

Analisis *Molecular Docking* Fitokimia Famili *Liliaceae* terhadap Reseptor

Estrogen α pada Kanker Payudara Dibandingkan Genistein

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



BRYAN PANDU PERMANA

G0011055

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SEBELAS MARET

Surakarta

*com*2014 user

PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul: Analisis *Molecular Docking* Fitokimia Famili *Liliaceae* terhadap Reseptor Estrogen α pada Kanker Payudara Dibandingkan Genistein

Bryan Pandu Permana, NIM: G0011055, Tahun: 2014

Telah disetujui untuk diuji di hadapan **Tim Ujian Skripsi** Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Pada Hari Jumat, Tanggal 5 Desember 2014

Pembimbing Utama

Penguji Utama

Riza Noviarta Pesik, dr.,M.Kes.

Dono Indarto, dr.,M.Biotech.St.,Ph.D.

NIP. 19651117 199702 2 001

NIP. 19670104 199601 1 001

Pembimbing Pendamping

Penguji Pendamping

Fikar Arsyad Hakim, dr.

dr. Ratna Kusumawati, M.Biomed.

NIP. 19841108 200912 1 005

NIP. 19810401 200501 2 001

Tim Skripsi

Mutmainah, dr.,M.Kes.

NIP. 19660702 199802 2 001

commit to user

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 25 November 2014

Bryan Pandu Permana
NIM G0011055

ABSTRAK

Bryan Pandu Permana, G0011055, 2014. Analisis *Molecular Docking* Fitokimia Famili *Liliaceae* terhadap Reseptor Estrogen α pada Kanker Payudara Dibandingkan dengan Genistein. Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Latar Belakang: Kanker payudara menempati peringkat kedua dalam insidensi kanker di dunia dengan 1,7 juta wanita terdiagnosis pada tahun 2012. Interaksi estrogen dan reseptor estrogen α berperan penting dalam progresivitas dan resistensi kanker payudara terhadap kemoterapi. Genistein merupakan contoh fitoestrogen yang termasuk *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) yang dapat menghambat aktivasi reseptor estrogen α (ER α) pada kanker payudara. Fitokimia lain diharapkan memiliki potensi lebih baik dibandingkan genistein. Beberapa fitokimia famili *Liliaceae* telah diteliti memiliki aktivitas antikanker namun masih belum diketahui potensinya dalam menghambat ER α . Penelitian ini menganalisis interaksi fitokimia famili *Liliaceae* terhadap ER α dengan teknik *Molecular Docking*.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian observasional bioinformatika untuk menganalisis interaksi fitokimia dengan ER α . Analisis *Molecular Docking* dilakukan dengan program PLANTS 1.1 dibantu dengan program preparasi MarvinSketch 5.2 dan YASARA 10.1. Visualisasi hasil analisis *Molecular Docking* dilakukan dengan PyMOL 1.3.

Hasil Penelitian: Enam senyawa yang memiliki skor *docking* lebih rendah dibandingkan genistein (-79,21) adalah spiraeoside (-84,80), stigmasterol (-84,28), cyanin (-83,79), β -sitosterol (-82,81), progesteron (-82,68), dan idaein (-82,22). Spiraeoside, cyanin, dan idaein memiliki satu atau lebih ikatan hidrogen terhadap ER α pada visualisasi. Keenam senyawa berikatan dengan ER α pada empat asam amino yang sama dengan genistein, yaitu Trp³⁸³, Leu⁵²⁵, Met⁵²⁸, dan Cys⁵³⁰.

Simpulan Penelitian: Analisis *Molecular Docking* fitokimia famili *Liliaceae* menemukan enam fitokimia yang berikatan lebih kuat terhadap ER α dibandingkan genistein dengan tiga senyawa memiliki ikatan hidrogen dan struktur kimia yang mirip dengan genistein.

Kata kunci: fitokimia famili *Liliaceae*, genistein, kanker payudara, *Molecular Docking*, reseptor estrogen α .



ABSTRACT

Bryan Pandu Permana, G0011055, 2014. Molecular Docking Analysis of Liliaceae Family Phytochemical to Estrogen Receptor α on Breast Cancer Compared to Genistein. Mini Thesis. Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

Background. Breast cancer is the second highest cancer incidence in the world with 1.7 million women were diagnosed in 2012. Interaction between estrogen and estrogen receptor α (ER α) have an important role in cancer progressivity and resistancy to chemotherapy. Genistein is one of the phytoestrogen that has selective estrogen receptor modulator (SERM) activity so it can inhibit the activity of estrogen receptor α (ER α) on the breast cancer. Other phytochemical are expected to have more affinity to ER α than genistein. Anticancer activity of Liliaceae family phytochemicals have been found but its inhibition to ER α is unknown. This research analyzes the interaction between Liliaceae phytochemical to ER α by Molecular Docking technique.

Methods. This research is bioinformatics observational research that observed the interaction between Liliaceae phytochemical to ER α . The Molecular Docking analysis was performed using PLANTS 1.1, preparation program MarvinSketch 5.2 and YASARA 10.1. Visualization of the Molecular Docking was performed using PyMOL 1.3.

