua cincin aromatis) yang dihubungkan oleh satuan tiga karbon (Robinson, 1995) (Gambar 2.4). Flavonoid di golongan menjadi 11 kelas berdasarkan tingkat oksidasi -C<sub>3</sub>- yang menjadi sebagai penghubung kerangka karbonnya (Ikan, 1969).





Gambar 2.5 Kelas Flavonoid Berdasarkan Oksidasi Rantai C3 (Ikan, 1969).

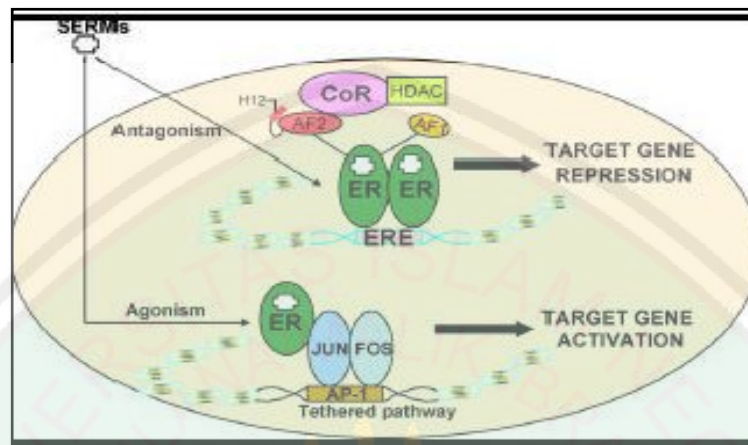
Salah satu senyawa turunan flavonoid sukun (*Artocarpus altilis*) yaitu *cycloaltilisin* 7 yang merupakan senyawa yang termasuk dalam kelas flavanon. Jenis flavonoid ini mirip dengan jenis flavonoid flavon tetapi pada flavanon tidak memiliki ikatan rangkap pada cincin C. Senyawa flavonoid lain yang terkandung pada sukun adalah *cycloaltilisin*, *isocyclomorusin*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *cyclocommunal*, *artocarpin*, *artonin E* dan *morusin* yang termasuk ke dalam kelas flavon. Flavon tidak memiliki gugus 3-hidroksi sehingga berbeda dengan flavanol. Kamferol, *quersetin* dan *myricetin* merupakan flavonol yang paling sering terdapat sebagai glikosida atau biasanya 3-glikosida dan aglikon flavonol (Hakim, 2010).



Gambar 2.6 Senyawa Turunan Flavonoid Sukun (*Artocarpus altilis*)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>

Flavonoid Merupakan salah satu senyawa fitoestrogen yang dapat bekerja sebagai SERMs (*Selective Estrogen Modulators*) (Ross dan Kasum,2002). SERMs ini dapat berinteraksi dengan reseptor untuk menghasilkan efek estrogenik lemah atau antiestrogenik karena flavonoid memiliki cincin fenolik sebagai prasyarat untuk mengikat reseptor estrogen (Hsiesh,1998). Mekanisme SERMs berinteraksi dengan reseptor estrogen serupa dengan mekanisme tamoxifen. SERMs ini menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor estrogen di sitosol sehingga terbentuk ikatan kompleks. Ikatan tersebut akan berikatan dengan *estrogen respon element* (ERE) yang berada di dekat gen yang akan dikontrol transkripsinya. Kemudian kompleks tersebut akan berikatan

dengan protein ko-repressor NCoR sehingga menekan transkripsi gen yang mengatur proliferasi sel (Bryant, 2002; Girault *et al.*, 2006).

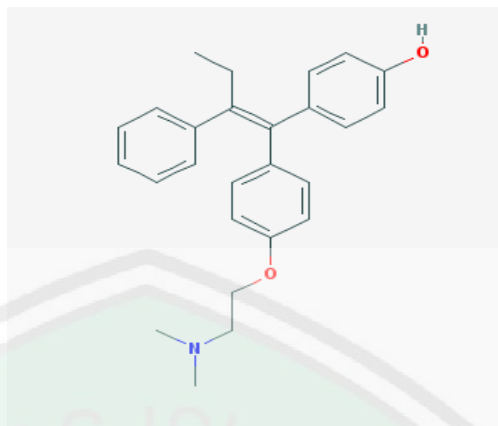


Gambar 2.7 Mekanisme Serms Berikatan Dengan Reseptor Estrogen (Musa dkk, 2007).

### 2.3 Tamoxifen

Tamoxifen adalah salah satu obat yang telah banyak digunakan sebagai pengobatan kanker payudara dalam menghambat ikatan antara estrogen dengan reseptornya sehingga proliferasi sel yang diinduksi oleh mekanisme ini dapat dihambat. Tamoxifen bekerja sebagai inhibitor kompetitif ikatan estrogen dengan ER $\alpha$ . Oleh karena itu tamoxifen sebagai pengobatan kanker payudara (Jordan, 2006).

Tamoxifen telah menjadi standar terbaik untuk terapi hormonal. Pemberian Tamoxifen 20 mg sehari, dimulai segera setelah menyelesaikan kemoterapi dan berlanjut selama 5 tahun dapat mengurangi resiko kematian. Tamoxifen biasanya ditoleransi dengan baik (Dipiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.8 Kerangka Dasar Tamoxifen  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>)

Data hasil penelitian yang dilakukan oleh Sekarjati (2014) menyatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi tamoxifen yang diberikan menjadikan persentase viabilitas sel kanker payudara T47D mengalami penurunan. Tamoxifen memiliki efek antagonis ketika berikatan dengan ER yang ada di jaringan payudara. Ketika tamoxifen berikatan dengan reseptor estrogen maka akan terbentuk sebuah ikatan. Ikatan ini akan berikatan dengan ERE dan mempengaruhi kerja protein ko-repressor NCoR yang akan menekan terjadinya transkripsi gen ( Riggs dan Hartmann, 2003; Girault *et al.*, 2006).

#### 2.4 Model Ikatan yang Mempengaruhi Interaksi Ligan-Reseptor

Ligan secara kimiawi berikatan pada sekuen asam aminoyang dimiliki oleh reseptor (Syahputra, 2015). Apabila ikatan suatu molekul memiliki jenis interaksinyang berbeda-beda maka akan memiliki nilai ikatan yang berbeda-beda.Beberapa jenis interaksi antar molekul seperti ikatan ion, ikatan hidrogen, ikatan van der waals, dan ikatan dipol-dipol (Patrick,2001):

### 1. Ikatan Ion

Ikatan ionik merupakan jenis ikatan yang terbentuk antara gugus-gugus yang memiliki muatan berlawanan. Jenis ikatan ini mampu menghasilkan ikatan yang kuat karena dipengaruhi oleh besarnya perbedaan keelektronegatifan dari atom-atom yang terdapat suatu senyawa. Semakin besar beda keelektronegatifan yang dimiliki maka akan menghasilkan ikatan ionik yang semakin kuat (Patrick, 2001).

### 2. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan sebuah ikatan yang terjadi karena adanya gaya tarik menarik antara atom H dengan atom yang lain yang memiliki keelektronegatifan besar pada suatu molekul. Ikatan ini terbentuk karena adanya interaksi antara dua buah molekul yang salah satunya berperan sebagai donor dan yang lainnya sebagai akseptor. Diantara ikatan yang terjadi antar molekul, ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling kuat namun lebih lemah jika dibandingkan dengan ikatan ion ataupun kovalen. Semakin besar perbedaan keelektronegatifan yang dimiliki oleh atom-atom penyusunnya maka kekuatan ikatan hidrogen yang dihasilkan pun akan semakin besar (Patrick, 2001).

### 3. Interaksi Van Der Waals

Interaksi van der Waals merupakan jenis interaksi lemah yang dihasilkan dari interaksi antar molekul. Fluktuasi acak dalam densitas elektron menyebabkan terjadinya interaksi van der Waals sehingga terbentuk daerah yang banyak elektron dan sedikit elektron. Daerah yang memiliki kaya elektron akan menarik daerah

yang sedikit elektron. Interaksi ini dinyatakan lemah daripada ikatan ion dan ikatan hidrogen (Patrick, 2001).

#### 4. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen adalah jeni ikatan yang terbentuk karena pemakaian elektron secara bersama-sama oleh atom-atom pembentuk ikatan. Ketika atom-atom ini melakukan pemakaian atom bersama maka akan mencapai jumlah oktetnya. Ikatan intermolekul sering terjadi pada obat yang berinteraksi dengan targetnya. Namun, beberapa obat juga membentuk ikatan kovalen terhadap targetnya. Obat-obat yang mengandung gugus alkil halida dapat bertindak sebagai elektrofilik dan bereaksi dengan residu asam amino nukleofilik, seperti serin dan sistein, pada situs ikatan target yang menyebabkan hubungan ireversibel antara obat dan target. Beberapa penghambat enzim dirancang untuk bekerja sebagai substrat dan untuk menjalani reaksi katalis enzim. Hal ini menyebabkan pembentukan hubungan kovalen antara obat dan enzim (Patrick, 2001).

### 2.5 Analisis *In Silico* Melalui Pendekatan *Molecular Docking*

*In Silico* merupakan sebuah metode dengan bantuan perangkat komputer yang dikembangkan dan diterapkan secara luas dan salah satunya untuk membantu pengembangan dalam bidang farmakologi. Metode *In silico* diantaranya mencakup penggunaan database, identifikasi kekerabatan, pengolahan data, pemodelan dan juga penambatan molekuler (*molecular docking*) (Ekins dkk., 2007). *Molecular docking* adalah studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat berikatan satu sama lain. Penambatan molekuler

digunakan untuk memprediksi interaksi yang terjadi antar dua buah molekul atau lebih (Dar and Mir, 2017). Prinsip dalam docking yaitu menambatkan ligan pada sisi aktif reseptor sehingga interaksi yang terjadi dapat dianalisis (Kroemer, 2003).

### 2.5.1 Sumber Informasi Database

Ligan dan Reseptor yang dibutuhkan dalam proses *docking* ini dapat diperoleh dari database. Database yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah:

#### 2.5.1.1 Pubchem

PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) merupakan sebuah database yang menyimpan kumpulan data molekul-molekul dalam bentuk tiga dimensi (3D) yang berasal dari kontribusi para peneliti biologi molekuler di seluruh dunia (Fathiyah, 2015). Pada situs PubChem ini dapat diperoleh struktur kimia suatu senyawa yang akan digunakan dalam penambatan molekul yang dapat berfungsi sebagai ligan.

#### 2.5.1.2 Protein Data Bank

*Protein Data Bank* (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>) merupakan database yang memiliki lebih dari 32.500 struktur tiga dimensi dari makromolekul biologis termasuk protein dan asam nukleat. Molekul-molekul tersebut merupakan molekul yang ditemukan pada semua organisme termasuk manusia, bakteri, hewan dan tanaman. Struktur yang terdapat di database ini mulai dari protein yang kecil dan potongan-potongan DNA sampai molekul kompleks seperti ribosom (Berman *et al.*, 2000; RCSB, 2014). Molekul protein yang didapatkan dari PDB ini akan digunakan sebagai reseptor dalam proses *docking*.

## 2.5.2 Perangkat Lunak

Perangkat lunak dibutuhkan untuk melakukan proses pendocking dalam uji *in silico*. Perangkat lunak yang dibutuhkan dalam penelitian ini diantaranya adalah sebagai berikut:

### 2.5.2.1 Lipinski Rule of Five

*Lipinski Rule of Five* (RO5) merupakan sebuah aplikasi yang digunakan untuk memprediksi keaktifan suatu obat atau senyawa kimia ketika diberikan secara oral pada manusia (Lipinski, 2004). Reseptor yang digunakan dalam penelitian berada dalam sel sehingga ligan harus memiliki kemampuan untuk menembus membran sel agar dapat berikatan dengan reseptor targetnya (Kuiper *et al.*, 1996). Aplikasi ini akan membantu untuk menentukan sebuah molekul (ligan) memiliki kemampuan bioavailabilitas yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan reseptornya (Arwansyah, 2014). Empat kriteria dalam Ro5 yang menentukan sebuah molekul akan aktif diberikan secara oral yaitu terkait koefisien partisi air ( $\log P$ )  $\leq 5$ , berat molekul (*Molecular weight*/ MW)  $\leq 500$ , jumlah ikatan hidrogen donor (HBD)  $\leq 5$  dan jumlah dari ikatan hidrogen aseptor (HBA)  $\leq 10$ . Jika suatu senyawa tidak memenuhi kriteria tersebut maka kemungkinan tidak aktif secara oral (Lipinski, 2004).

### 2.5.2.2 Pymol

Pymol adalah sebuah program yang dapat digunakan untuk visualisasi senyawa kimia dalam bentuk tiga dimensi yang memiliki gambar yang bagus serta tampilan beberapa warna dari suatu mikromolekul ataupun makromolekul seperti protein. Visualisasi ini penting dilakukan untuk memahami struktur dari suatu



molekul. Perangkat lunak ini dikomersilkan oleh DeLano Scientific LLC (DeLano & Bromberg, 2004).

#### 2.5.2.3 AutoDock Vina

AutoDock Vina merupakan salah satu perangkat lunak yang didapatkan digunakan untuk penambatan molekul dan skrining virtual. Vina memiliki fungsi yang beragam, tingkat kinerja tinggi dan meningkatkan akurasi untuk mempermudah penggunaan (Sandeep *et al.*, 2011). Aplikasi ini dapat memproses penambatan lebih dari satu molekul sekaligus serta meminimalkan ukurannya agar proses *docking* tidak terlalu lama. Penambatan melalui aplikasi ini akan mendapatkan *score docking* dari hasil interaksi suatu molekul ligan dengan reseptor (Trott dan Olson, 2009).

#### 2.5.2.4 Discovery Studio Visualizer

Discovery Studio Visualizer merupakan perangkat lunak yang dapat digunakan untuk visualisasi struktur molekul agar dapat dilihat gambaran yang interaktif dari struktur tersebut. Perangkat ini menampilkan gambar yang berkualitas tinggi dari hasil visualisasi struktur senyawa. Aplikasi ini dapat digunakan pada Windows dan Linux dan terintegrasi dengan desktop yang menyediakan akses ke fitur sistem operasi standar seperti sistem berkas, *clipboard*, dan percetakan (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

#### 2.5.2.5 Open Babel

Open babel adalah perangkat lunak untuk mengubah beberapa format berkas kimia. Selain itu, perangkat ini menyediakan berbagai fungsi berguna yaitu

pencarian konformer dan penggambaran 2D, penapisan, konversi *batch* dan pencarian sub struktur dan kemiripan. Open Babel mendukung 111 format berkas kimia, yang dapat membaca 82 format dan menulis 85 format. Perangkat ini tersedia secara gratis (O,Boyle, *et al.*, 2011).

#### 2.5.2.6 Autodock

Autodock merupakan program penambatan molekul yang efektif yang secara cepat dan akurat dapat memprediksi konformasi dan energy dari suatu ikatan antara ligan dan target makromolekul. Autodock terdiri dari dua program, yaitu Autodock dan Autodock grid. Autodock untuk melakukan penambatan molekul ligan dan protein target dengan set grid yang telah terdeskripsi. Pendeskripsian ini dilakukan sebelumnya dengan Autogrid. Untuk memungkinkan pencarian konformasi, Autodock membutuhkan ruang pencarian dalam system koordinat dimana posisi ligan dianggap akan terikat (Morris *et al.*, 2009).

#### 2.5.2.7 Ligplot V.1.4.5

Program ligplot secara otomatis menghasilkan diagram skematik dua dimensi yang menggambarkan interaksi kompleks ligan-reseptor dengan menggunakan *input* berkas .pdb. *Output* yang dihasilkan dalam berkas Postscript. Interaksi yang digambarkan adalah interaksi yang dimediasi oleh ikatan hidrogen dan kekuatannya serta ikatan hidrofobik.

#### 2.5.2.8 PASS Online

PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) merupakan salah satu program berbasis computer yang dapat digunakan untuk memprediksikan aktivitas biologi dari suatu senyawa (Jamkhande dkk, 2014). Analisis yang dilakukan oleh

PASS ini berdasarkan pada SAR (*Struktur Activity Relationship*) atau hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas yang dimilikinya. Sudah banyak percobaan yang dilakukan yaitu lebih dari 205.000 senyawa yang diujikan dan ternyata memiliki lebih dari 3.750 aktivitas biologi (Pramely, 2012). PASS juga merupakan salah satu software yang digunakan dalam bidang farmakologi untuk memprediksikan aktivitas senyawa sintetis yang akan digunakan sebagai obat. Pada penelitian ini PASS *prediction* digunakan untuk memprediksi kemungkinan aktivitas suatu senyawa dalam mencegah, membunuh atau menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker payudara ( anti neoplastik pada *breast cancer*).

Hasil prediksi dari PASS akan menunjukkan sejumlah aktivitas biologi kemungkinan aktif ( $P_a = \text{probable activity}$ ) dan kemungkinan tidak aktif ( $P_i = \text{probable inactivity}$ ). Nilai  $P_a$  dan  $P_i$  bermacam-macam dari 0,000 hingga 1,000 dan secara umum  $P_a + P_i \neq 1$ . Interpretasi dari hasil prediksi PASS adalah, (i) hanya senyawa dengan nilai  $P_a > P_i$  yang memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik, (ii) jika nilai  $P_a > 0,7$  maka kemungkinan aktivitas senyawa secara eksperimental tinggi, (iii) jika nilai  $0,5 < P_a < 0,7$  maka kemungkinan aktivitas senyawa secara eksperimental rendah dan tidak seimbang dengan obat yang sudah dikenal dan (iv) jika  $P_a < 0,5$  maka kemungkinan aktivitas senyawa tersebut sangat rendah (Pramely, 2012).

#### 2.5.2.9 Pre-ADMET *Online*

PreADMET merupakan salah satu Software online yang dapat digunakan untuk memprediksikan berbagai macam sifat dari struktur kimia yang dimiliki

suatu senyawa. Software ini mudah digunakan untuk mendapatkan informasi terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME) maupun tentang sifat toksik suatu senyawa kimia (Kang, 2005). Salah satu uji yang dapat dianalisis uji Pre-ADMET adalah uji HIA (*Human Intestinal Absorption*). HIA merupakan salah satu uji yang digunakan untuk memprediksi potensi terabsorpsi suatu senyawa obat di dinding usus. Uji ini telah digunakan dalam bidang farmakologi untuk kepentingan mendesain ataupun mengoptimasi kandidat obat (Wessel *et al.*, 1998).



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif eksploratif. Penelitian deskriptif eksploratif bertujuan untuk menemukan sebuah data yang dapat memberikan definisi ataupun penjelasan terkait konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian.

#### 3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2017 yang bertempat di Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

#### 3.3 Alat dan Bahan

##### 3.3.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain perangkat keras yaitu Notebook dengan spesifik processor Intel ® CPU 847 1.10 GHz memori RAM 4 GB. Perangkat lunak yang digunakan diantaranya adalah Lipinski Role of Five (<http://www.scfio-iitd-res-in/software/drugdesign/lipinski.jps>) Discovery studio, Pymol, Autocdock, Autodock Vina, Open Babel, Pre-ADMET *Online* (<http://preadmet.bmdrc.org>), PASS *Online* ([www.pharmaexpert.ru/passonline](http://www.pharmaexpert.ru/passonline)). Sumber *data base* yang digunakan adalah pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan PDB (<http://www.rcsb.org>).

### 3.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah struktur ligan 3D dari senyawa *cycloaltilisin 7* CID: 11811595, *isocyclomorusin* CID: 5316261, *cyclomorusin* CID: 5481969, *cycloaltilisin* CID: 44258301, *cyclomulberrin* CID: 11742872, *isocyclomulberrin* CID: 5316260, *quercetin* CID: 5280343, *cyclocommunal* CID: 10315987, *artocarpin* CID: 5458461, *artoinin E* CID: 5481962 dan *morusin* CID: 5281671 yang digunakan sebagai pembanding diunduh dari <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format .sdf serta tamoxifen (Lihat lampiran 2). Struktur 3D reseptor estrogen (ER $\alpha$ ) yang diunduh dari PDB (<http://www.rcsb.org>) dengan CID 3ERT (Lihat lampiran 3).

## 3.4 Prosedur Penelitian

### 3.4.1 Preparasi Ligan

Senyawa turunan flavonoid yaitu *cycloaltilisin 7*, *isocyclomorusin*, *cyclomorusin*, *cycloaltilisin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin*, *quercetin*, *cyclocommunal*, *artocarpin*, *artoinin E*, *morusin* yang berperan sebagai ligan diunduh dalam bentuk 3D melalui pubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan kemudian disimpan dalam format SDF (\*.sdf) (Dallakyan & Arthur, 2015) (Lihat Lampiran 4).

### 3.4.2 Preparasi Protein Reseptor

Langkah pertama diunduh struktur 3D ER $\alpha$  dari Protein Data Bank (PDB) melalui <http://www.rcsb.org> dengan kode 3ERT (Dallakyan & Arthur, 2015).

Kemudian dihilangkan molekul-molekul yang tidak dibutuhkan dan disimpan dalam bentuk format PDB (\*.pdb) (Lihat lampiran 5).

#### 3.4.3 Uji HIA (*Human Intestinal Absorption* )

Uji HIA dilakukan dengan menggunakan software PreADMET *online* melalui <http://preadmet.bmdrc.org/>. Langkah pertama dibuka software PreADMET dan kemudian diupload struktur ligan dalam format Molfile (\*.mol). Selanjutnya dilakukan prediksi absorpsi senyawa ligan (Lee *et al.*, 2003) (Lihat lampiran 6).

#### 3.3.4 Uji *Lipinski Rule of Five*

Analisis rule of five (Ro5) dilakukan untuk memprediksikan suatu senyawa yang akan dijadikan obat dapat bekerja aktif secara oral dan masuk ke dalam sel. Analisis ini dilakukan dengan cara merubah format ligan yang dipreparasi sebelumnya dari format SDF menjadi format PDB di software Pymol dan kemudian disimpan. Selanjutnya masuk ke website <http://www.scfbio-itt.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>. Senyawa yang telah dirubah formatnya dimasukkan ke website (input PDB file) dan kemudian dipilih submit (Lipinski, 2014) (Lihat lampiran 7).

#### 3.3.5 Uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*)

Uji PASS dilakukan dengan menggunakan software PASS *Online* melalui <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>. Langkah pertama dicari SMILES dari senyawa turunan flavonoid sukun melalui [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Berikutnya dibuka software PASS dengan cara memasukkan SMILES senyawa ligan kemudian dilakukan prediksi aktivitas (*Get prediction* ) (Lihat lampiran 8).

### 3.3.6 Penambahan Molekuler (*Molecular Docking*)

Langkah pertama reseptor dimasukkan ke dalam software Pyrx dan kemudian formatnya diubah menjadi pdbqt. Setelah itu dimasukkan ligan untuk diminimasi melalui Open Babel dan diubah formatnya menjadi pdbqt. Langkah selanjutnya yaitu memulai proses *docking* melalui Autodock Vina dengan mengatur *grid box* pada bagian *active site* reseptor dan kemudian di *running*. Hasil *docking* disimpan dalam format PDB dan data nilai *binding affinity* disimpan dalam format Ms. Excel (Dallakyan dan Arthur, 2015) (Lihat lampiran 9).

### 3.3.7 Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil docking dalam bentuk 2D dilakukan dengan menggunakan software LigPlot v.1.4.5. Sedangkan visualisasi interaksi dalam bentuk 3D dilakukan dengan menggunakan software Discovery Studio (Lihat lampiran 10).

### 3.3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif kualitatif meliputi data hasil uji *Human Intestinal Absorpsi* (HIA%) dianalisis dengan mengelompokkan nilai% yang memiliki kategori tinggi (70-100%), sedang (20-70%) dan rendah, (0-20%). Hasil uji Lipinski Rule of Five dianalisis dengan cara mengelompokkan senyawa ligan yang memenuhi 4 kriteria dari Ro5 yaitu memiliki berat molekul (*Molecular wight/ MW*)  $\leq 500$ , koefisien partisi air ( $\log P$ )  $\leq 5$ , jumlah ikatan hidrogen donor (HBD)  $\leq 5$  dan jumlah dari ikatan hidrogen aseptor (HBA)  $\leq 10$ . Hasil uji PASS dianalisis dengan cara mengelompokkan nilai Pa (*Probable activity*) dari hasil prediksi aktivitas senyawa turunan flavonoid sebagai anti



neoplastik pada *breast cancer*. Hasil *docking* dianalisis dengan cara mengelompokkan model ligan yang memiliki energi ikatan paling rendah dan jenis ikatan yang terbentuk (Lihat lampiran 11 dan 12).



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Prediksi Absorpsi Senyawa dengan Parameter HIA (*Human Intestinal Absorption*)

Tahap awal dalam penelitian ini yaitu prediksi absorpsi senyawa turunan flavonoid sukun pada dinding usus atau dikenal dengan prediksi HIA (*Human Intestinal Absorption*). Prediksi ini dilakukan karena ketika obat diberikan secara oral maka obat tersebut harus terabsorpsi baik pada dinding usus agar dapat masuk ke pembuluh darah. Jika kemampuan terabsorpsinya rendah maka obat tersebut tidak akan mampu mencapai reseptor targetnya. Oleh karena itu, uji absorpsi pada dinding usus ini penting untuk dilakukan (Wilson, 2011).

Berdasarkan hasil prediksi HIA (*Human Intestine Absorption*) pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa tamoxifen dan senyawa turunan flavonoid memiliki potensi terabsorpsi di usus dengan nilai masing-masing yaitu *tamoxifen* 97,2011%, *isocyclomorusin* 94, 7462%, *cycloaltilisin* 7 memiliki nilai 94, 6780%, *cyclomorusin* 94, 7473%, *cyclocommunal* 94, 6125%, *artocarpin* 92, 7373%, *isocyclomulberrin* 92, 4730%, *morusin* 92, 4722%, *artonin E* 88, 4316%, *cyclomulberrin* 92, 4741% dan *cycloaltilisin* 92, 4466%. Nilai yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut mampu terabsorpsi dengan baik pada dinding usus karena memiliki nilai lebih dari 70%. Hal ini sesuai dengan pernyataan Nerkar (2012) bahwa jika suatu senyawa memiliki prediksi teraborpsi di usus lebih dari 70% maka dinyatakan kemampuan terabsorpsinya tinggi.

Tabel 4.1 Hasil Prediksi HIA (*Human Intestinal Absorption*) Senyawa Turunan Flavonoid Sukun (*A. altilis*).

No	Senyawa	HIA (%)
1.	Tamoxifen <sup>b</sup>	97,2011
2.	Isocyclomorusin <sup>b</sup>	94,7462
3.	Cycloaltilisin 7 <sup>b</sup>	94,6780
4.	Quercetin <sup>a</sup>	63,4852
5.	Cyclomorusin <sup>b</sup>	94,7473
6.	Cyclocommunal <sup>b</sup>	90,6125
7.	Artocarpin <sup>b</sup>	92,7373
8.	Isocyclomulberrin <sup>b</sup>	92,4730
9.	Morusin <sup>b</sup>	92,4722
10.	Artonin E <sup>b</sup>	88,4316
11.	Cyclomulberrin <sup>b</sup>	92,4741
12.	Cycloaltisin <sup>b</sup>	92,4466

Keterangan: a (terabsorpsi sedang) b.(terabsorpsi baik)

Senyawa-senyawa flavonoid yang memiliki nilai absorpsi tinggi akan lebih mudah mencapai target reseptor sel kanker payudara sehingga efek yang diberikan akan lebih besar. Seperti halnya tamoxifen mampu terabsorpsi baik di dinding usus sehingga akan mudah mencapai target sel kanker. Ketika tamoxifen dapat mencapai reseptor estrogen maka obat tersebut akan memblokir reseptor agar tidak berikatan dengan hormon estrogen yang dapat memicu proliferasi sel kanker (Lazzeroni *et al.*, 2012). Menurut data farmakokinetik dari *BC Cancer Agency Cancer Drug Manual* (2006) menyatakan bahwa tamoxifen mampu terabsorpsi optimal di plasma membutuhkan waktu 3-7 jam dan mampu terdistribusi baik di jaringan payudara. Pada saat proses metabolisme tamoxifen juga dapat menjadi senyawa metabolit yang aktif dan inaktif serta terekskresi dalam bentuk urin 9-13%.

Sedangkan kuersetin memiliki nilai terabsorpsi 63, 4852%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa senyawa kuersetin memiliki kemampuan terabsorpsi sedang pada dinding usus. Sebagaimana menurut Nerkar dkk (2012) menyatakan jika suatu senyawa memiliki nilai terabsorpsi pada usus antara 20-70% maka kemampuan terabsorpsinya sedang. Carbonaro dan Grant (2005) juga menyatakan bahwa quercetin dengan dosis 75 mg diberikan kepada tikus ternyata hanya 1,5% yang berhasil terabsorpsi di usus sedangkan sisanya tertahan di membran usus. Hal ini disebabkan karena kuersetin tidak mampu terabsorpsi lewat jalur difusi akan tetapi membutuhkan sebuah protein transport yang mampu membawanya masuk ke sirkulasi darah yaitu OATP2BI (Zibera dkk, 2014). Hal demikian dapat menyebabkan efek antikanker yang diberikan quercetin terhadap sel target akan berkurang dikarenakan kuersetin sulit terabsorpsi di dinding usus.

#### **4.2 Prediksi Potensi Senyawa Melewati Membran Sel dengan Parameter *Lipinski Rule of Five* (Ro5)**

Ketika obat mampu terabsorpsi di usus dan masuk ke sirkulasi darah selanjutnya akan terdistribusi keseluruhan jaringan tubuh dan harus menembus membran sel untuk mencapai reseptor targetnya. Oleh karena itu sangat penting untuk mempertimbangkan faktor tersebut dalam dunia farmakologi karena interaksi obat dengan target tidak mungkin terjadi jika obat tersebut tidak bisa mencapai targetnya (Jadhav *et al.*, 2015). Berdasarkan prediksi *Lipinski Rule of five* menunjukkan bahwa tamoxifen sebagai obat pembanding dan senyawa *isocyclomorusin*, *cycloaltilisin 7*, *quercetin*, *cyclomorusin*, *cyclocommunal*, *artocarpin*, *isocyclomulberrin*, *morusin*, *artoinin E*, *cyclomulberrin* dan

*cycloaltilisin* masing-masing memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 Da. Nilai H-donor dan H-aseptor yang diperoleh juga tidak lebih dari 5 dan 10. Senyawa- senyawa tersebut juga memiliki nilai logP yang tidak lebih dari 5 terkecuali *cycloaltilisin 7* dan *artocarpin* (Lihat tabel 4.2).

Tabel 4.2 Hasil Uji *Lipinski Rule of Five* (Ro5) senyawa-senyawa ligan

No	Ligan	Berat Molekul (Da)	H-donor	H-Akseptor	LogP
1	Tamoxifen	388	2	2	4,284598
2	Isocyclomorusin	418	2	6	4,995601
3	Cycloaltilisin 7	406	2	5	5,715001*
4.	Quercetin	302	5	7	2,010900
5.	Cyclomorusin	418	2	6	4,995601
6.	Cyclocommunal	352	3	6	3,516999
7.	Artocarpin	436	3	6	5,823903*
8.	Isocyclomulberrin	420	3	6	5,025701
9.	Morusin	420	3	6	5,330301
11.	Artonin E	436	4	7	5,035901
12.	Cyclomulberrin	420	3	6	5,025701
13.	Cycloaltisin	450	3	7	5,034301

Keterangan: Berat molekul  $\leq 500$  Da, H-donor  $\leq 5$ , H-akseptor  $\leq 10$ , clogP  $\leq 5$  (Lipinski, 2004)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa senyawa-senyawa turunan flavonoid sukun yang diuji dapat menembus membran sel karena memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 Da. Menurut Chillistone dan Hardman (2008) menyatakan bahwa berat molekul obat yang terlalu besar akan sulit menembus membran sel karena dapat mengganggu proses difusi. Semakin kecil berat molekul obatnya maka akan lebih mudah berdifusi di membran sel. Senyawa flavonoid yang diuji juga memiliki nilai H-donor dan H-aseptor yang tidak lebih dari 5 sehingga dapat menembus membran sel. Menurut Patrick (2001) nilai H-donor dan H-aseptor

yang terlalu besar akan membuat ikatan hidrogen semakin banyak terbentuk sehingga memperlambat obat untuk mencapai targetnya.

Begitu juga dengan nilai logP yang terlalu besar akan mempersulit obat untuk melewati membran sel. Menurut Etkins *et al.*, (2008) menyatakan bahwa nilai log P berhubungan dengan hidrofobisitas molekul obat. Semakin besar nilai log P maka akan semakin hidrofobik molekul tersebut. Di dalam tubuh senyawa ligan sebagai obat tidak boleh terlalu hidrofobik karena dapat tertahan di lapisan *lipid bilayer* dan obat tersebut dapat terdistribusi secara luas di dalam tubuh sehingga menyebabkan selektifitas ikatan terhadap reseptor target menjadi berkurang. Namun dari data yang diperoleh senyawa cycloaltilisin 7 dan artocarpin yang memiliki nilai log lebih dari 5. Hal ini tidak menjadikan kedua senyawa tersebut tidak mampu menembus membran sel karena menurut Jadhav *et al.*, (2015) suatu obat dinyatakan mampu menembus membran sel jika memenuhi minimal 2 aturan dari *Lipinski Rule of Five*.

Berdasarkan hasil uji *Lipinski Rule of Five* semua senyawa turunan flavonoid yang diuji mampu menembus membran karena memenuhi 4 syarat yang ditentukan oleh *Lipinski*. Jika ke empat syarat tersebut tidak terpenuhi maka senyawa flavonoid dikatakan tidak mampu menembus membran sel. Hal ini menjelaskan bahwa suatu proses di muka bumi ini akan berjalan lancar sesuai dengan ketentuannya (ukurannya). Sebagaimana firman Allah SWT dalam al-Qur'an surah al-Qomar (54): 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

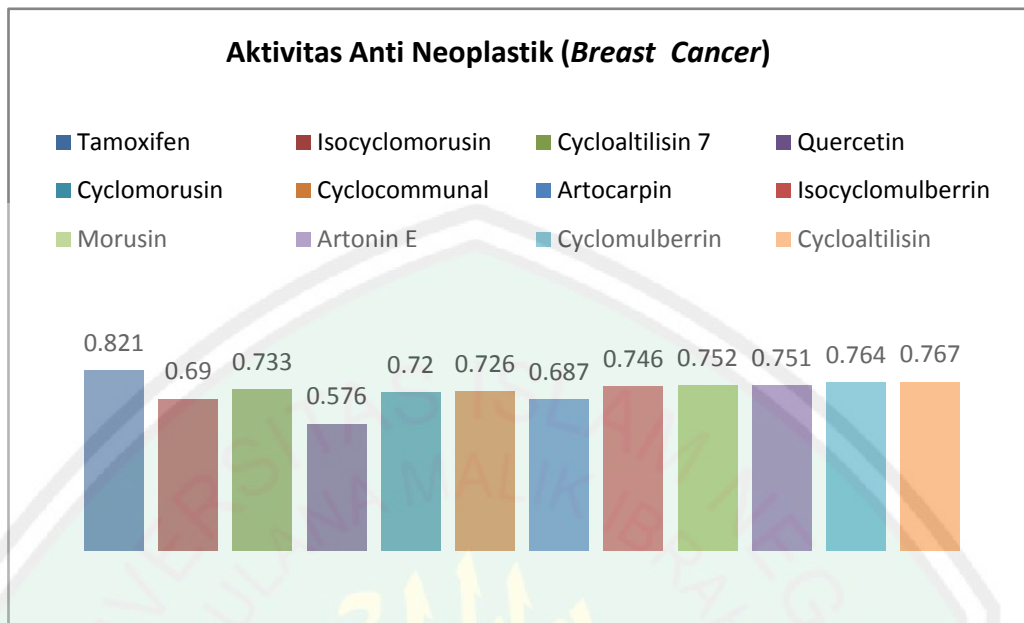
“Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran” (QS al-Qamar (54)49).

Shihab (2002) menyatakan bahwa yang dimaksud dengan kata *biqadar* pada surah al-Qamar (54): 49 adalah bahwa Allah SWT menciptakan segala sesuatu dengan ukuran masing-masing tidak kurang dan tidak lebih. Tetapi karena ayat tersebut berbicara tentang segala sesuatu yang berada dalam kuasa Allah, maka adalah lebih cepat memahaminya dalam arti ketentuan dan sistem yang ditetapkan terhadap segala sesuatu. Dengan kata lain, segala sesuatu yang tidak sesuai dengan ukurannya akan sulit untuk mencapai suatu keseimbangan.

#### 4.3 Hasil Uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*)

Tahap selanjutnya adalah uji prediksi aktivitas senyawa turunan flavonoid dalam mencegah, membunuh atau menghambat pertumbuhan dan penyebaran (anti neoplastik) pada kanker payudara. Uji ini menggunakan software PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). Analisis PASS berdasarkan pada SAR (*Structure Activity Relationship*) atau hubungan antara struktur dari senyawa tersebut dengan aktivitas biologinya (Filimonov dkk, 2014).

Berdasarkan hasil uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substance*) tamoxifen yang dijadikan sebagai pembanding dan senyawa lainnya seperti *artemin E*, *cycloaltisin 7*, *cycloaltisin*, *cyclocommunal*, *cyclomorusin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin* dan *morusin* memiliki nilai  $P_a$  lebih dari 0,7 ( $P_a > 0,7$ ). Sedangkan senyawa *isocyclomorusin*, *artocarpin* dan *quercetin* memiliki nilai  $P_a$  dalam rentang  $0,5 < P_a < 0,7$  (Lihat gambar 4.1).



Gambar 4.1 Nilai Pa (*Probable activity*) aktivitas anti-neoplastik *breast cancer* Senyawa turunan flavonoid sukun (*Artocarpus altilis*)

Data di atas menunjukkan bahwa senyawa *artoinin E*, *cycloaltilisin 7*, *cycloaltilisin*, *cyclocommunal*, *cyclomorusin*, *cyclomulberrin*, *isocyclomulberrin* dan *morusin* memiliki aktivitas anti-neoplastik *breast cancer* yang tinggi dalam skala laboratorium karena memiliki nilai Pa lebih dari 0,7 ( $Pa > 0,7$ ). Sedangkan *isocyclomorusin*, *artocarpin* dan *quercetin* memiliki aktivitas anti-neoplastik *breast cancer* yang sedang dalam skala laboratorium karena memiliki nilai Pa dalam rentang  $0,5 < Pa < 0,7$  (Chelliah, 2008). Namun hal ini tidak menyatakan bahwa senyawa yang masih terbukti rendah dalam skala laboratorium memiliki aktivitas yang rendah. Hanya saja senyawa-senyawa tersebut belum banyak yang meneliti dalam skala laboratorium sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Arung *et al* (2010) menyatakan bahwa *artocarpin* mampu menurunkan viabilitas sel kanker dilihat pada perubahan morfologi sel pada payudara T47D.



Risdian dkk (2014) juga menyatakan bahwa senyawa siklokomunal memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker payudara T47D dengan nilai  $IC_{50}$  adalah 36,20  $\mu$ M selama 48 jam. Adapun Lin *et al.*, (2008) menyatakan bahwa kuersetin menekan proliferasi sel kanker T47D melalui jalur pengaktifan P13K.

Berdasarkan uraian di atas maka diketahui bahwa proliferasi sel kanker dapat ditekan dengan cara memanfaatkan turunan flavonoid sukun sebagai obat karena memiliki aktivitas neoplastik pada *breast cancer*. Hal demikian merupakan bentuk ikhtiar untuk menyembuhkan suatu penyakit yang diderita, sebab suatu penyakit yang diderita pasti ada obatnya asalkan ada usaha untuk mencarinya. Sebagaimana dengan hadits Nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan Imam Muslim (2204):

لكل داء دواء فاذا اصاب الدواء الداء برا باذن الله عز و جل

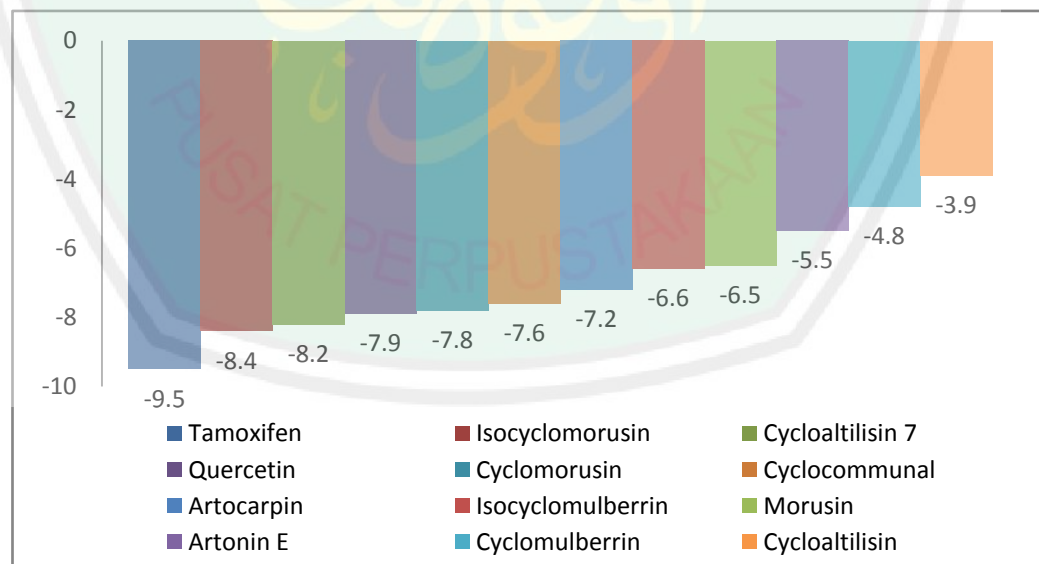
“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizing Allah Subhanallahu wa ta'ala” (HR. Imam Muslim: 2204).

Kata لكل داء دواء memiliki arti bahwa setiap penyakit pasti memiliki obat yang sesuai dengan jenis penyakitnya. Namun, tentu saja kembali pada Allah SWT yang memiliki kuasa untuk menyembuhkan penyakit tersebut. Al-Jauziyah (1994) mengatakan bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya adalah bersifat umum, mencakup segala penyakit dan segala macam obat yang dapat menyembuhkan penderita, karena sesungguhnya Allah SWT telah menyiapkan segala macam obat untuk menyembuhkan penyakit.

#### 4.4 Hasil Nilai *Binding Affinity* Ligan -Reseptor

Uji yang dilakukan setelah *Lipinski Role of Five (Ro5)* yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi energi ikatan antara dua buah molekul atau lebih (Monika *et al.*, 2010). Berdasarkan hasil *docking* tamoxifen sebagai pembanding memiliki nilai *binding affinity* paling tinggi yaitu -9,5 kkal/mol. Kemudian senyawa isocyclomorusin memiliki nilai *binding affinity* yang paling tinggi setelah tamoxifen yaitu -8,4 kkal/mol. Selanjutnya diiringi oleh senyawa *cycloaltilisin 7* dengan nilai *binding affinity* -8,2 kkal/mol, *quercetin* -7,9 kkal/mol, *cyclomorusin* -7,8 kkal/mol dan *cyclocommunal* -7,6 kkal/mol. Berikutnya ada senyawa *artocarpin* dengan nilai *binding affinity* -7,2 kkal/mol, *isocyclomulberrin* -6,6 kkal/mol, *morusin* -6,5 kkal/mol, *artonin E* -5,5 kkal/mol, *cyclomulberrin* -4,8 kkal/mol dan *cycloaltilisin* -3,9 kkal/mol (Lihat gambar 4.2).

Nilai *binding affinity* (kkal/mol)



Gambar 4.2 Nilai *binding affinity* (kkal/mol) *docking* senyawa turunan flavonoid sukun (*A. altilis*) dengan reseptor estrogen ( $ER\alpha$ )

Gambar 4.2 menunjukkan bahwa senyawa *isocyclomorusin* merupakan senyawa yang paling efektif untuk dijadikan sebagai antikanker payudara karena memiliki nilai *binding affinity* yang paling kecil dibandingkan senyawa-senyawa yang lain. Menurut Syahputra dkk (2014) menyatakan bahwa semakin negatif (kecil) nilai *binding affinity* yang dihasilkan maka tingkat kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor tersebut semakin baik (stabil), sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat.