Results. Six substances have lower docking score than genistein (-79.21). Those are spiraeoside (-84.80), stigmasterol (-84.28), cyanin (-83.79), β -sitosterol (-82.81), progesterone (-82.68) and idaein (-82.22). Spiraeoside, cyanin, and idaein have one or more hydrogen bond to ER α in visualization. The six substances bind ER α on four amino acids that same like genistein, those are Trp³⁸³, Leu⁵²⁵, Met⁵²⁸, and Cys⁵³⁰.

Conclusions. Molecular Docking analysis of Liliaceae phytochemicals found six substances that have higher affinity to ER α than genistein with three substances have hydrogen bond and similar structure to the genistein.

Keywords: breast cancer, estrogen receptor α , Genistein, Liliaceae family phytochemical, Molecular Docking

PRAKATA

Alhamdulillah puji syukur kepada Allah SWT atas segala hidayah dan taufik-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Analisis *Molecular Docking* Fitokimia Famili *Liliaceae* terhadap Reseptor Estrogen α pada Kanker Payudara Dibandingkan Genistein”.

Penulisan skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menempuh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Penelitian ini dapat terlaksana dengan bimbingan, petunjuk, dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR-FINASIM, selaku Dekan FK UNS, Surakarta.
2. Maryani, dr., M.Si., Sp.MK selaku Ketua Program Studi Kedokteran FK UNS.
3. Ari Natalia Probandari, dr., MPH., Ph.D selaku Ketua Tim beserta Kusumadewi Eka D, dr dan S. Emy M, Sh., MH., Bp. Sunardi selaku Tim Skripsi FK UNS.
4. Riza Novierta Pesik, dr.,M.Kes. dan Fikar Arsyad Hakim, dr. selaku pembimbing I dan pembimbing II. Terimakasih atas bimbingan dan motivasi yang telah diberikan.
5. Dono Indarto, dr.,M.Biotech.St.,Ph.D dan Ratna Kusumawati, dr.,M.Biomed. selaku penguji I dan penguji II. Terimakasih atas masukan dan koreksi yang telah diberikan.
6. Orang tua saya dan segenap keluarga atas dukungan moral dan doanya.
7. Segenap staf dan karyawan Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS atas kerjasama dan partisipasinya sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar.
8. Teman-teman dan seluruh pihak yang telah memberikan semangat dan membantu pelaksanaan penelitian ini yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Penulis yakin masih banyak terdapat kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan saran, kritik, dan nasihat yang membangun guna kesempurnaan skripsi ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Penulis berdoa mudah-mudahan penulis dan pembaca diberikan ilmu yang bermanfaat.

Surakarta, 5 Desember 2014

Bryan Pandu Permana

DAFTAR ISI

PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Manfaat Penelitian.....	3
1. Manfaat Teoritis	3
2. Manfaat Aplikatif.....	3
BAB II LANDASAN TEORI	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Kanker Payudara.....	4
2. Reseptor Estrogen α	4
3. Terapi Antagonis Estrogen.....	5
4. Genistein	6
5. Fitokimia Famili <i>Liliaceae</i>	7
6. Aktivitas Antikanker Fitokimia Famili <i>Liliaceae</i>	7
7. <i>Molecular Docking</i>	8
B. Kerangka Pemikiran	11
C. Hipotesis.....	11
BAB III METODE PENELITIAN	13
A. Jenis Penelitian	13
B. Lokasi Penelitian	13
C. Subjek Penelitian	13
1. Populasi Penelitian.....	13
2. Teknik Pencuplikan	13
D. Rancangan Penelitian.....	14
E. Identifikasi Variabel Penelitian	15
1. Variabel bebas : struktur ligan fitokimia famili <i>Liliaceae</i>	15
2. Variabel terikat : kompleks ligan dengan protein ER alfa	15
F. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	15
1. Variabel bebas : struktur ligan fitokimia famili <i>Liliaceae</i>	15
2. Variabel terikat : kompleks ligan dengan protein ER α	15