Perbedaan nilai *binding affinity* dari setiap senyawa tersebut dipengaruhi oleh ikatan yang terbentuk. Ikatan hidrogen memiliki peran yang penting dalam menentukan besar kecilnya nilai *binding affinity* yang dihasilkan dari proses *docking* karena memiliki energi yang tinggi daripada ikatan hidrofobik. Hal ini sebagaimana yang dinyatakan oleh Hernandez dan Appu (2006) bahwa ikatan hidrogen memiliki energi lebih tinggi dibandingkan interaksi hidrofobik dengan nilai 1-7 kkal/mol banding 1 kkal/mol. Shiau dkk (1998) dan Anita dkk (2012) juga menambahkan bahwa ikatan hidrogen yang diduga berperan penting dalam menentukan kekuatan interaksi ligan dengan reseptor estrogen alfa adalah ketika berikatan pada residu asam amino Glu 353, Arg 394, Thr 347 Dan Asp 351. Diduga keempat residu tersebut merupakan residu kunci agar interaksi ligan dan reseptor menjadi lebih stabil. Berdasarkan hasil visualisasi, hampir seluruh senyawa ligan yang *didocking* memiliki 1 atau 2 ikatan hidrogen pada residu kunci dan ikatan hidrofobik pada residu asam amino yang berbeda-beda (Lihat tabel 4.3).

Tabel 4.3 Residu Asam Amino Interaksi Ligan- Reseptor

Senyawa	Ikatan Hidrogen	Jarak	Kekuatan	Ikatan Hidrofobik	Kkal/mol
Tamoxifen	Glu A: 353 a.OH (-OH) ArgA: 394 b.OH- N	a.2,77 b.2,82	Sedang Sedang	LEU A: 525	-9,5
Isocyclomorusin	ThrA: 347 a.OH <sup>4</sup> (-OH)	a.3,04	Sedang	Met A:343, Leu A 346, Ala A:350, Asp A: 351, Leu A: 384, Trp A: 383, Leu A: 387, Leu A: 391, Met A: 421, Leu A: 525, Met A: 528, Leu A: 536	-8,4
Cycloaltilisin 7	Asp A: 351 a.OH <sup>4</sup> - OH	a.3,07	Sedang	Met A: 343 Leu A: 346 Thr A: 347 Leu A: 349 Ala A: 350 Glu A: 353 Trp A: 383 Leu A: 387 Met A: 388 Leu A: 391 Arg A: 394 Phe A: 404 Met A: 421 Leu A: 525	-8,2
Quercetin	Leu A: 346 a.OH <sup>7</sup> (-OH) Glu A: 353 b.OH <sup>7</sup> (-OH) Gly A: 521 c.OH <sup>4</sup> (-OH) His A: 524 d.OH <sup>4</sup> - N	a.3,01 b.3,03 c.3,15 d.2,98	Sedang Sedang Sedang Sedang	Met A: 343 Leu A: 349 Ala A: 350 Leu A: 387 Met A: 388 Leu A: 391 Gly A: 420 Met A: 421 Ile A: 424 Leu A: 525	-7,9

Cyclomorusin	Thr A: 347 a.OH <sup>4</sup> (-OH) b.OH <sup>5</sup> (-OH)	a.2, 92 b.3,28	Sedang Lemah	Met A: 343 Leu A: 346 Ala A: 350 Asp A: 351 Leu A: 354 Trp A: 383 Leu A: 384 Leu A: 387 Leu A: 391 Met A: 421 His A: 525 Met A: 528 Leu A: 536	-7,8
Cyclocommunal	Glu A: 353 a.OH <sup>6</sup> (-OH)	a.3,05	Sedang	Met A: 343 Leu A: 346 Thr A: 347 Ala A: 350 Leu A: 387 Leu A: 391 Phe A: 404 Glu A: 419 Met A: 421 Ile A: 424 Gly A: 521 Leu A: 525	-7,6
Artocarpin	Thr A: 347 a.OH <sup>5</sup> (-OH) b.OH <sup>2</sup> (-OH)	a.2,70 b.3,12	Sedang Sedang	Met A: 343 Leu A: 346 Ala A: 350 Asp A: 351 Trp A: 383 Leu A: 384 Leu A: 387 Met A: 388 Leu A: 391 Phe A: 404 Met A: 421 Ile A: 424 Leu A: 525 Met A: 528 Lys A: 529	-7,2
Isocyclomulberrin	Thr A: 347 a.OH <sup>2</sup> (-OH)	a.3,13	Sedang	Met A: 343 Leu A: 346 Leu A: 349 Ala A: 350 Asp A: 351	-6,6

				Leu A: 354 Trp A: 383 Leu A: 384 Leu A: 387 Phe A: 404 Leu A: 525 Met A: 528	
Morusin	Thr A: 347 a.OH <sup>3</sup> (-OH) b.OH <sup>6</sup> (-OH)	a.2,70 b.3,25	Sedang Lemah	Met A: 343 Leu A: 346 Ala A: 350 Asp A: 351 Leu A: 354 Trp A: 383 Leu A: 384 Leu A: 387 Leu A: 525 Met A: 528 Leu A: 424	-6,5
Artonin E	Asp A: 351 a.OH <sup>7</sup> (-OH)	a.3.04	Sedang	Met A: 342 Leu A: 346 Thr A: 347 Ala A: 350 Trp A: 383 Leu A: 384 Leu A: 387 Met A: 421 Ile A: 424 Gly A: 521 Leu A: 525 Met A: 528	-5,5
Cyclomulberrin	-	-	-	Met A: 343 Leu A: 346 Thr A: 347 Leu A: 349 Ala A: 350 Glu A: 353 Leu A: 384 Leu A: 387 Met A: 388 Leu A: 391 Arg A: 394 Glu A: 419 Gly A: 420 Met A: 421 Ile A: 424 Gly A: 521	-4,8

				His A: 524 Leu A: 525	
Cycloaltilisin	-	-	-	Met A: 343 Leu A: 346 Thr A: 347 Leu A: 349 Ala A: 350 Glu A: 353 Trp A: 353 Leu A: 384 Leu A: 387 Met A: 388 Leu A: 391 Arg A: 394 Glu A: 419 Gly A: 420 Met A: 421 Ile A: 424 Leu A: 428 Gly A: 521 His A: 524 Leu A: 525	-3,9

Berdasarkan hasil pada tabel 4.3 dimana tamoxifen sebagai pembanding dengan hasil nilai *binding affinity* paling rendah -9,5 kkal/mol memiliki 2 ikatan hidrogen karena terbentuk interaksi antara gugus OH dan OH dengan jarak 2,77 Å pada residu Glu A: 353 dan antara gugus OH dan NH<sup>2</sup> dengan jarak 2,82 Å pada residu Arg 394. Jarak ikatan ini menunjukkan bahwa ikatan hidrogen yang terjadi memiliki kekuatan sedang. Tamoxifen juga memiliki ikatan hirofobik pada residu Leu A: 25. Sedangkan *isocyclomorusin* dengan nilai *binding affinity* -8,4 kkal/mol memiliki 1 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang karena terbentuk interaksi antara gugus OH<sup>4</sup> dan OH dengan jarak 3,04 Å pada residu Thr A: 347. *Isocyclomorusin* juga memiliki ikatan hidrofobik pada residu Met A:343, Leu A 346, Ala A:350, Asp A: 351, Leu A: 384, Trp A: 383, Leu A: 387, Leu A: 391,

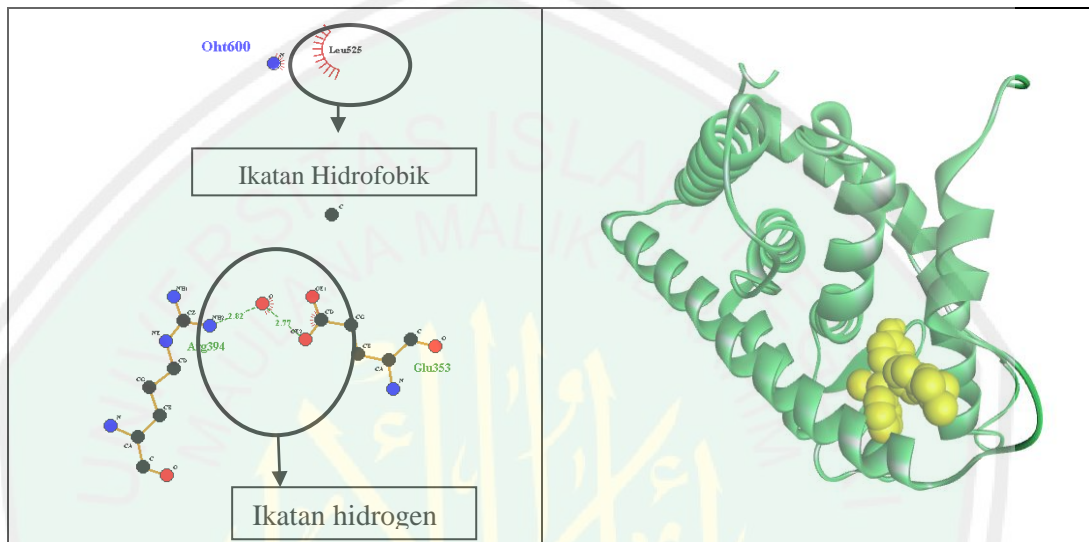
Met A: 421, Leu A: 525, Met A: 528, Leu A: 536. Walaupun *isocyclomorusin* memiliki jumlah ikatan hidrofobik yang lebih banyak daripada tamoxifen namun hal ini tidak menjadikan nilai *binding affinity* yang dihasilkan lebih rendah karena *isocyclomorusin* hanya memiliki 1 ikatan hidrogen pada residu yang berperan penting untuk menghasilkan energi ikatan rendah dari reseptor estrogen alfa.

Senyawa berikutnya yaitu *cycloaltisin 7* dengan nilai *binding affinity* - 8,2 kkal/mol memiliki 1 ikatan hidrogen sedang karena terbentuk interaksi antara gugus OH dan OH dengan jarak  $3,07\text{\AA}$  pada residu Asp A: 351. Ikatan hidrofobik terbentuk pada residu Met A: 343, Leu A: 346, Thr A: 347, Leu A: 349, Ala A: 350, Glu A: 353, Trp A: 383, Leu A: 387, Met A: 388, Leu A: 391, Arg A: 394, Phe A: 404, Met A: 421, Leu A: 525. Sedangkan *quercetin* dengan nilai *binding affinity* -7,9 kkal/mol memiliki 4 ikatan hidrogen sedang yang dihasilkan oleh interaksi gugus OH<sup>4</sup> dan OH dengan jarak ikatan  $3,03\text{\AA}$  pada residu Glu A: 353, gugus OH<sup>7</sup> dan OH dengan jarak  $3,01\text{\AA}$  pada residu Leu A: 346, gugus (OH<sup>4</sup>)-OH dengan jarak 3,15 pada residu Gly A: 521 dan gugus (OH<sup>4</sup>)-N dengan jarak 2,98 pada residu His A: 524.

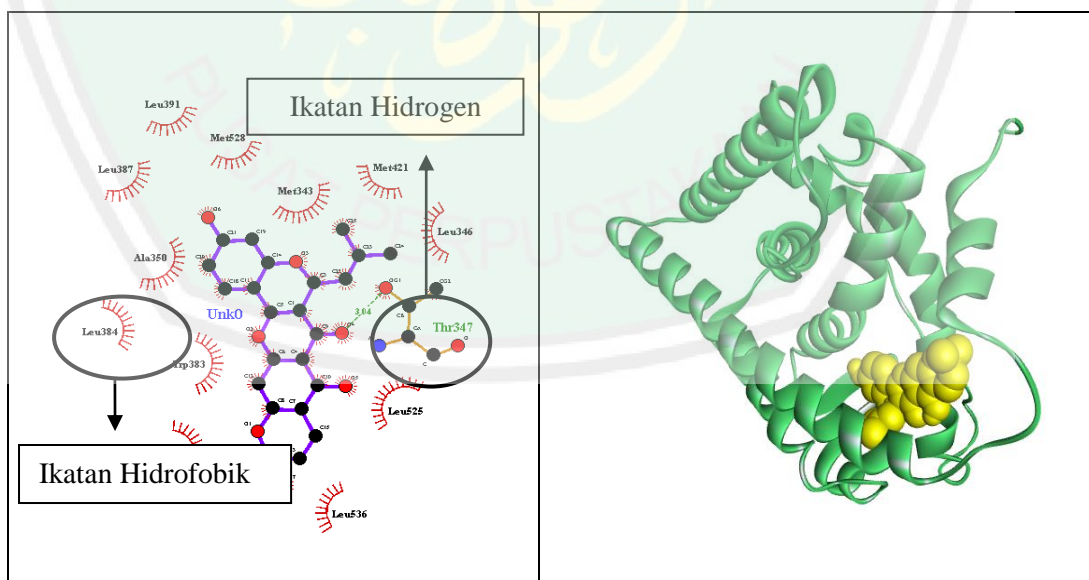
Walaupun *quercetin* memiliki 4 ikatan hidrogen namun nilai *binding affinity* yang dihasilkan lebih rendah dari pada *cycloaltisin 7* karena dari 4 ikatan yang terbentuk hanya memiliki 1 ikatan hidrogen pada residu kunci yaitu Glu A: 353. *Cycloaltisin 7* memiliki nilai *binding affinity* yang lebih tinggi daripada *quercetin* karena memiliki kontribusi jumlah ikatan hidrofobik yang lebih banyak. Menurut Lin dan Brasseur (1995) menyatakan bahwa ikatan hidrofobik juga berperan penting terhadap kestabilan ligan terhadap reseptor. Ikatan hidrofobik



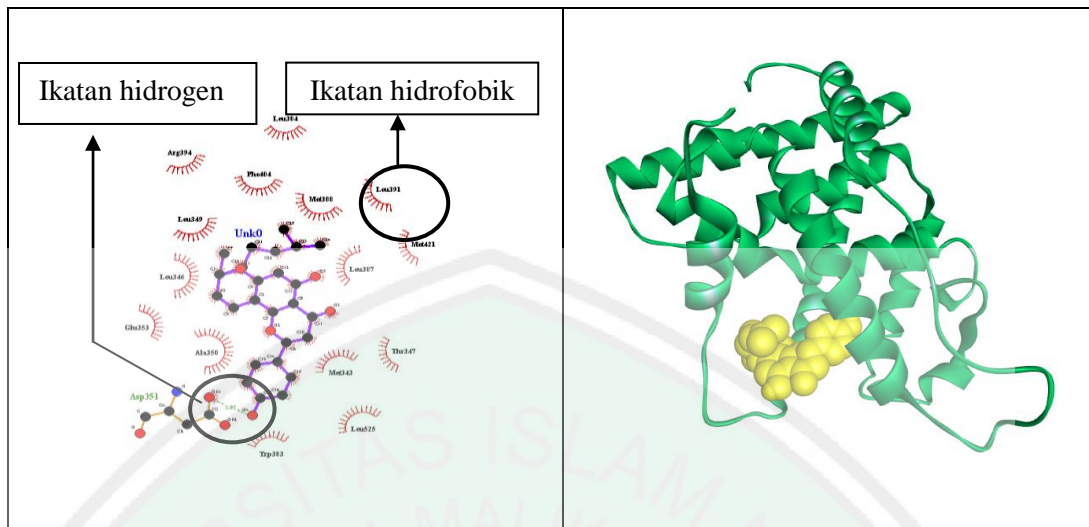
merupakan ikatan yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya.



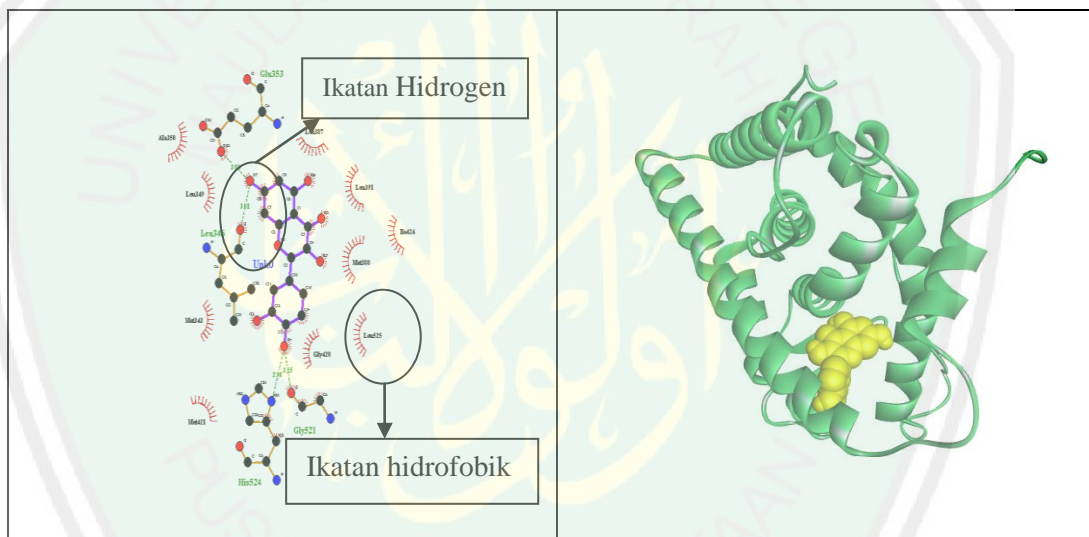
Gambar 4.3 Visualisasi 2D dan 3D Tamoxifen



Gambar 4.4 Visualisasi 2D dn 3D Isocyclomorusin



Gambar 4.5 Visualisasi 2D dan 3D Cycloaltisin 7



Gambar 4.6 Visualisasi 2D dan 3D Quercetin

Selanjutnya senyawa *cyclomorusin* memiliki nilai *binding affinity* -7,8 kkal/mol yang memiliki 2 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang dan lemah interaksi antara gugus OH<sup>4</sup> dengan OH dan gugus OH<sup>5</sup> dengan OH masing-masing memiliki jarak 2,92 Å dan 3,28 Å pada residu THR A: 347 dan memiliki 14 ikatan hidrofobik pada residu yang berbeda-beda. Sedangkan *cyclocommunal* memiliki nilai -7,6 kkal/mol juga memiliki 1 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang karena terbentuk interaksi antara gugus OH<sup>6</sup> dengan OH dengan jarak 3,05

Å dan memiliki 12 ikatan hidrofobik. *Artocarpin* dengan nilai *binding affinity* -7,2 memiliki 2 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang karena terbentuk interaksi antara gugus OH<sup>5</sup> dengan OH dan OH<sup>2</sup> dengan OH masing-masing memiliki jarak 2,70 Å dan 3,12 Å dan memiliki 15 ikatan hidrofobik. *Isocyclomulberrin* dengan nilai *binding affinity* -6,6 memiliki 1 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang karena terbentuk interaksi antara gugus OH<sup>2</sup> dan OH dengan jarak 3,13 Å. *Morusin* memiliki nilai *binding affinity* -6,5 kkal/mol memiliki 2 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang dan lemah karena terjadi interaksi antara gugus OH<sup>3</sup> dengan OH dan OH<sup>6</sup> dengan OH memiliki jarak 2,70 Å dan 3,25 Å serta memiliki 12 ikatan hidrofobik. Berikutnya ada senyawa *artonin E*, *cyclomulberrin* dan *cycloaltilisin* dengan nilai *binding affinity* -5,5 kkal/mol, -4,8 kkal/mol dan -3,9 kkal/mol.

*Morusin* memiliki 1 ikatan hidrogen dengan kekuatan sedang yang dihasilkan oleh interaksi antara gugus OH<sup>7</sup> dan OH dengan jarak 3,04 Å dan memiliki 12 ikatan hidrofobik. Sedangkan *cyclomulberrin* dan *cycloaltilisin* memiliki nilai *binding affinity* terendah karena tidak memiliki ikatan hidrogen dan masing-masing hanya memiliki ikatan hidrofobik. Berdasarkan hasil tersebut maka dapat disimpulkan bahwa gugus hidroksil OH dan jarak ikatan memiliki peran penting agar suatu senyawa dapat lebih stabil berikatan dengan targetnya. Hal ini sesuai dengan Biben (2012) bahwa adanya gugus hidroksil OH pada senyawa merupakan salah satu persyaratan agar dapat berikatan dengan reseptor dan memiliki aktivitas estrogenik. Jeffrey dan Mart (1997) menyatakan bahwa banyaknya jumlah ikatan hidrogen dan jarak interaksi menentukan kekuatan

interaksi, hal ini terlihat dari sifat fisik dan kimia antara  $H_2O$  dan  $HF$  yang jauh berbeda walaupun sama-sama memiliki ikatan hidrogen.  $H_2O$  memiliki titik didih yang lebih tinggi dari  $HF$ . Hal ini menunjukkan bahwa butuh energi yang lebih tinggi untuk memutuskan ikatan molekul  $H_2O$ . Penjelasan karena molekul  $H_2O$  memiliki jumlah ikatan hidrogen dua sedangkan  $HF$  satu. Selain itu jarak antara atom donor dan akseptor menentukan kekuatan interaksi (stabilitas).



## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa dari sebelas senyawa turunan flavonoid sukun (*Artocarpus altilis*) yang diujikan, *isocyclomorusin* merupakan senyawa yang paling efektif untuk dijadikan sebagai kandidat antikanker payudara.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat dikemukakan beberapa saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* dari masing-masing turunan flavonoid terutama *isocyclomorusin* yang telah diuji untuk mengetahui potensinya dalam skala laboratorium baik terhadap sel kanker (khususnya sel kanker) maupun sel normal.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan senyawa turunan flavonoid selain yang sudah diujikan sebelumnya dari sukun terhadap reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) pada kanker payudara.

## DAFTAR PUSTAKA

- Accelrys Enterprise Platform. 2005. Introduction to the Discovery Studio Visualizer. San Diego, California, U. S. A: Accelrys Software Inc.
- Ahmed, A., Kazemi, S., Gohlke, H. 2007. Protein Flexibility and Mobility in Structure-Based Drug Design. *Disertation*. Frankfurt Germany, JW Goethe-University.
- Aka, A, J. & Lin, S. 2012. Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D and MCF-7. *PLoS ONE*. 7(2):1-9.
- American Cancer Society. 2017. Breast Cancer. *Reviewed February*.
- Anggraeni, Y., Puspitasari, B., Kardono, L. B. S. 2011. Solubility Enhancement of Ethyl Acetate Fraction of The *Artocarpus altilis* ( Parkinson ) Fosberg Leaves with Addition of  $\beta$  -Cyclodextrin- HPMC by Using Kneading Method. *Valensi*. Vol.3 No.2 . 51-60.
- Anita, Y., Radifar, M., Kardono, L.B.S., Hanafi, M., Istyastono, E.P. 2012. Stucture-based Design of Eugenol Analogs as potensial Estrogen Receptor Antagonist. *Bioinformation*.8(19), 901-906.
- Aprizayansyah, A., Wiendarlina, I, K., Wardatun, S. 2015. Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Secara In Vitro dan Korelasinya Terhadap Kandungan Flavonoid. *Jurnal penelitian Farmasi*.
- Ar-Rifa'i, S, U. 2008. *At-Tafsirul Wajiz Li Kitabillahil 'Aziz*. Gema Insani: Depok
- Arung, E. T, Wicaksono, B.D., Handoko, Y. A., Kusuma, I.W., Yulia, D., Sandra F. 2009. Anti-cancer properties of diethylether extract of wood from sukun (*Artocarpus altilis*) in human breast cancer (T47D) cells. *Trop J Pharm Res*. 4: 317-324.
- Arung, E. T., Wicaksono, B. D., Handoko, Y. A., Kusuma, I. W., Shimizu, K., Yulia, D., Sandra, F. 2010. Cytotoxic Effect of Artocarpin on T47D Cells. *Journal of Natural Medicines*. 64(4): 423-9.
- Arwansyah., Ambarsari, L., Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current.Biochem*. 1(1):11-19.
- Balasubramanian, K and Rangunathan, R. 2012. Study of Antioxidant and Anticancer Activity of Natural Sources. *J. Nat. Prod. Plant Resour.*, 2(1): 192-197.

- BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. 2006. Mechanism Tamoxifen of Action. *Pharmacokinetics*.
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Bourne, P. E. 2000. The Protein Data Bank. Oxford University Press.
- Biben. 2012. Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi dan Keamanan Penggunaannya. *Seminar Ilmiah Nasional Estrogen sebagai Sumber Hormon Alami*. Diakses tanggal 10 Desember 2017.
- Bocchinfuso W. P., Korach, K. S. 1997. Mammary Gland Development and Tumorigenesis in Estrogen Receptor Knockout Mice. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2: 323-334.
- Boonphong, S. Barames, A., Kittakoop, P., Puangsombat, P. 2007. Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from the Roots of *Artocarpus altilis*. *Chiang Mai J. Sci.* 34(3): 339-344.
- Bryant. H. 2002. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Rev Endocr Metab Dis*. 3:2, 31-4.
- Campbell and Reece. 2008. *Biologi: Edisi Kedelapan, Jilid 3* (Alih bahasa: Damaring Tyas W). Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Carbonaro, M and Grand, G. 2005. Absorption of Quercetin and Rutin in Rat Small Intestine. *Journal of Nutrition & Metabolism*. 49:179-182
- Carroll, J. S., Meyer, C.A., Song, J., Li, W., Geistlinger, T. R., Eeckhoute, J., Brodsky, A. S., Keeton, E.K., Fertuck, K., Hall, G. F. 2006. Genome-wide Analysis of Estrogen Receptor Binding Sites. *Nat.Genet.* 38, 1289-1297.
- Chelliah, D. A. 2008. Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant *Cinnamomum camphora* Through Bio-informatics. *Ethnobotanical Leaflets*. 12:181-190.
- Chen, C., Huang, Y, Chih, J. 1993. Three New Prenylflavones From *Artocarpus altilis*. *Journal of Natural Products*. Vol.56, No.9, pp. 1594-1597.
- Chillistone, S and Hardman, J. 2008. Factor Affecting Drug Absorption and Distribution. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Vol. 9, No. 4.
- Chlebowski, R. T., Hendrix, S. L., Langer, R.D., Stefanick, M. L., Gass, M., Lanr F., Rodabough, R. J., Gilligan, M. A., Cry, M. G., Thomson, C. A., Khandekar, J., Petrovitch, H., Mc'Tiernan, A. 2003. Influence of Estrogen plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Health Postmenopausal Woman: The Women's Health Initiative Randomized trial. *JAMA*. 289:32, 324-53.
- Claverie, J., Notredame. C. 2006. *Bioinformatic for Dummies*. 2<sup>nd</sup> edition. Wiley Publishing Inc., Indiana.

- Cronquist. A. 1988. *The Evolution and Classification of Flowering Plant*”.pp.555.New York Botanical Garden: New York.
- Dallakyan, S., Olson, Arthur. J. 2015. *Small Library Screening by Docking With Pyrx*. Department of Integrative Structural and Computational Biology.
- Dar,A. M and Mir, S. 2017. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*. 8:2
- Delano, W. L., Bromberg, S. 2004. *PyMOL User's Guide*. San Carlos. California, U. S. A: Delano Scientific LLC.
- Deroo, B and Korach, K. 2006. Estrogen Receptor and Human Disease. *JCI*. 116 (3).
- Devi, P.U. 2005. Basics of Carcinogenesis. *Health Administrator*. 16 (1): 16-24.
- Diorio, C., Lemieux, J., Provencher, L., Hogue, J. C., Vachon, E. 2014. Aromatase Inhibitors in Obese Breast Cancer Patients are Not Associated with Increased Plasma Estradiol Level. *Breast Cancer Res Trea*. 136(2):573-579.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. T., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (7 ed). New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Ekins, S., Mestres, J., Testa, B. 2007. *In silico* Pharmacology for Drug Discovery: Applications to Targets and Beyond. *British Journal Pharmacology*. 152, 21-37.
- Ekins, S., Nikolsky, Y., Nikolskaya, T. 2005. Technique: Applications of Systems Biology to Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity. *Trens in Pharm Sci*. 26 (4).
- Ellis, E.O., Schnitt, S.J., S.-Garau, X., Bussolati, G., Tavassaoli, F.A., Eusebi, V. 2003. Pathology and Genetic of Tumours of The Breast and Female Genital Organs/ WHO Classification of Tumours. Washington: IARC Press; P.10, 34-6.
- Erejuwa., Omotayo O, Siti A. Sulaiman and Mohd S. Ab Wahab. 2014. Effects of Honey and Its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer. *Molecules*19.
- Etti, I., Abdullah, R., Hashim, N.M., Kadir, A., Abdul, A.B., Etti, C., Malami, I., Waziri, P., How, W.C. 2016. Artonin E and Structure Analogs from *Artocarpus* Species Abrogates Estrogen Receptor Signaling in Breast cancer. *Molecules*. 21(7), 839.
- Facina, T. 2014. Cancer Incidence in Brazil. *Research of Carcinology*.60(1):63.



- Fatchiyah. 2015. *Prinsip Dasar Bioinformatika*. Malang: UB Press.
- Faustini, F.M., Rochira, V., Carani, C. 1999. Estrogen Deficiency In Men: Where Are We Today?: *Eur J Endocrinal*. 140.
- Filimonov, D.A., Lagunin, T. A., Glorizova, A. V., Rudik, D.S., Druzhilovskii, P.V., Poroikov. 2014. Prediction of The Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Russian Original*. Vol. 50.No.3.
- Fita, F, E., Listianingsih, D., Hapsari, Y, A., Pradana, R, A., Indah, E., Arifin, I. 2015. Efek Sitotoksik Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*, Kunth) Dan Doksorubisin Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Secara In Vitro dan In Silico. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. 978-602-19556-2-8.
- Gibbs, J.B. 2000. Anticancer Drug Targets: Growth Factors & Growth Factor Signaling. *J Clin Invest* 105(1): 9-13.
- Girault, I., Biece, I., Lidereau, R. 2006. Role of Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Coregulators in Tamoxifen Resistance in Breast Cancer. *Maturitas*. 54 (4):p.353-61.
- Hakim, A. 2010. Diversity of Secondary metabolites from Genus *Artocarpus* (Moraceae). *Bioscience*. Vol.2. No.3.
- Hernandez, M.A and Appu, R. 2006. *Basic Pharmacology: Understanding Drug Actions and Reaction*. Boca Raton, CRC Press.
- Hondermarch, H. 2003. Breast Cancer: When Proteomics Challenges Biological Complexity. *Moleculer and Proteomics*. 2, 281-291.
- Hsiesh, C., Santell, R.C., Haslam, S.Z., Helferich, W.G. 1998. Estrogen Effects of Genesteinon the Growth of Estrogen Receptor-positive Human Breast Cancer (MCF-7) Cells in Vitro and in Vivo. *Cancer Research*, 58 (1)1.
- Ikan, R. 1969. *Natural products (A Lobaratory Guide)*. Jerusalem: The Hebrew University of Jerusalem.
- Jadhav, P. B., Yadav, A.R., Gore, M.G. 2015. Concept of Drug Likeness in Pharmaceutical Research. *International Journal of Pharma and Bio Science*, 6(4): (p) (142-154).
- Jamkhande, P.G. 2014. Antioxidant, Antimicrobial Activity and In Silico PASS prediction of *Annona reticulate* Linn. Root. Extract. *Journal of basic and applied science*. 3: 140-148.
- Jauziyah, Ibnu Qayyim. 1994. *Sistem Kedokteran Nabi: Kesehatan dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW*. Penerjemah: Dr. H. Said Agil Husain al- Munawwar M. Semarang. PT. Karya Toha Putra.

- Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2007. *Aisar At-Tafaasir li Al-Kalaami Al-Aliyyi Al-Kabiir* Edisi Indonesia, Penerjemah: Suratman dan Fityan Amali. Jakarta: Darus Sunnah.
- Jefrey, G. A. 1997. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. New York: Oxford University Press.
- Jordan, V.C. 2006. Tamoxifen (ICI46, 474) As Targeted Therapy to Treat And Prevent Breast Cancer. *British Journal of Pharmacology*. 147: S269-S276.
- Kang, Y.M. 2005. *PreADMET*. Yonsei Engineering Research Complex, Yonsei University, 50 Yonsei-Ro, Seodaemun-Gu, Seoul, Republic of Korea.
- Katzung, B.G. 2010. *Basic and Clinical Pharmacology, 10ed* (Alih bahasa: Aryandhito Widhi N, Lero Rendy dan Linda Dwijayanthi). Jakarta: EGC
- Kristanti, A.N., Aminah, S.N., Tanjung, M., Kurniadi, B. 2008. *Buku ajar fitokikima*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Kroemer, R. T. 2003. Molecular Modelling Probes: Docking and Scoring. *Biochemical Society Transactions*. Vol. 31:5
- Kuiper, G.G., Enmark, E., Peltö-Huikko, M., Nilsson, S., and Gustafsson, J.A. 1996. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 5925–5930.
- Lazzeroni, M., Serrano, D., Dunn, B. K., Stoddard, B. M. H., Lee, O., Khan, S., Decensi, A. 2012. *Breast Cancer Research*. 14.2: 214
- Lee, S.K., Lee, I. H., Kim, H. J., Chang, G. S., Chunf, J. E. 2003. The PreADME Approach: Web-based Program for Rapid Prediction of Physico-Chemical, Drug Absorption and Drug-Like Properties. *Blackwell Publishing Massachusetts*. pp. 418-420.
- Lin, C. W., Hou, W. C., Shen, S. C., Juan, S. H., Ko, C. H., Wang, L. M., Chen, Y.C. 2008. Quercetin Inhibition of Tumor Invasion Via Suppressing PKC  $\delta$ /ERK/AP-1-Dependent Matrix Metalloproteinase-9 Activation in Breast Carcinoma Cells. *Carcinogenesis*. 29:1807-1815.
- Lins, L., Brasseur, R. 1995. The Hydrophobic Effect in Protein Folding. *Faseb. J.* 9: 535-540.
- Lipinski, C.A. 2004. Lead-And Drug-Like Compounds: The Rule of Five Revolution. *Article in Drug Discovery Today Technologies*. Vol.1 No.4.
- Liu, D., Jiang, H., Grange, Robert, W. 2005. Genistein Activity the 3,5-Cyclic Adenosine Monophosphate Signaling Pathway in Vascular Endothelial Cells and Protects Endothelial Barrier Function. *Endocrinology*. 1469 (3): 1312-1320. Virginia: Diakses tanggal 17 Desember 2017.

- Mandhavi, D.L., R.S. Singhal, P.R. Kulkarni. 1985. *Technological Aspects of Food Antioxidants* dalam D.L. Madhavi, S.S. Deshpande dan D.K. Salunkhe: *Food Antioxidant, Technological, Toxicological and Health Perspectives*. Marcel Dekker Inc., Hongkong: 161-265.
- Mardiana. 2013. *Daun Ajaib Tumpas Penyakit*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Maslarova, N.V. Yanishlieva. 2001. *Inhibiting Oxidation* Dalam Jan Pokorny, Nedyalka Yanislieva Dan Michael Gordon: *Antioxidants in food, Practical applications*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge: 22-70.
- Mason, C.E., Shu. F. J., Wang. C., Session, R. M., Kallen, R. G., Sidell, N., Yu, T., Liu, M, H., Cheung, E., Kallen, C. B. 2010. Location Analysis for the Estrogen Receptor-alfa Reveals Binding to Diverse ERE Sequences and Widespread Binding Within Repetitive DNA Element. *Nucleic Acids Res.* 38, 2355-2368.
- Mohammad, I. 2015. Role of Estrogen Nuclear Receptor (ER) in T Helper Cells. *Biotechnology*. ISSN 1101-8151.
- Monika, G., Punam, G., Sarbjot, S., Gupta, G. D. 2010. An Overview on Molecular Docking. *International Journal of Drug Development & Research*. Vol.2. Issue 2.
- Morris, G. M., Goodsell, D.S., Pique, M.E., Lindstrom, W.Huey, R., Forli, S., Olson, A. J. 2009. *Autodock Version 4.2: Automated Docking of Flexible Ligands of Flexible Receptor*. La Jolla, California, U. S. A: The Scripps Research Institute.
- Mozef, T. Risdian, C., Sukardar, E.Y., Soemardji, A.A. 2015. Bioactivity of Ethyl Acetate Fraction from the Leaves of "Sukun" (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) in Preventing Atherosclerosis. *Procedia Chemistry* 16.106 – 112.
- Musa, M. A., Khan, M. O. F, Cooperwood, J. S. 2007. Medical Chemistry and Emerging Strategies Applied to The Development Selective Estrogen Receptor Modulator (SERMs). *Current Medical Chemistry*. 14.
- Nerkar, A. G., Kudale, S. A., Joshi, P.P., Chikhale, H.U. 2012. *In Silico* Screening, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Quinazolinones as NMDA Receptor Inhibitors for Anticonvulsant Activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol.4 Issue 3.
- Neumann, B,C and Rossi,M.J. 2012. *Effects of Exemestane on Two-Dimensional and Three- Dimensional T47D Breast Cancer Cell Cultures*. Department of Biology and Environment Science, University of New Haven West haven.

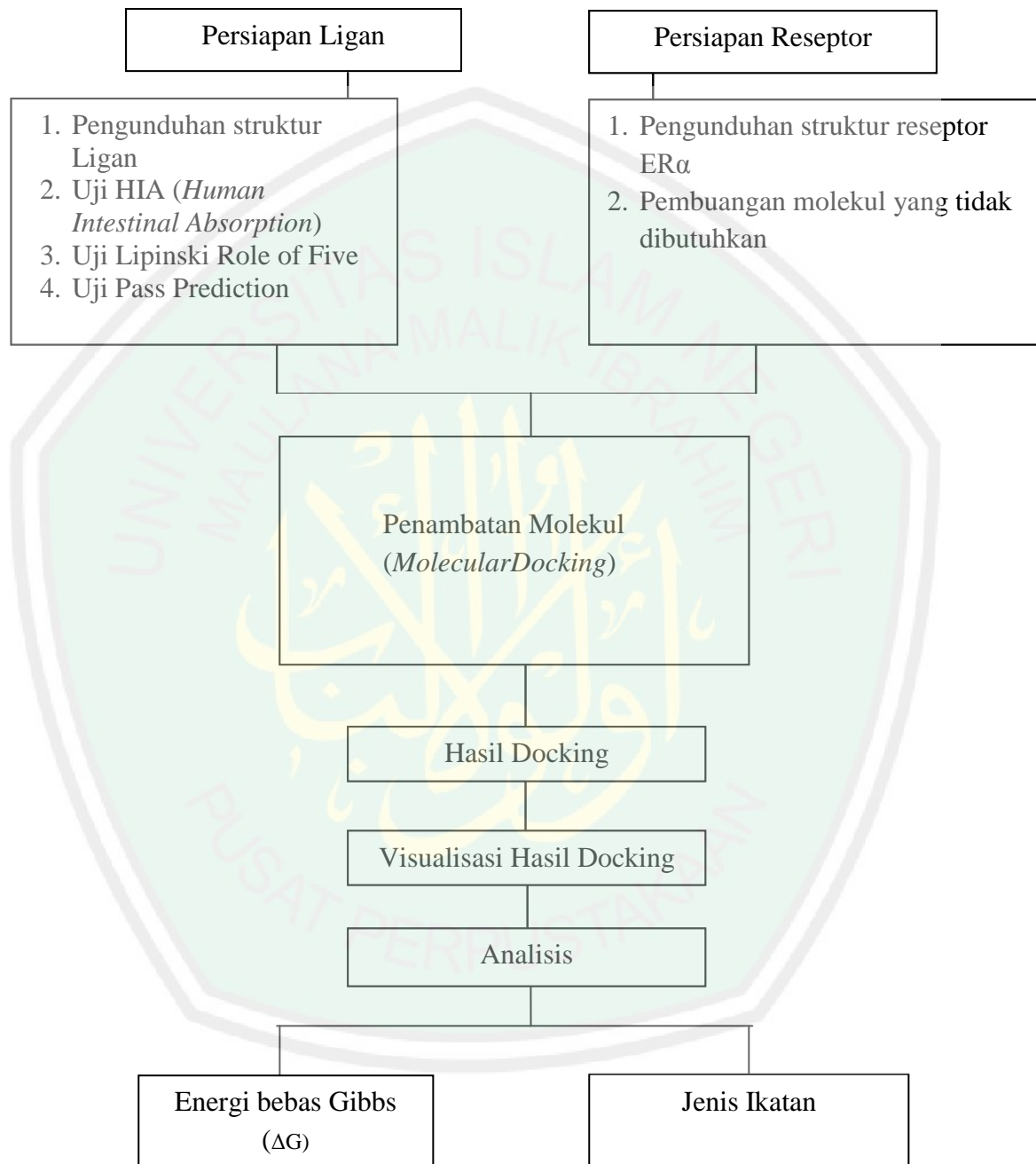
- Nilsson, S., Makela, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., Enmark, E., Pettersson, K., Warner, M., Gustafsson, J. A. 2001. Mechanisms of Estrogen Action. *Physiol. Rev.*81. 1535-1565.
- Noorhidayah, 2016. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Kanker Payudara Pada Pasien Yang Di Rawat Di Ruang Kemoterapi Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda, *Jurnal Citra Keperawatan*, p.6035.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., Hutchison, G. R. 2011. Open Babel: An Open Chemical Toolbox. *Journal of cheminformatics*.
- Osborne, C. K., Bardou, V., Hopp, T. A., Chamness, G. C., Hilsenbeck, S. G., Fuqua, S. A., Wong, J., Allred, D. C., Clark, G. M., Schiff, R. 2003. *J. Natl Cancer Inst.* 95 (5): 353-61.
- Patil, A. D., Freyer, A. j., Killmer, L., Offen, P., Taylor, P. B., Votta, B. J., Johnson, R. K. 2002. A New Dimeric Dihydrochalcone and a New Prenylated Flavone from the Bud Cover of *Artocarpus altilis*. Potent Inhibitors of Cathepsin K. *J.Nat. Prot.*65. 624-627.
- Patrick, G. 2001. Instant Notes in Medicinal Chemistry. Oxford: BIOS Scientific Publisher.
- Paterni., Granchi, C., Katzenellenbogen, J. A., Minutolo, F. 2014. Estrogen Receptor Alpha (ER $\alpha$ ) and Beta (ER $\beta$ ): Subtype- Selective Ligands and Clinical Potential. *Journal Steroid xxx*.No.1-17.
- Pilar, E., Bosch, A., Perez-Fidalgo, J., Lluch, A. 2012. Molecular Biologu in Breast Cancer: Intrinsic Subtypes and Signaling Pathway. *J.CTRV.* 38: 698-707.
- Pradhan, C., Mohanty, M., Rout, A. 2013. Assessment of the Antibacterial Potential of Breadfruit Leaf Extracts Against Pathogenic Bacterua. *Int. J. Pharm;* 3(2): 374-379.
- Pramely, R. T., Leon, S. R. 2012. Prediction of Biological Activity Spectra of a Few Phytoconstituents of *Azadirachta india*A. Juss. *Journal Biochem Tech.* 3(4): 375-379.
- Pratama, N. R., Gilang, Y., Riata, R., Hermawan, A., Ikawati, M., Meiyanto, E. 2011. Banana Peels (*Musa paradisiacal* L.) Extract as Pytoestrogen on Ovariectomized Mice Mammary Gland Development by Inducing c-Myc Expression. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2(1):151-159 ISSN:2088-0197.
- Qarni, Aidh. 2008. *Tafsir Al-Muyassar Jilid 1*. Jakarta: Qisthi Press.