G. Alat dan Bahan Penelitian.....	16
1. Bahan:	16
2. Perangkat Keras:.....	16
3. Perangkat lunak:	16
4. Cara Kerja Penelitian	17
5. Tahap Preparasi Ligan dari Struktur Fitokimia yang akan Dilakukan Skrining	19
6. Tahap Uji Skrining <i>Molecular Docking</i> PLANTS	20
7. Tahap Visualisasi dengan PyMOL	21
BAB IV HASIL PENELITIAN	23
A. Skrining Fitokimia Famili <i>Liliaceae</i>	23
B. Hasil Analisis <i>Molecular Docking</i>	26
C. Visualisasi Hasil Analisis <i>Molecular Docking</i>	27
1. Genistein	28
2. Spiraeoside	28
3. Stigmasterol.....	29
4. Cyanin.....	29
5. β -Sitosterol	30
6. Progesteron.....	31
7. Idaein.....	31
BAB V PEMBAHASAN	32
A. Spesies Tanaman Famili <i>Liliaceae</i>	32
B. Fitokimia Famili <i>Liliaceae</i>	32
C. Genistein dan Fitokimia Hasil Skrining <i>Molecular Docking</i>	33
D. Perbandingan Antara Fitokimia Hasil Skrining dengan Genistein.....	34
1. Perbandingan Struktur Senyawa.....	34
2. Perbandingan Properti Molekuler.....	37
3. Perbandingan Letak Asam Amino Ikatan	38
E. Keterbatasan Penelitian	39
BAB VI PENUTUP	40
A. Simpulan	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Taksonomi Famili <i>Liliaceae</i>	7
Tabel 4.1	Daftar Hasil Skrining Spesies dan Senyawa Famili <i>Liliaceae</i>	23
Tabel 4.2	Hasil Skor <i>Docking</i> pada Simulasi dengan PLANTS 1.1	26
Tabel 5.1	Perbandingan Properti Molekuler antara Genistein dengan Fitokimia Hasil Analisis <i>Molecular Docking</i> (O'Neil, 2001)	37
Tabel 5.2	Perbandingan Asam Amino yang Berdekatan antara Senyawa Hasil <i>Docking</i> dengan Beberapa Senyawa Agonis dan SERM ER α	38



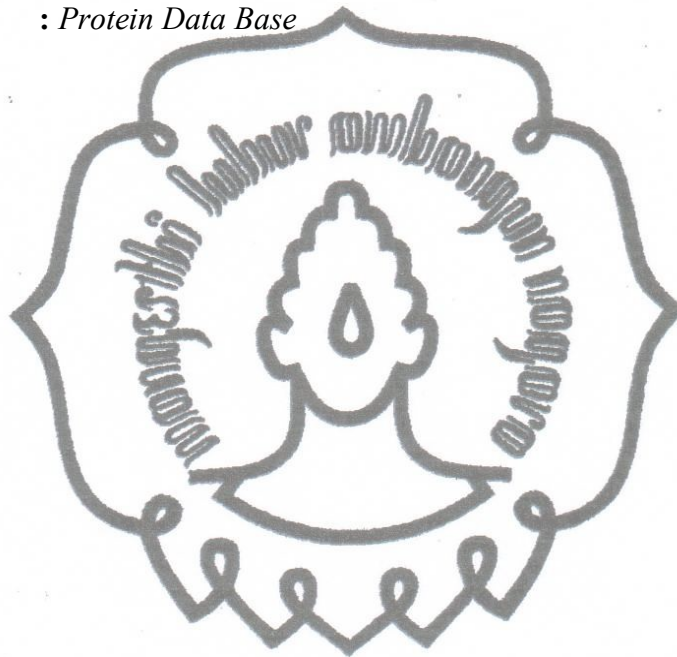
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	ER α Berikatan dengan Tamoksifen dan Genistein	5
Gambar 2.2	Letak Pengikatan Genistein pada Rantai Asam Amino ER α	6
Gambar 2.3	Skema Penapisan dengan Teknik <i>Molecular Docking</i>	9
Gambar 2.4.	Algoritma <i>Molecular Docking</i> dengan Menggunakan Program PLANTS.....	10
Gambar 2.5	Skema Kerangka Pemikiran	11
Gambar 3.1	Skema Rancangan Penelitian.....	14
Gambar 4.1	Visualisasi Letak Pengikatan Genistein pada ER α	28
Gambar 4.2	Visualisasi Letak Pengikatan Spiraeoside pada ER α	29
Gambar 4.3	Visualisasi Letak Pengikatan Stigmasterol pada ER α	29
Gambar 4.4	Visualisasi Letak Pengikatan Cyanin pada ER α	30
Gambar 4.5	Visualisasi Letak Pengikatan β -Sitosterol pada ER α	30
Gambar 4.6	Visualisasi Letak Pengikatan Progesteron pada ER α	31
Gambar 4.7	Visualisasi Letak Pengikatan Idaein pada ER α	31
Gambar 5.1	Perbandingan Struktur Dua Dimensi Antara Genistein dengan Fitokimia Hasil Analisis <i>Molecular Docking</i>	36



DAFTAR SINGKATAN

ERα	: <i>Estrogen Receptor α</i> (Reseptor Estrogen α)
ERβ	: <i>Estrogen Receptor β</i> (Reseptor Estrogen β)
PLANTS	: <i>Protein-Ligand ANT System</i>
SERM	: <i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i>
APG	: <i>Angiosperm Phylogenic Group</i>
PDB	: <i>Protein Data Base</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengambilan Data dari Basis Data Tanaman Herbal Farmasi UI... 47
Lampiran 2. Preparasi Protein dan Ligan dengan YASARA dan MarvinSketch 48
Lampiran 3. Proses Simulasi <i>Molecular Docking</i> dengan PLANTS 49
Lampiran 4. Contoh Visualisasi dengan Program PyMOL..... 50