- Qurthubi, Syekh Imam. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta Selatan: Pustaka Azzam.
- Quthb, Sayyid. 2002. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an*. Pen. As'ad Yasin dkk. Jakarta: Gema Insani.
- Rajalakshmi, D and S. Narasimhan. 1985. *Food Antioxidants: Sources and Methods of Evaluation* dalam D.L. Madhavi: *Food Antioxidant, Technological, Toxilogical and Health Perspectives*. Marcel Dekker Inc., Hongkong: 76-77.
- RCSB. 2014. *About the PDB Archive and the RSCB PDB*. Retrived from Protein Data Bank:[http://www.rscb.org/pdb/static.do?p=general\\_information/about\\_pdb/index.html](http://www.rscb.org/pdb/static.do?p=general_information/about_pdb/index.html).
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents, *Medicinal Research Reviews*, 23 (4), 519–534.
- Riasari, H., Wibowo, D. P., Warya, S. Shenny. 2017. Formulation and Test Antioxidant Activity of Gel Fraction Breadfruit Yellow leaf (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg). *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. ISSN: 0975-8585.
- Riggs, B.L., Hartmann, L.C. 2003. Selective Estrogen Receptor Modulators Mechanisms of Action and Application to Clinical Practive. *N Engl J Med*. 348(7):p.6 18-29.
- Risdian, C., Mozef, T., Lotulung, P. 2014. Isolasi Siklokomunal dari Daun Sukun *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Serta Aktivitasya Sebagai Antikanker. *JKTI*. Vol. 16. No. 2.
- Rizema, S. 2013. *Ajaib Daun Sukun Berantas Berbagai Penyakit*. Yogyakarta: Flash Book.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan organik tumbuhan tinggi*. Edisi ke-4 Terjemahan Kosasih Padmawinata. Bandung: ITB Press.
- Ross, J. A., Kasum, C.M. 2002. Dietary Flavonoids: Biovailabity, Metabolic effect and Safety. *Annu Rev Nurt*. 22: 19-34.
- Sabrina, Anggraeni, Y., Puspitasaril, B., Kardono, L. 2013. Solubility Enhancement of Ethyl Acetate Fraction of The *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves with Addition of  $\beta$ -Cyclodextrin-HPMC by Using kneading Method. *Valerasi*. Vol. 3 No. 2 (51-60).
- Sandeep, G., Nagasree, K. P., Hanisha, M., & Kumar, K. 2011. Audocker LE: A GUI for Virtual Screnning with Autodock Vina. *BMC Research Notes*.

- Sarkar, W., Garrick, H., Kimberly, M., Anuja, O., Shannon, B., Shannon, K., & Mckenna, L., 2013. Cancer Development, Progression and Therapy: An Epigenetic Overview. *International Journal of Molecular Sciences*.14: 21087-21113.
- Sekarjati, W. 2014. *Efek Antikanker Ekstak Etanolik Daun Lavender (Lavandula officinalis Chaix) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Melalui Penekanan Ekspresi Reseptor Estrogen- $\alpha$* . Skripsi. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Shiau, A.K., Barstad, D., Loria, P.M., Cheng, L., Kushner, P.J., Agard, D.A., Gree,G.L. 1998. The Structure Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and The Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. *Journal Cell*.95. 927-937.
- Shihab, Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah Pesan, kesan, dan Keserasian Al-Qur'an Volume 10*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sikarwar, M. S., Hui, B. J., Subramaniam, K., Valeisamy, B. D., Yean, L. K., Balaji, K. 2014. Antioxidant Activity of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves. *Original Article:Free Radicals and Antioxidants*.Vol. 4. Issue. 2.
- Speroff, L and Fritz, M. 2005. *Clinical Gnecologic Endocrinology and Infertility*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Supriyanti, F, M, T. 2009. Pemanfaatan Senyawa Bioaktif dari Ekstrak Kulit Batang *Artocarpus* sp. Sebagai Inhibitor Tirosinase pada Pigmentasi Kulit. *Jurnal Pengajaran MIPA*. Vol.13 No.13 ISSN:1412-0917.
- Surtess PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Khaw KT, Bingham SA. 2010. No evidence that social stress is associated with breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat*. 120:169-74.
- Suryanto, E., Wehantouw, F. 2009. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas dari Ekstak Fenolik Daun Sukun (*Artocarpus altilis* F.). *Chem Prog*.Vol. 2. No.1.
- Syahputra dan Gita. 2015. Peran Bioinformatika dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Bio Trends*. Vol.1 No.
- Syahputra, G., L. Ambarsari., T. Sumaryada. 2014. Simulasi *Docking Kurkumin Enol*, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. Vol.10 No.1.
- Tokunaga, E., Yuichi, H., Kimihiro, T., Nami, Y., Hiroshi, S., Eiji, O., Hiroyuki, K., yoshihiko, M. 2014. Molecular Mechanism Regulating The Hormone Senitivity of Breast Cancer. *Cancer Sci*. 105. 1377-1383.

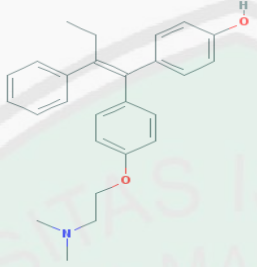
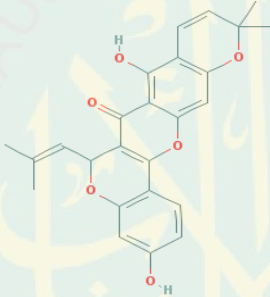
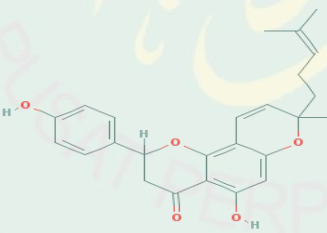
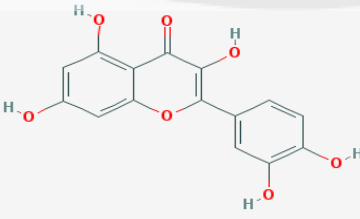
- Troott, O., Olson, A. J. 2009. Software News and Update Autodock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 31, No.2.
- Wang, Y., Xu, K., Lin, L., Pan, Y., Zheng, X. 2007. Geranyl Flavonoids From the Leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry*. 68: 1300-1306.
- Wessel, M. D., Jurs, P. C., Tolan, J. W., Muskal, S. M. 1998. Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure. *J. Chem, Inf. Comput. Sci.* 38, 726-735.
- White, P., J. and Y. Xing. 1954. *Antioxidants from Cereals and Legumes dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications*. AOCS Press, Champaign, Illinois: 25-63.
- Wilson, C. 2011. The Organization of the Gut and the Oral Absorption of Drugs: Anatomical, Biological and Physiological Considerations in Oral Formulation Development. *Controlled Release in Oral Drug Delivery*.
- Witantri, R.G., Ruspindi, E.C.A., Saputro, D.S. 2015. Keanekaragaman pohon berpotensi obat antikanker di kawasan Kampus Ketingan Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, *Jurnal Pros Sem Nas Masy Biodiv Indo*. 477-483.
- Yun, F and Bender W. 2001. The Mechanism of Tamoxifen in Breast Cancer Prevention. *Breast Cancer Research*, 3(1); 22.
- Ziberna, L., Fornasaro, S., Cvorovic, J., Tramer, F., Passamonti, S. 2014. Chapter 37- Bioavailability of Flavonoids: The Role of Cell Membrane Transporters. *Polyphenols in Human Health and Disease*. Vol.1

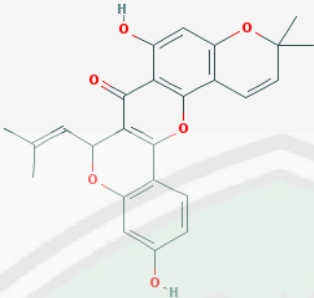
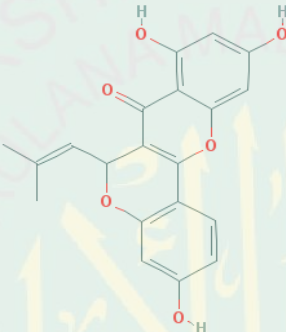
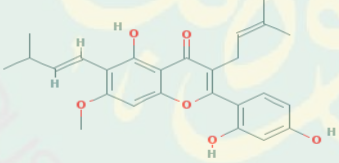
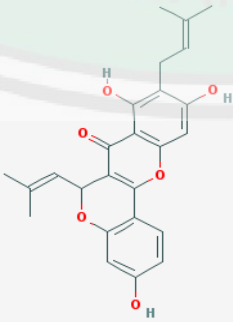
## LAMPIRAN 1. RANCANGAN PENELITIAN

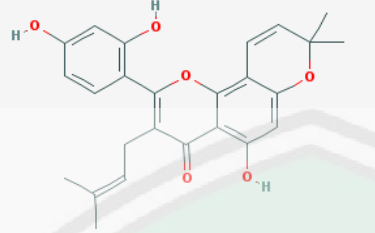
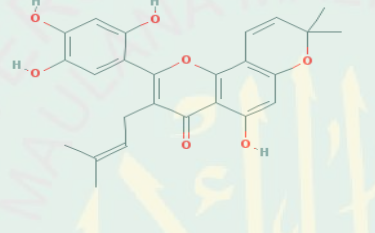
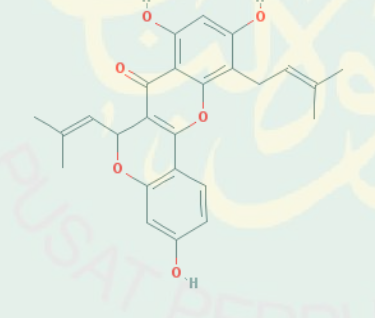
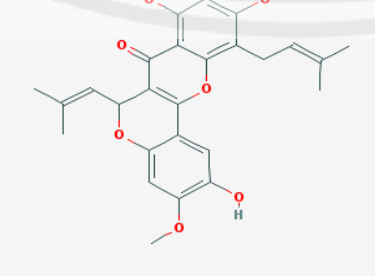




## LAMPIRAN 2. Struktur Ligan

CID Senyawa	Struktur	Smiles
2733526	 <p>Tamoxifen</p>	<chem>CCC(=C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C=C2)OCCN(C)C)C3=CC=CC=C3</chem>
5316261	 <p>Isocyclomorusin</p>	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=CC5=C(C=CC(O5)(C)C)C(=C4C2=O)O)C</chem>
11811595	 <p>Cycloaltisin 7</p>	<chem>CC(=CCCC1(C=CC2=C3C(=C(C=C2O1)O)C(=O)CC(O3)C4=CC=C(C=C4)O)C)C</chem>
5280343	 <p>Quercetin</p>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>

5481969	 <p>Cyclomorusin</p>	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=C5C=CC(OC5=CC(=C4C2=O)O)(C)C)C</chem>
10315987	 <p>Cyclocommunal</p>	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=CC(=CC(=C4C2=O)O)O)C</chem>
5458461	 <p>Artocarpin</p>	<chem>CC(C)/C=C/C1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C(=C(O2)C3=C(C=C(C=C3)O)O)CC=C(C)C)OC</chem>
5316260	 <p>isocyclomulberrin</p>	<chem>CC(=CCC1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C3=C(O2)C4=C(C=C(C=C4)O)OC3C=C(C)C)O)C</chem>

5281671	 <p style="text-align: center;">Morusin</p>	<chem>CC(=CCC1=C(OC2=C3C=CC(OC3=CC(=C2C1=O)O)(C)C)C4=C(C=C(C=C4)O)O)C</chem>
5481962	 <p style="text-align: center;">Artonin E</p>	<chem>CC(=CCC1=C(OC2=C3C=CC(OC3=CC(=C2C1=O)O)(C)C)C4=CC(=C(C=C4O)O)O)C</chem>
11742872	 <p style="text-align: center;">Cyclomulberrin</p>	<chem>CC(=CCC1=C(C=C(C2=C1OC3=C(C2=O)C(OC4=C3C=CC(=C4)O)C=C(C)C)O)O)C</chem>
44258301	 <p style="text-align: center;">Cycloaltilisn</p>	<chem>CC(=CCC1=C(C=C(C2=C1OC3=C(C2=O)C(OC4=CC(=C(C=C43)O)OC)C=C(C)C)O)O)C</chem>

**LAMPIRAN 3. Struktur Reseptor**



Struktur 3D Reseptor ER $\alpha$  yang berikatan dengan 4-Hidroksitamoxifen

## LAMPIRAN 4. Preparasi Ligan

1. Ligan yang akan digunakan diunduh dari (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

NIH U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information

PubChem OPEN CHEMISTRY DATABASE

Compound Summary for CID: 5280343

# Quercetin

STRUCTURE VENDORS DRUG INFO PHARMACOLOGY LITERATURE PATENTS BIOACTIVITIES

**PubChem CID:** 5280343

**Chemical Names:** Quercetin; 117-39-5; Sophoretin; Xanthaurine; Meletin; Quercetol More...

**Molecular Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>

**Molecular Weight:** 302.238 g/mol

**InChI Key:** REFJWTPEDVJJYV-UHFFFAOYSA-N

**Drug Information:** Therapeutic Uses Clinical Trials FDA UNII PyMOL = Td-Tk GUI

Search results for quercetin:

- quercetin
- 3-Methylquercetin
- Quercetin 3-sambubioside
- Quercetin pentaacetate
- Penta-O-ethylquercetin
- quercetin 3-O-glucuronide
- Quercetin 3-sophorotrioside
- 3,3'-Di-O-methylquercetin
- Quercetin 3-o-glucopyranoside
- Quercetin-3-O-sophoroside

2. Ligan dalam bentuk 3D disimpan dalam format SDF

Quercetin

Download Share Help

Contents

- 1 2D Structure
- 2 3D Conformer
- 3 Names and Identifiers
- 4 Chemical and Physical Properties
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Drug and Medication Information
- 8 Food Additives and Ingredients
- 9 Pharmacology and Biochemistry
- 10 Use and Manufacturing
- 11 Identification
- 12 Safety and Hazards
- 13 Toxicity
- 14 Literature
- 15 Patents

## 2 3D Conformer

Search Download Get Image

SDF	Save	Display
JSON	Save	Display
XML	Save	Display
ASN.1	Save	Display

Magnify

Show Hydrogens Show Atoms Animate

from PubChem

from PubChem

[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/pug/compound/cid/5280343/record/SDF?record\\_type=3d&response\\_type=save&response\\_baseName=Structure3D\\_CID\\_5280343](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/pug/compound/cid/5280343/record/SDF?record_type=3d&response_type=save&response_baseName=Structure3D_CID_5280343)

## LAMPIRAN 5. Preparasi Protein

1. Diunduh struktur 3D reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) yang dari Protein Data Bank (PDB) melalui <http://www.rcsb.org> dengan kode 3ERT

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn More MyPDB Login

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands Go

Advanced Search | Browse by Annotations | Search History (3) | Previous Results (10)

Structure Summary 3D View Annotations Sequence Sequence Similarity Structure Similarity Experiment Literature

Biological Assembly 1

### 3ERT

HUMAN ESTROGEN RECEPTOR ALPHA LIGAND-BINDING DOMAIN WITH 4-HYDROXYTAMOXIFEN

DOI: 10.2210/pdb/3ert/pdb Entry 3ERT supersedes 2ERT

Classification: NUCLEAR RECEPTOR

Deposited: 1999-03-30 Released: 1999-04-08

Deposition author(s): Shiau, A.K., Barstad, D., Loria, P.M., Cheng, L., Kushner, M.J., Driscoll, K.J., Kushner, M.J.

Organism: Homo sapiens

Expression System: Escherichia coli

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 1.9 Å

R-Value Free: 0.262

R-Value Work: 0.229

wwPDB Validation

Display Files Download Files

- FASTA Sequence
- PDB Format
- PDB Format (gz)
- PDBx/mmCIF Format
- PDBx/mmCIF Format (gz)
- PDBML/XML Format (gz)
- Biological Assembly (PDB format - gz) (A)

<https://files.rcsb.org/download/3ERT.pdb>

Searching 3ERT- Klik Download File- Klik PDB Format

2. Pembersihan molekul-molekul yang tidak diperlukan

The PyMOL Molecular Graphics System

File Edit Build Movie Display Setting Scene Mouse Wizard Plugin Help

Open... Open MTZ with Defaults... Save Session Save Session As... Save Molecule... Save Image As Save Movie As Log... Resume... Append... Close Log Run... Edit pymolrc Quit Reinitialize Skin

TEIN (ESTROGEN RECEPTOR ALPHA); AND-BINDING DOMAIN; NUCLEAR RECEPTOR, DRUG BINDING; ES secondary structure assignments. crystal symmetry information. entry operators. /Downloads/3ert.pdb" loaded as "3ert". /C:/Documents/3ERT2single.pdb".

3ert

Save

Which object or selection would you like to save?

3ert

Filter:

Save to...  one file  all  multiple files  object's current

Save to... Saved state... global

OK Cancel

Reset Zoom Orient Draw Ray Unpack Detect Rock Get View |<|< Stop Play |>|>| MClear Command Builder Volume Rebuild Abort

3ert

(select)

Mouse Mode 3-Button Viewing Buttons L M R Wheel e Keys Rotate Move Move Slab Shift +Box +Box Clip Move Ctrl +/= PKAt PKI MWS Tab Sele Orte Slip Mov SingleClick +/= Cent Menu DoubleClick Menu = PKAt Selection Residues State 1/ 1

Klik "S"- Select Sekuen- Remove- Pilih file – Save molekul

## LAMPIRAN 6. UJi HIA (*Human Intestinal Absorption*)

1. Dibuka Software Pre ADMET online melalui <http://preadmet.bmdrc.org/> dan kemudian diklik ADME Prediction

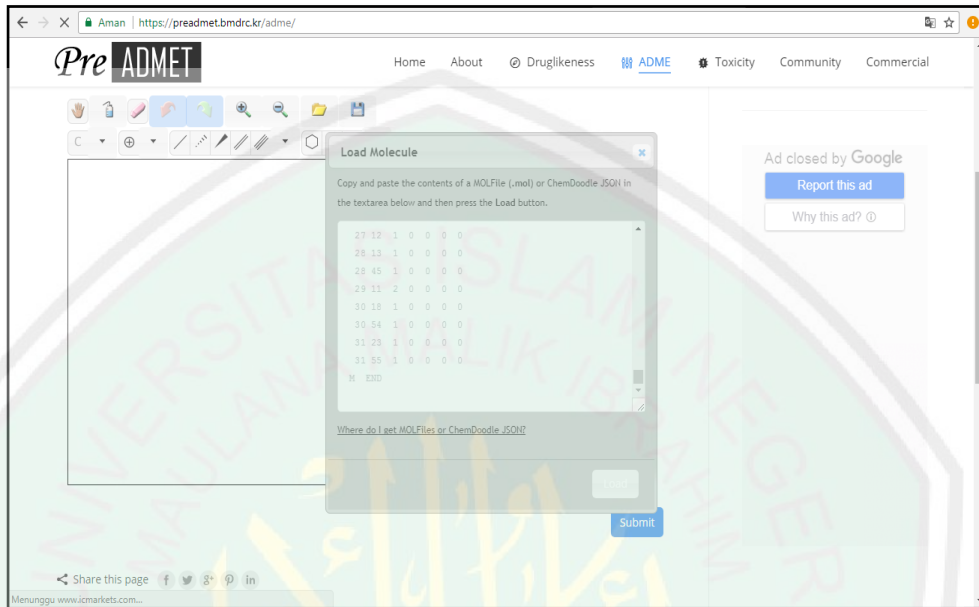
The screenshot shows the PreADMET website homepage. The browser address bar displays "https://preadmet.bmdrc.kr". The website header includes navigation links: MDL mol and sdf file, Molecular descriptors, Druglikeness, ADME Prediction, Toxicity prediction, Log In, and Register. The main content area features a "Welcome to the PreADMET" message, a brief description of the application, and three main service categories: Drug-Likeness Prediction (Lipinski rule, lead-like rule, Drug DB like rule), ADME Prediction (caco-2, MDCK, BBB, HIA, plasma protein binding and skin permeability data), and Toxicity Prediction (Ames test and rodent carcinogenicity assay). A "Lastest News" section on the right lists several updates, including G-SFED and Human Nephrotoxicity models, PreADMET Ver 2.1, and new releases of the software.

2. Dickey MOLfile ligan dari notepad

The screenshot shows a Notepad window displaying a MOLfile. The window title is "3201071 - Chemistry". The text content is a standard MOLfile format, starting with "3D" and followed by a grid of numerical data representing atomic coordinates and charges. The data is organized into columns for x, y, z coordinates and charges for various atoms (C, O, N, H).

Atom ID	x	y	z	Charge	Atom Type
55	3.8	0	0	0	C
10	4.446	2.2418	0.0000	0	C
8	6.605	1.1933	0.0000	0	C
7	7.945	0.6933	0.0000	0	C
9	5.266	0.6933	0.0000	0	C
7	7.945	-0.3067	0.0000	0	C
9	5.266	2.7636	0.0000	0	C
8	6.445	2.2348	0.0000	0	C
5	9.945	-0.3275	0.0000	0	C
10	9.479	3.1039	0.0000	0	C
11	4.446	2.2379	0.0000	0	C
6	9.006	-0.8413	0.0000	0	C
3	9.945	0.7142	0.0000	0	C
8	6.605	-0.8067	0.0000	0	C
9	5.266	-0.3067	0.0000	0	C
5	13.04	-0.8308	0.0000	0	C
5	13.04	1.2175	0.0000	0	C
5	13.43	-1.8308	0.0000	0	C
5	13.43	2.2175	0.0000	0	C
4	2.625	0.7208	0.0000	0	C
4	2.702	-2.3341	0.0000	0	C
4	2.702	2.7208	0.0000	0	C
3	3.984	1.2242	0.0000	0	C
3	4.022	2.2242	0.0000	0	C
4	2.740	-3.3341	0.0000	0	C
3	4.022	-1.8375	0.0000	0	C
10	4.366	1.2002	0.0000	0	O
6	9.006	1.2280	0.0000	0	O
8	6.605	-1.8067	0.0000	0	O
6	9.945	-1.8413	0.0000	0	O
6	0.022	2.7141	0.0000	0	O
2	5.381	2.7275	0.0000	0	O
9	5.401	3.3366	0.0000	H	
8	1.040	-2.3386	0.0000	H	
11	4.422	1.6179	0.0000	H	
12	0.645	2.2335	0.0000	H	
11	4.470	2.8579	0.0000	H	
11	4.837	2.7938	0.0000	H	
11	2.800	3.6516	0.0000	H	
10	4.122	3.4179	0.0000	H	
10	0.635	-0.6167	0.0000	H	
4	9.945	-0.2490	0.0000	H	
4	5.202	-0.9498	0.0000	H	
5	6.724	-2.1387	0.0000	H	
4	2.601	0.1008	0.0000	H	
9	1.975	-2.1167	0.0000	H	
4	2.726	3.3408	0.0000	H	
2	8.602	0.9162	0.0000	H	
3	6.940	-3.3365	0.0000	H	
4	2.764	-3.9541	0.0000	H	
4	8.940	-3.3317	0.0000	H	

3. Dimasukkan MOLfile yang telah dicopy ke Load Molecule pada software dan di running



Klik Folder file – PASTE Mol file pada Load Molecule – Ok- Submit

4. Hasil Prediksi HIA menggunakan software PreADMET

Buffer_solubility_mg_L	2.67796
Caco2	47.7399
CYP_2C19_inhibition	Non
CYP_2C9_inhibition	Inhibitor
CYP_2D6_inhibition	Non
CYP_2D6_substrate	Substrate
CYP_3A4_inhibition	Non
CYP_3A4_substrate	Substrate
HIA	97.201143
MDCK	60.4346
Pgp_inhibition	Inhibitor
Plasma_Protein_Binding	99.512601
Pure_water_solubility_mg_L	3.92559
Skin_Permability	-1.65319
...	...



## LAMPIRAN 7. Uji Lipinski Role of Five

1. Masuk ke website (<http://www.scfbio-iitd-res-in/software/drugdesign/lipinski.jsp>)

2. Memasukkan senyawa 3D dengan format .pdb kemudian dipilih submit

Klik Browse – Input senyawa Ligan

### 3. Hasil Uji Role of Five

Step 2: Input Drug File

Input PDB file  quercetin.pdb

---

**Step 2 : Input pH Value**

pH Value  [Value ranges from 0.0 to 14.0]

---

Step 3: Click on 'Submit' to submit your job

Result

```
mass: 302.000000
hydrogen bond donor: 5
hydrogen bond acceptors: 7
LOGP: 2.010900
Molar Refractivity: 74.050476
```

---

How to Use the Tool

OPTION 1:-

- The input File should be in the following formats[\*.pdb, \*.mol, \*.mol2, \*.xyz, \*.sdf, \*.smi]
- The input file name should not contain whitespace(s).
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.
- If the results were not showing, please recheck you input file format and submit it again.

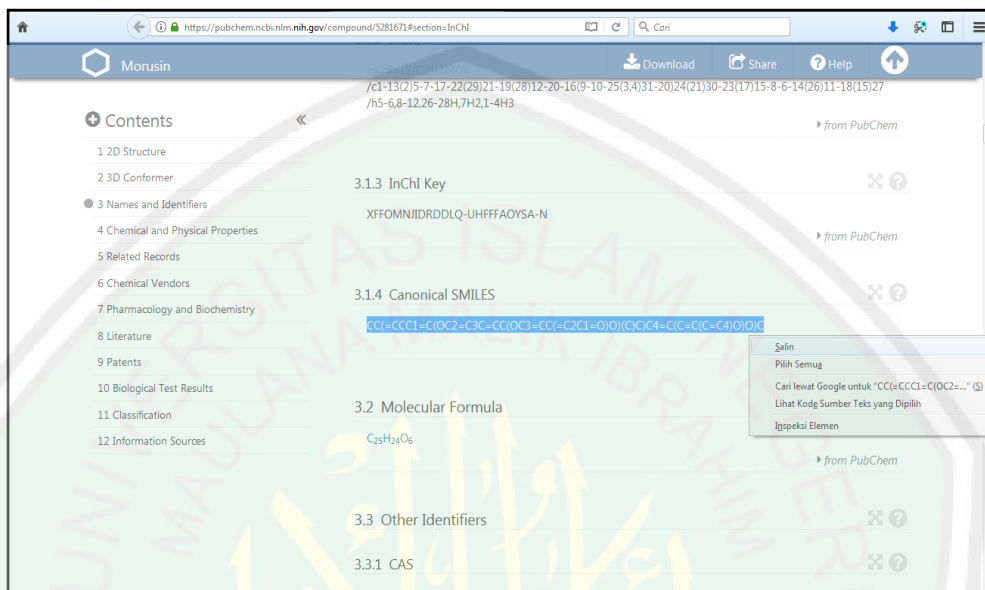
OPTION 2:-

- To draw a chemical structure [Click Here](#).
- Follow the instructions given.
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.

For Feedback/Queries/Reportings bugs/Suggestions mail us at : abhilash@scbio-iitd.res.in

## LAMPIRAN 8. UJI PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*)

### 1. Copy SMILE Ligan dari Puchem



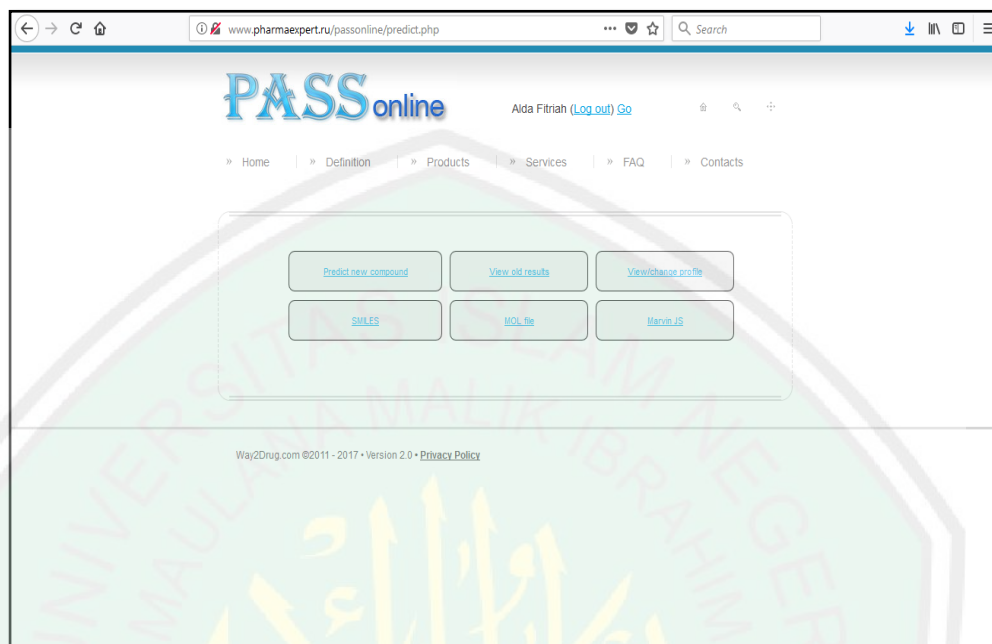
The screenshot shows the PubChem entry for Morusin. The SMILES string is highlighted in blue and copied into a context menu. The SMILES string is: CC(=CCCC1=C(OC2=C3C=CC(OC3=CC(=C2C1=O)O)OC4=C(C=C4)O)O

2. Membuka website <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> dan kemudian klik 'Go for prediction'

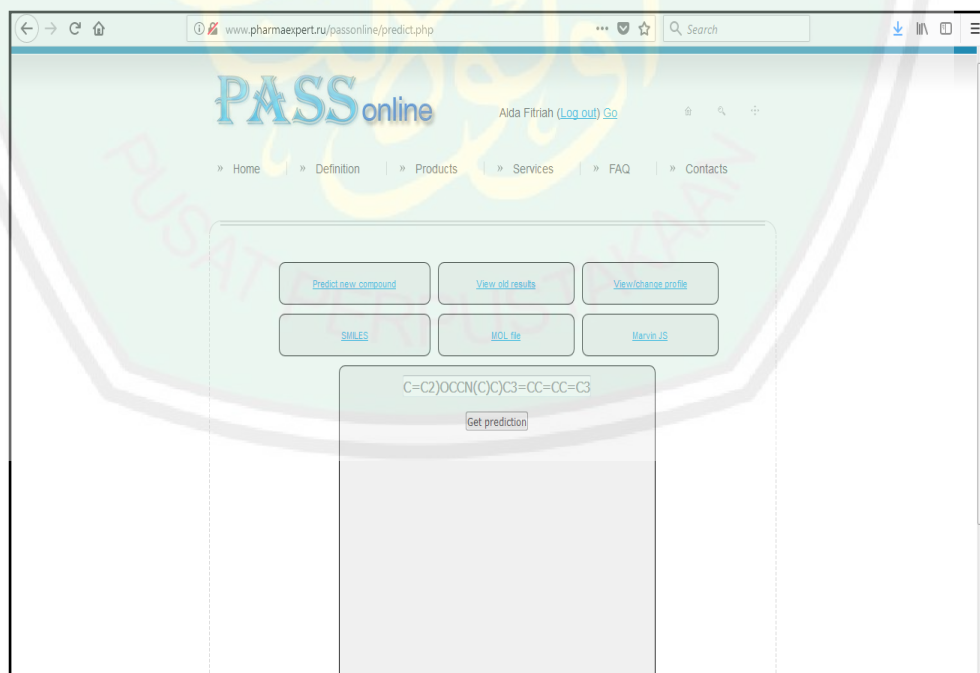


The screenshot shows the Way2Drug PASS online website. The main heading is "PASS online" with the tagline "Better solutions for your research and development". Below the heading, it says "It is easy to use" and there is a "GO for prediction" button. The website also features a "Get more information about biological potential of your compounds" section and a "News" section.

3. Pilih “Predict new compound” dan klik “SMILES”



4. Masukkan file SMILES yang sudah diunduh dari pubchem



## 5. Hasil Prediksi aktivitas Anti Neoplastik (*Breast Cancer*)

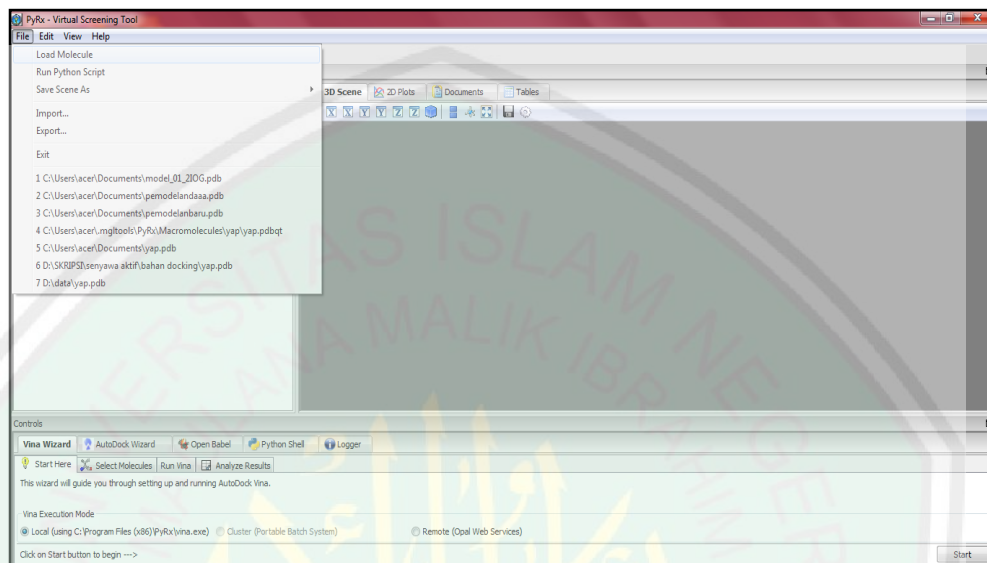
Chemical Structure: C=C2)OCCN(C)C)C3=CC=CC=C3

Get prediction

0.828	0.004	Antiestrogenic
0.821	0.004	Antineoplastic (breast cancer)
0.814	0.006	CYP2C9 substrate
0.815	0.013	CYP3A4 substrate
0.807	0.009	CYP2C substrate
0.795	0.005	CYP3A2 substrate
0.787	0.003	Estrogen antagonist
0.797	0.015	CYP3A substrate
0.782	0.002	Peroxidase substrate
0.786	0.016	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0.773	0.005	Bone diseases treatment

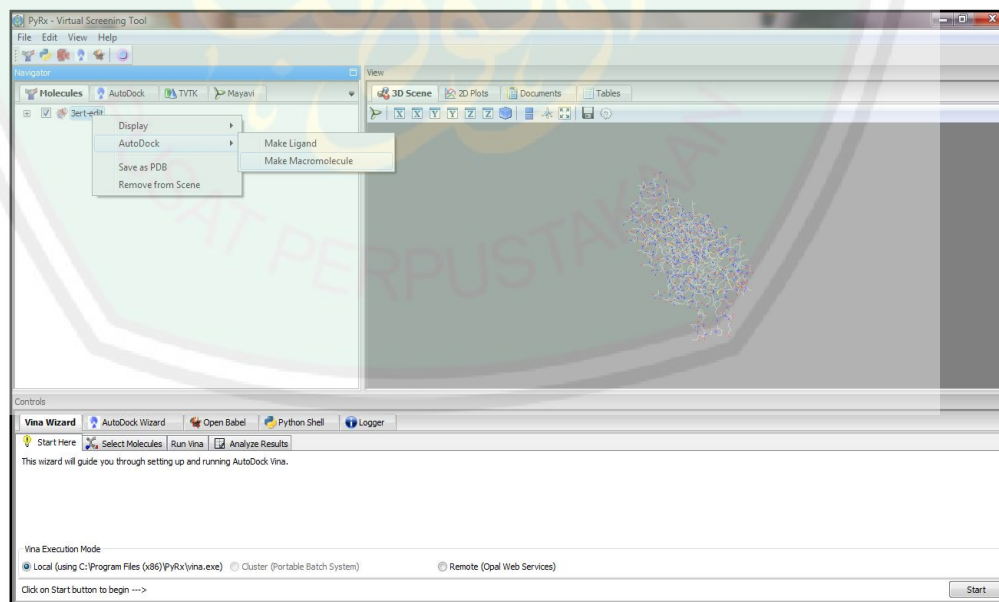
## LAMPIRAN 9. Penambatan Molekul (*Molecular docking*)

### 1. Memasukkan reseptor yang telah dipreparasi sebelumnya ke Software Pyrx



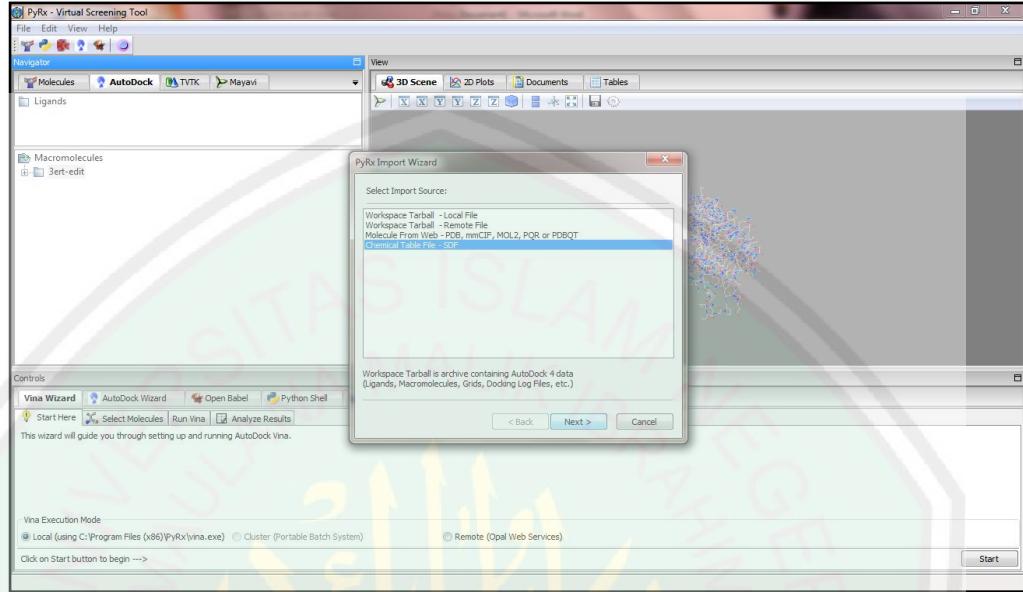
Buka software Pyrx – File – Load molecule

### 2. Preparasi molekul menjadi format .pdbqt



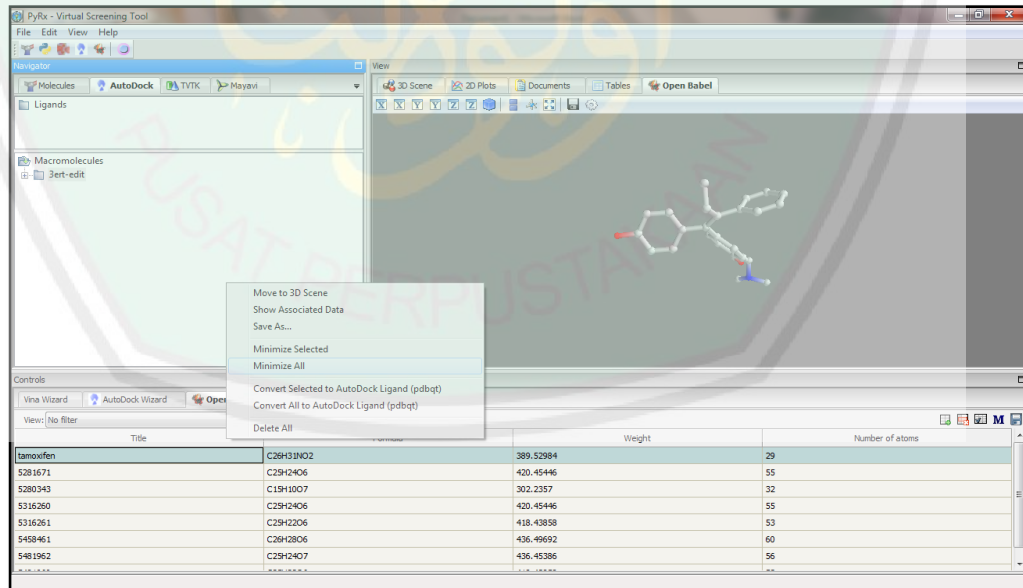
File – Autodock – Make macromolecule

### 3. Memasukkan ligan



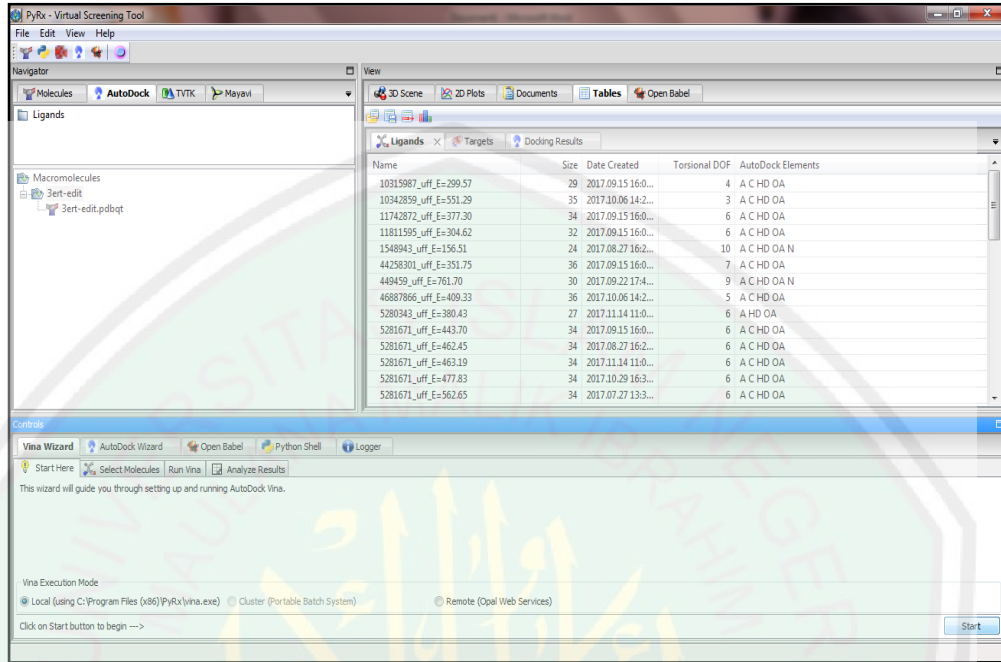
File – Import – Chemical table SDF – Open

### 4. Preparasi ligan menjadi format .pdbqt



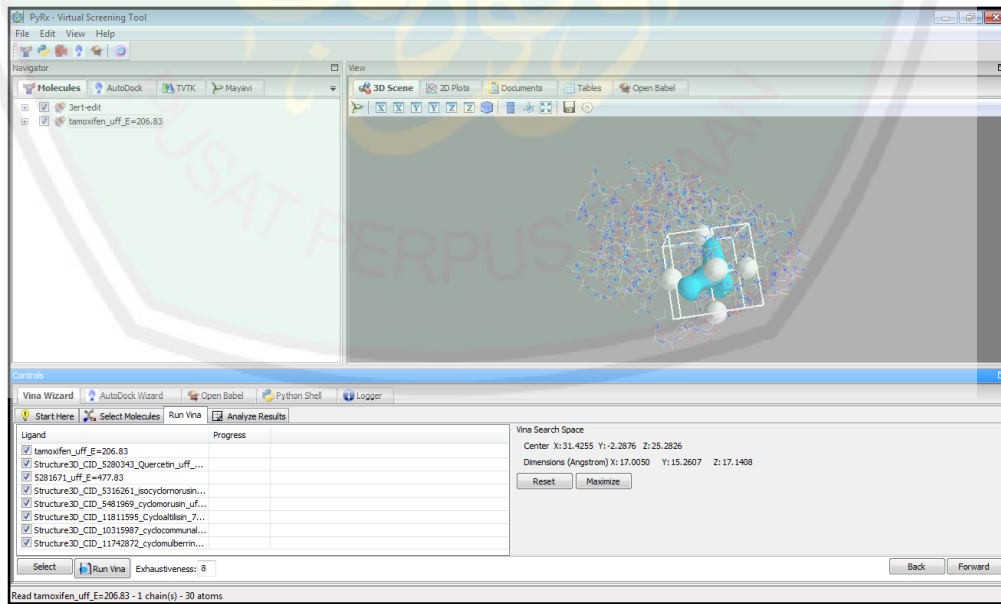
Klik kanan nama ligan pada open bable – Minimize all – Klik kanan nama ligan – Convert all to pdbqt

## 5. Docking menggunakan autodock vina



Vina wizard – start – pilih molekul dan ligan yang akan di docking – forward

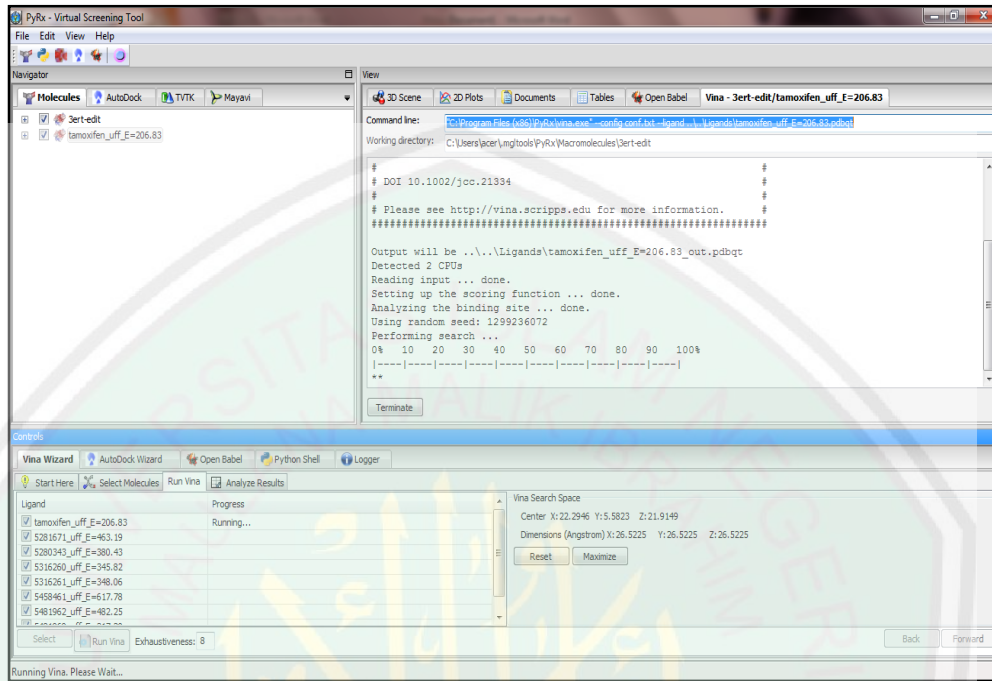
## 6. Mengatur grid box pada sisi aktif reseptor



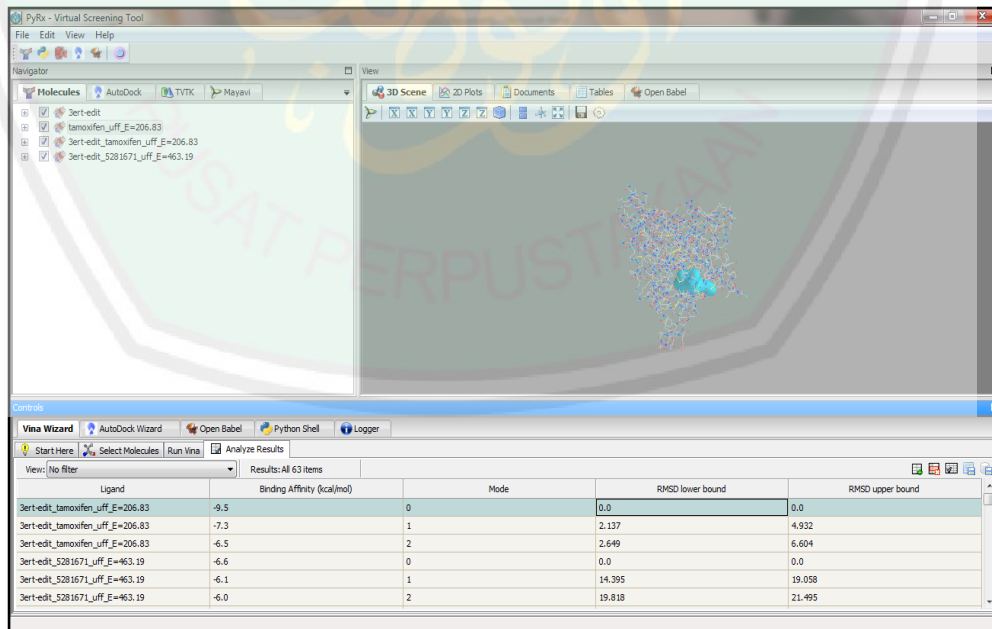
Diletakkan grid box pada tamoxifen



## 7. Running autodock vina

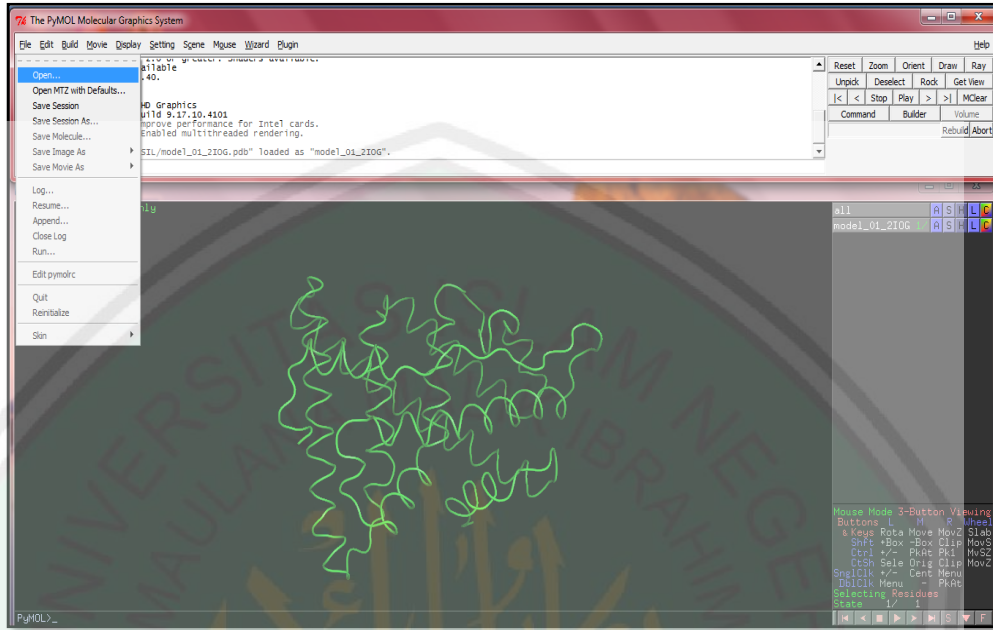


## 8. Hasil docking disimpan dalam format .pdbqt



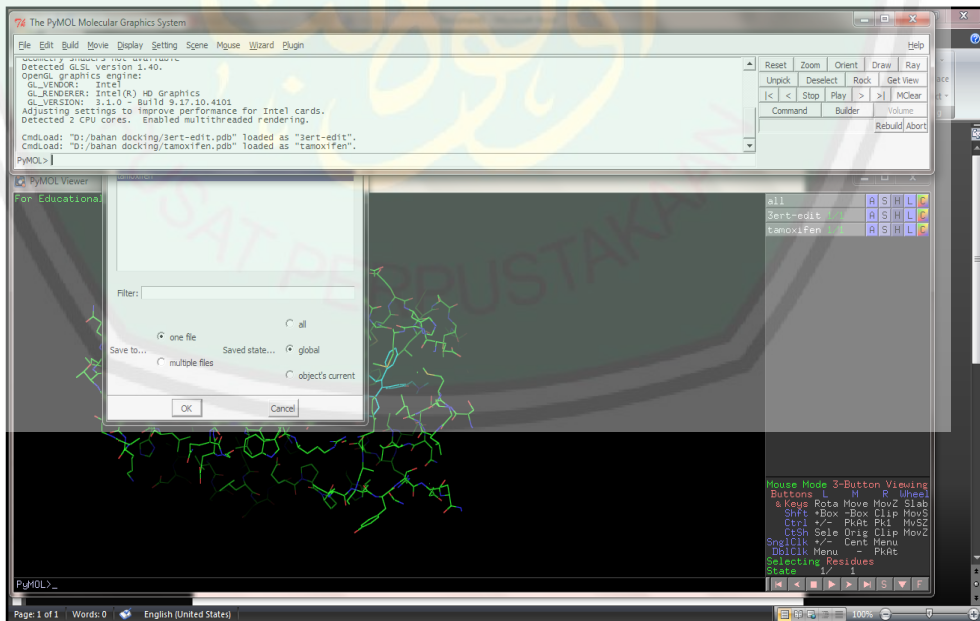
Klik salah satu ligan (pilih paling rendah) – save as PDB

## 9. Membuat kompleks ligan-reseptor dengan aplikasi pymol



Buka file reseptor – buka file ligan hasil docking

## 10. Simpan molekul dalam satu file .pdb



File – save molecule – pilih nama reseptor dan ligan – pilih save to one file – Ok

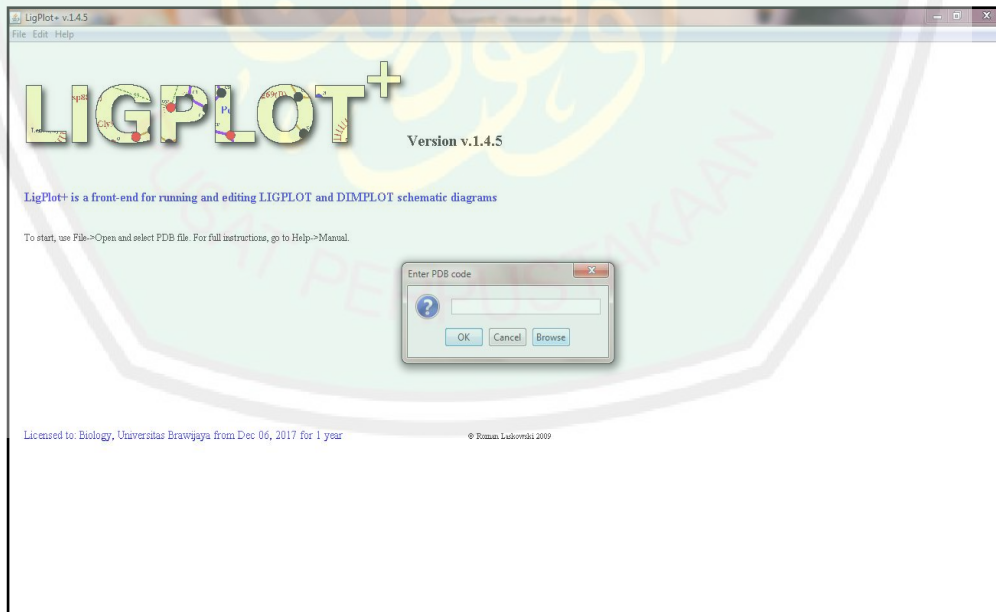
## LAMPIRAN 10. Visualisasi 2D dan 3D hasil *docking*

1. Dibuka aplikasi Ligplot dan dimasukkan molekul yang akan divisualisasi



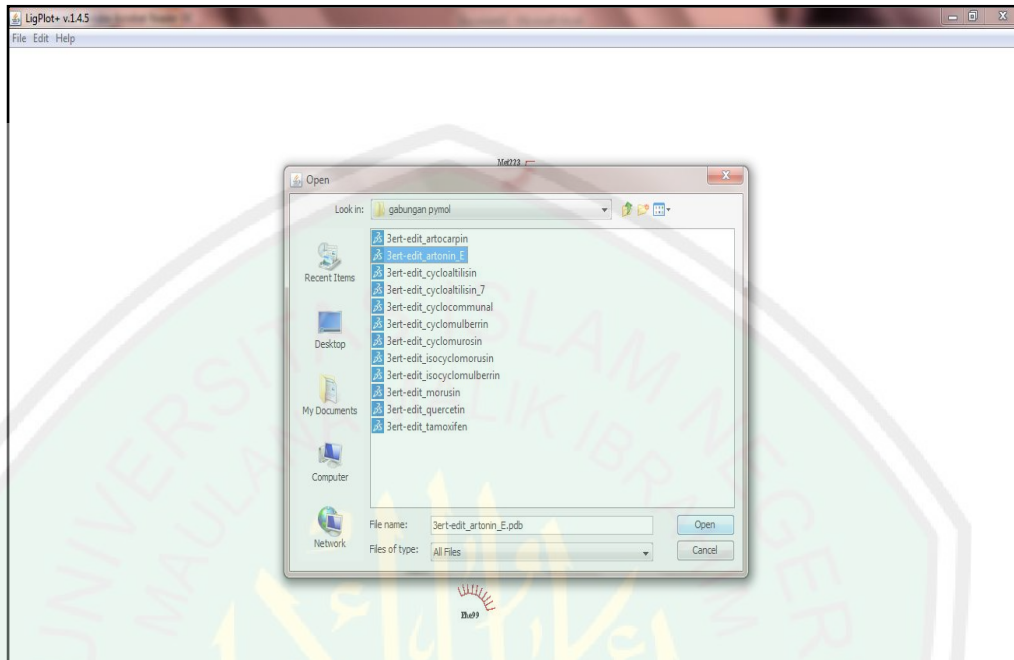
Klik file- klik Open- PDB file

2. Analisis interaksi ligan 2D



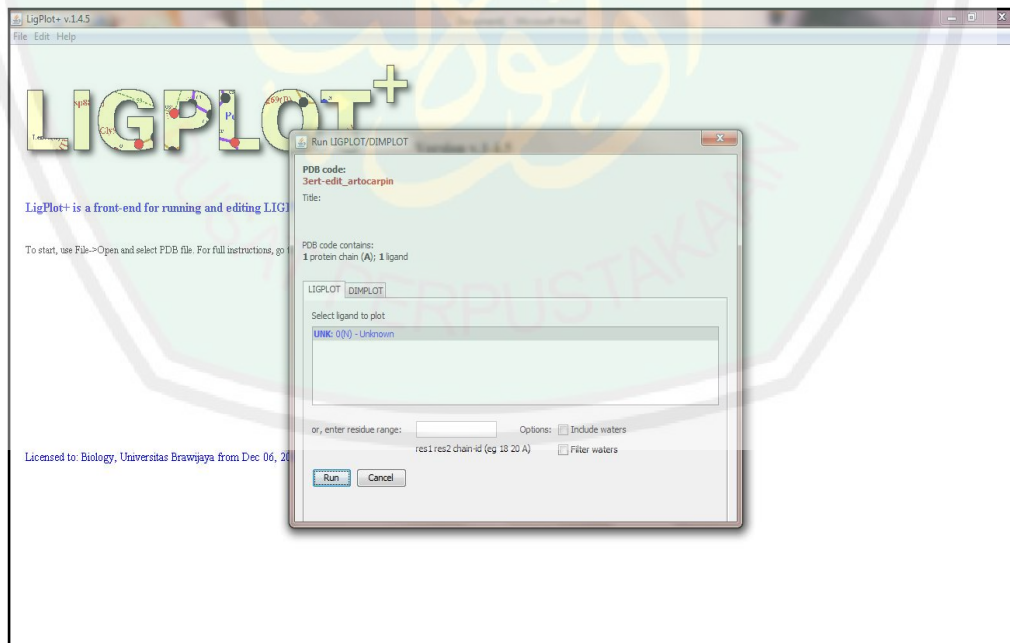
Klik Browse

3. Memasukkan file ligan dalam bentuk format pdb\*



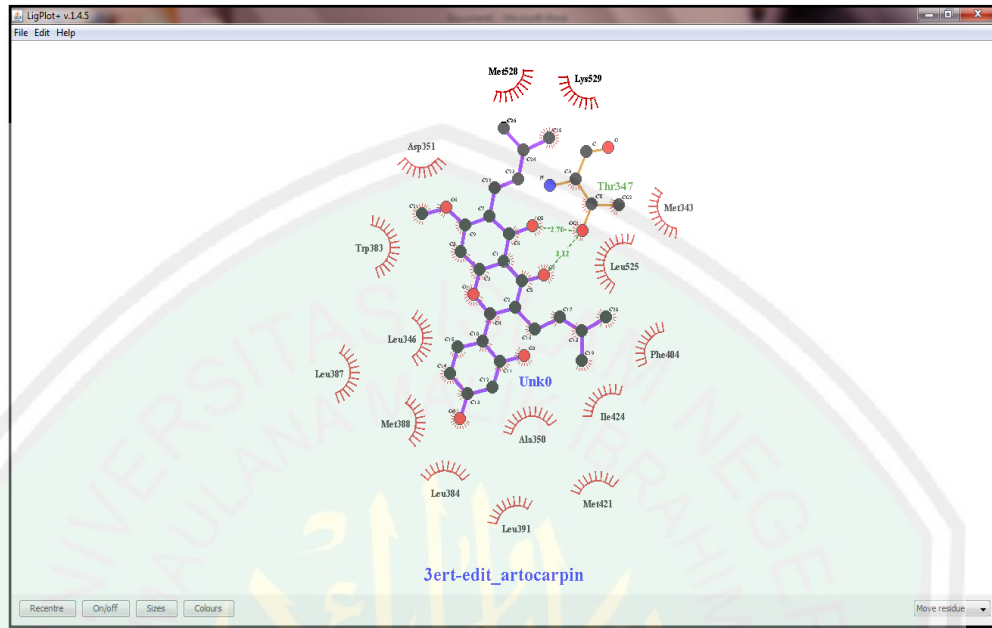
Klik Ligan – Open

4. Data di running

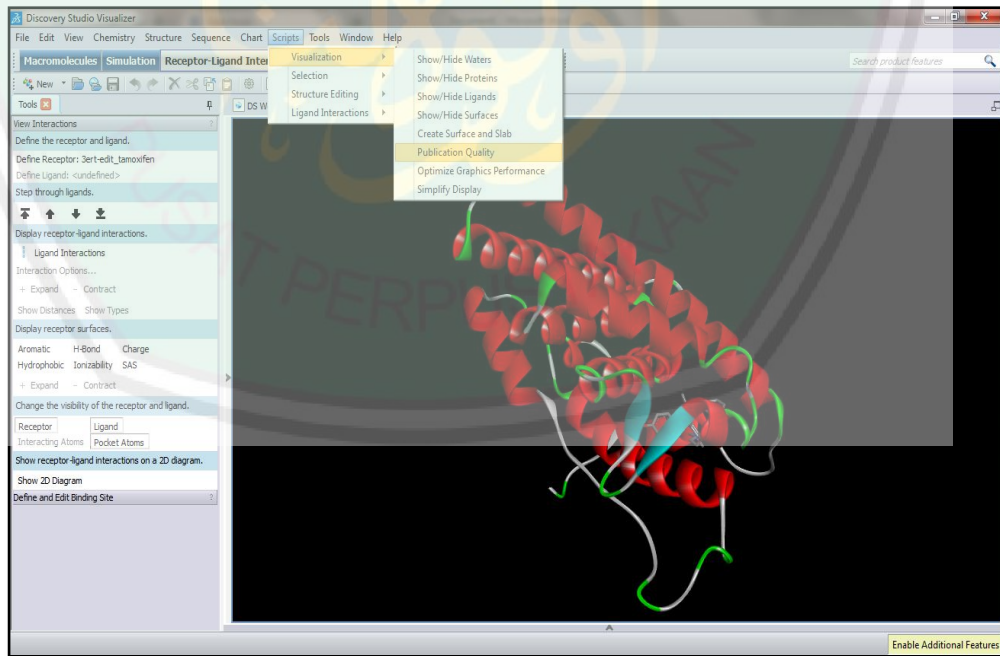


Klik Run

5. Hasil Visualisasi 2D menggunakan Ligplot

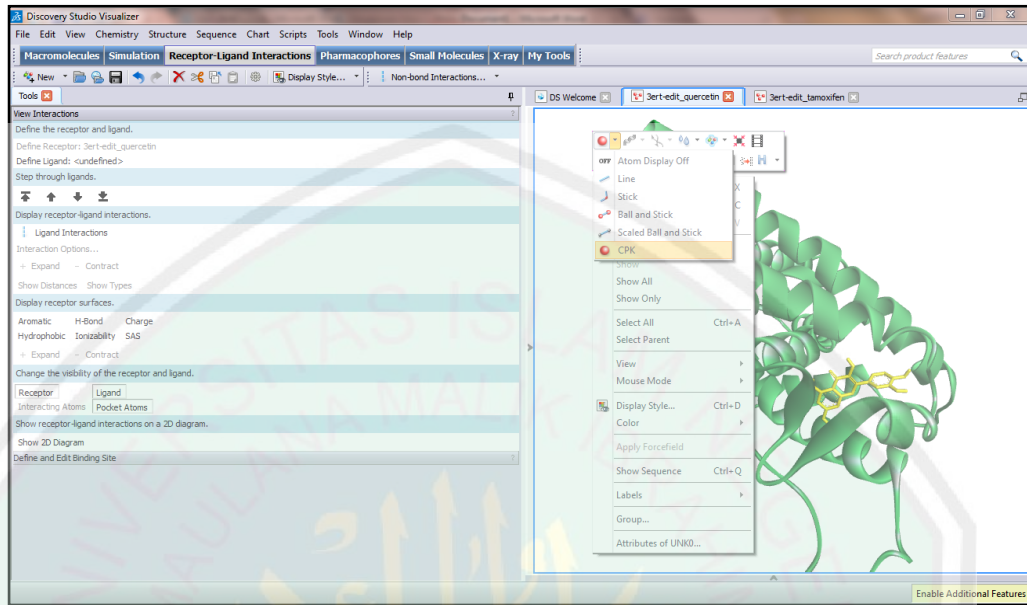


6. Analisis interaksi Ligan 3D dengan mengubah kualitas background



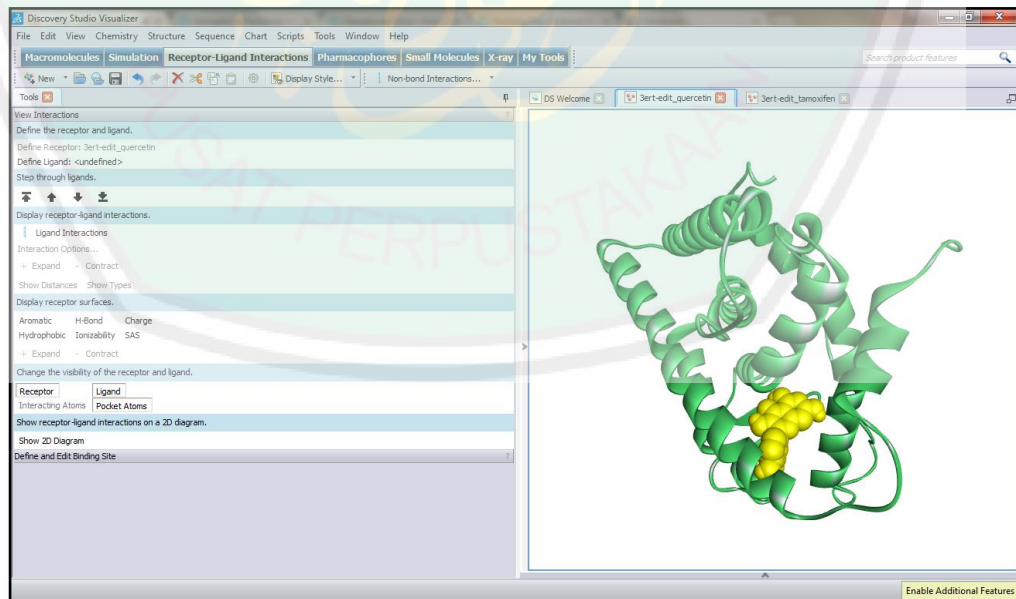
Klik scripts – Visualization – Publication Quality

## 7. Mengubah tampilan model struktur 3D



Klik kanan – klik CPK

## 8. Hasil Visualisasi 3D interaksi Ligan– Reseptor



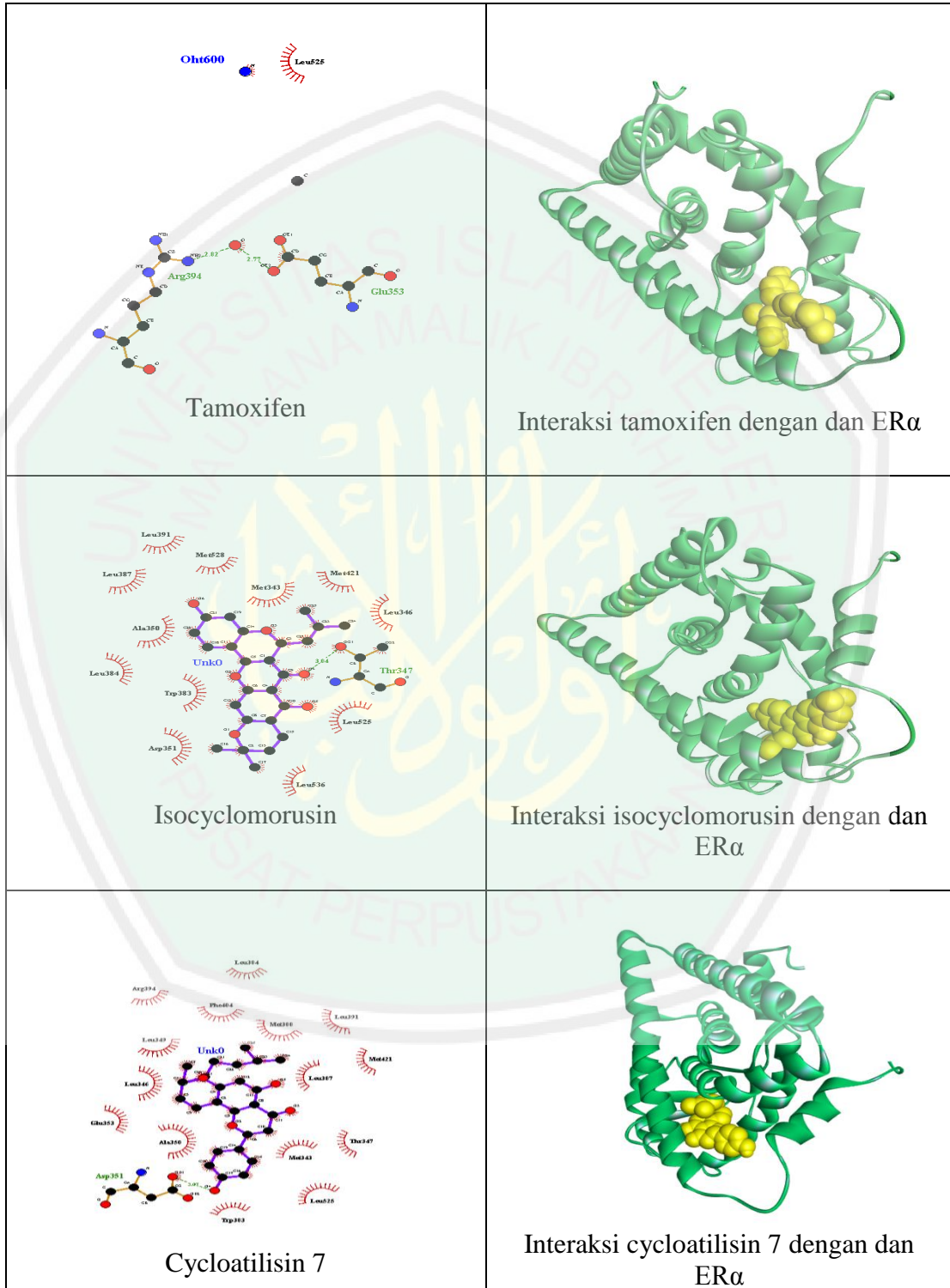
LAMPIRAN 11. Data Nilai *Binding Affinity* Ligan – Reseptor

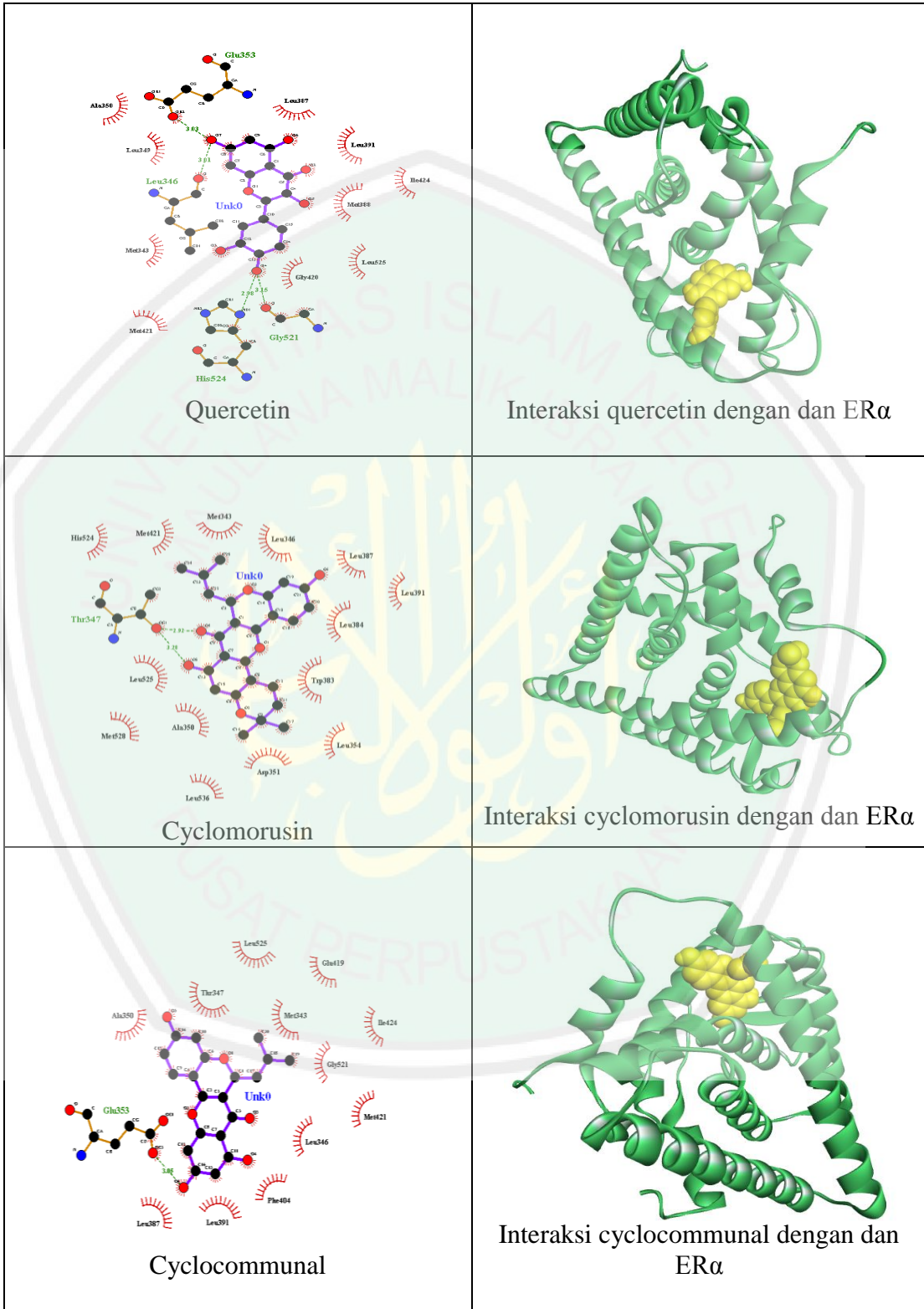
No	Senyawa	Model	rsmdu/b	rmsd/Ib	<i>Binding affinity</i> (kcal/mol)
1.	Tamoxifen	Model 1	0	0	-9,5
		Model 2	1,94	1,461	-9,4
		Model 3	5,232	1,95	-8,4
		Model 4	5,132	2,071	-7,7
2.	Isocyclomorusin	Model 1	0	0	-8,4
		Model 2	0,761	0,606	-8,3
		Model 3	8,724	1,905	-7,1
		Model 4	8,669	1,896	-6,6
		Model 5	4,238	1,715	-6,6
		Model 6	7,884	1,643	-5,9
		Model 7	8,588	1,942	-5,8
		Model 8	1,863	1,41	-5,5
3.	Cycloaltisin 7	Model 1	0	0	-8,2
		Model 2	7,413	3,957	-6,0
		Model 3	8,013	1,975	-5,4
		Model 4	2,249	1,566	-5,3
4.	Quercetin	Model 1	0	0	-7,9
		Model 2	4,418	3,535	-7,8
		Model 3	4,418	3,907	-7,2
		Model 4	4,535	1,22	-6,8
		Model 5	2,869	4,28	-6,6
		Model 6	6,629	4,199	-6,4
		Model 7	9,567	7,235	-6,4
		Model 8	8,014	6,221	-6,3
5.	Cyclomorusin	Model 1	0	0	-7,8
		Model 2	7,125	1,595	-5,9
		Model 3	4,73	1,827	-5,7
		Model 4	1,196	1,077	-5,1
6.	Cyclocommunal	Model 1	0	0	-7,6
		Model 2	4,752	1,667	-7,3
		Model 3	5,244	1,767	-6,2
		Model 4	4,719	1,797	-5,3
		Model 5	6,582	1,827	-5,1

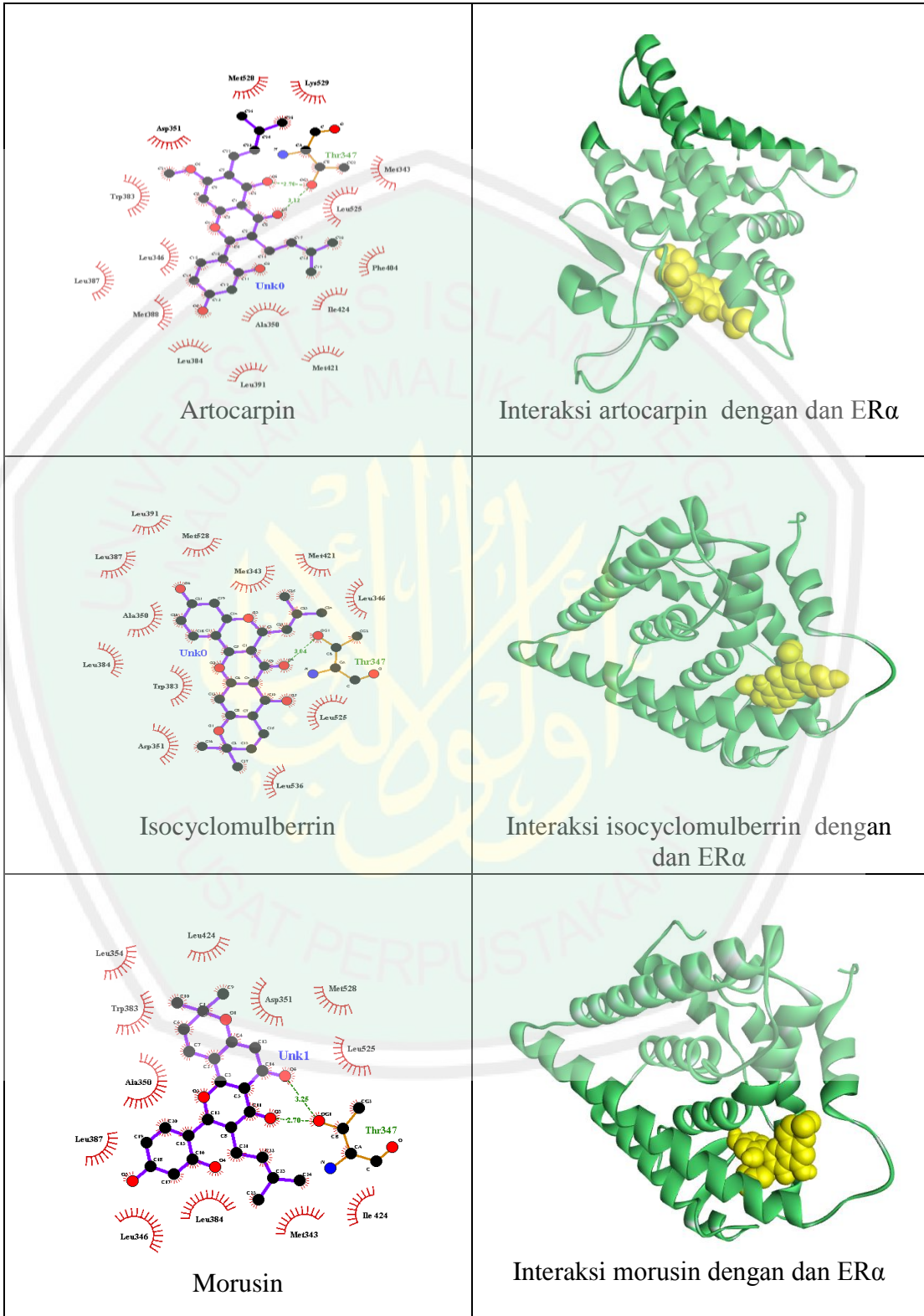
7.	Artocarpin	Model 1	0	0	-7,2
		Model 2	4,322	2,214	-6,2
		Model 3	1,555	1,103	-5,8
		Model 4	8,428	1,705	-4,6
		Model 5	1,878	1,533	-4,5
		Model 6	8,559	1,854	-4,4
8.	Isocyclomulberrin	Model 1	0	0	-6,6
		Model 2	4,668	1,971	-6,2
		Model 3	3,996	1,485	-4,8
9.	Morusin	Model 1	0	0	-6,5
		Model 2	7,352	2,435	-5,1
		Model 3	7,116	1,669	-4,0
		Model 4	8,244	1,827	-3,5
10.	Artonin E	Model 1	0	0	-5,5
		Model 2	8,144	2,462	-4,4
		Model 3	8,098	2,172	-4,3
		Model 4	1,486	0,725	-4,0
		Model 5	1,893	1,452	-3,7
		Model 6	7,279	1,759	-3,3
		Model 7	8,226	4,09	-2,8
11.	Cyclomulberrin	Model 1	0	0	-4,8
		Model 2	5,413	2,798	-4,3
		Model 3	5,167	1,823	-3,9
12.	Cycloaltilisn	Model 1	0	0	-3,9
		Model 2	5,543	1,849	-1,9
		Model 3	6,211	2,238	-1,1

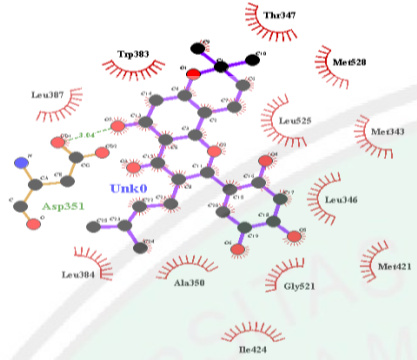
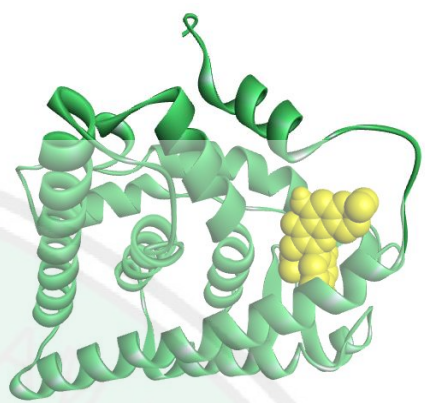
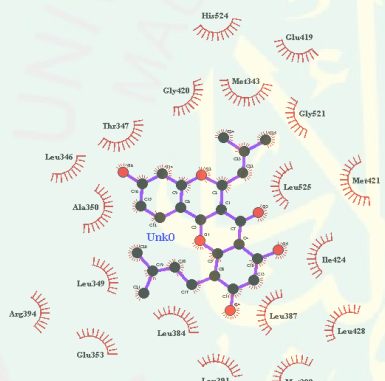
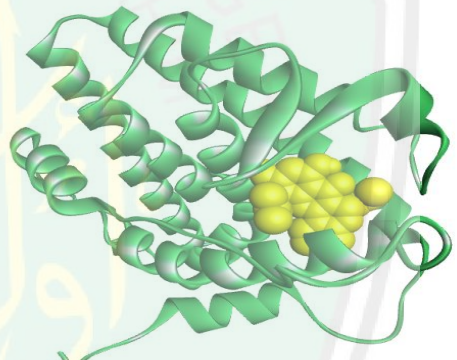
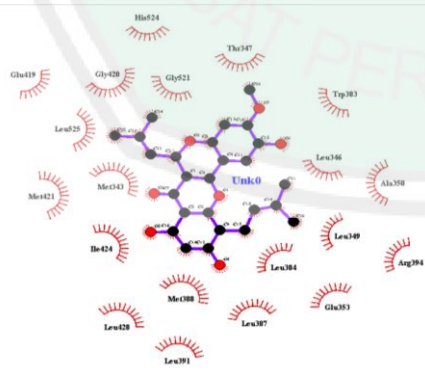
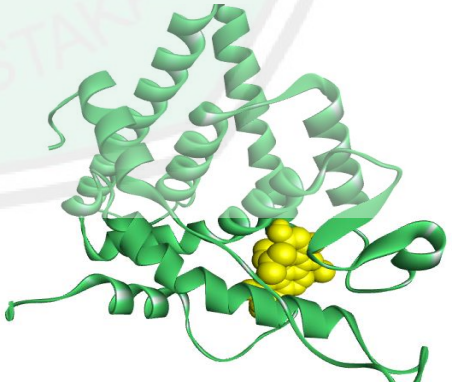


LAMPIRAN 12 .Data Hasil Visualisasi *Docking*







 <p style="text-align: center;"><b>Artonin E</b></p>	 <p style="text-align: center;">Interaksi artonin E dengan dan ER<math>\alpha</math></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Cyclomulberrin</b></p>	 <p style="text-align: center;">Interaksi cyclomulberrin dengan dan ER<math>\alpha</math></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Cycloaltilisins</b></p>	 <p style="text-align: center;">Interaksi cycloaltilisins dengan dan ER<math>\alpha</math></p>



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayam No. 50 Malang (5144) Telp. (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

**BUKTI KONSULTASI  
SEMINAR PROPOSAL SKRIPSI**

Nama : AIDA FITRIAH  
NIM : 13620126  
Program Studi : SI Biologi  
Semester : Ganjil/ Genap TA. .... 2013.....  
Pembimbing : Khoifab Holi, M.Ni  
Judul Skripsi : Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Suku (Anacardiaceae) Terhadap sel T43D Secara In Vitro Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara.....

No	Tanggal	Urain Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	20 Agustus 2016	Pengajuan judul skripsi	
2	12 Oktober 2016	konsultasi BAB I	
3	17 November 2016	konsultasi BAB I	
4	16 Januari 2017	konsultasi BAB I	
5	15 Feb 2017	konsultasi BAB II	
6	17 Maret 2017	konsultasi BAB II	
7	14 April 2017	konsultasi BAB II	
8	13 Agustus 2017	konsultasi BAB II	
9	18 September 2017	konsultasi BAB II	
10	18 Oktober 2017	konsultasi BAB IV	
11	15 Maret 2017	konsultasi Integrasi	
12	12 Agustus 2017	konsultasi Integrasi	
13	23 November 2017	konsultasi Integrasi	
14	30 November 2017	konsultasi Integrasi	

Pembimbing Skripsi,

Khoifab Holi, M.Ni  
NIP. 19751106 200912 2 002

Malang, Oktober... 2017

Ketua Jurusan,

ROMAIDI, M. Si., D. Sc  
NIP. 19810201 200901 1 019



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI  
Jl. Gajeyan No. 50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341)  
358977 Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email:  
[biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

### KARTU KONSULTASI AGAMA

Nama : Aida Fitriah  
NIM : 13620126  
Program Studi : SI Biologi  
Semester : Ganjil/ Genap TA  
Pembimbing : Umayyatus Syarifah, M.A  
Judul Skripsi : Analisis Interaksi Senyawa Flavonoid Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER $\alpha$ ) Secara *In Silico* Sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	10-10-2017	Konsultasi integrasi BAB I	1
2	15-10-2017	Konsultasi integrasi BAB II	2
3	03-12-2017	Konsultasi integrasi BAB IV	3
4	12-12-2017	Revisi Integrasi BAB IV	4
5	18-12-2017	ACC Skripsi	5

Pembimbing Skripsi,

Malang, 05 Januari 2018  
Ketua Jurusan,

Umayyatus Syarifah, M.A  
NIP. 19820925 200901 2 005



Romaidi, M. Si., D. Sc  
NIP. 19810201200901 1 019