

**ANALISIS BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA  
TANAMAN MENGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) TERHADAP  
TARGET ANTIKANKER PAYUDARA**



**Oleh :  
Ivana Desiani  
24185377A**

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)  
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2022**

**ANALISIS BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA  
TANAMAN MENGGUDU (*Morinda citrifolia* L.) TERHADAP  
TARGET ANTIKANKER PAYUDARA**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)  
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh :  
Ivana Desiani  
24185377A**

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)  
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2022**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

**ANALISIS BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA  
TANAMAN MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) TERHADAP  
TARGET ANTIKANKER PAYUDARA**

Oleh :  
**Ivana Desiani**  
**24185377A**

Apresiasi Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE)  
Didanai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Tahun 2020

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 24 Januari 2022

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



**Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.**

Pembimbing Utama

**Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.**

Pembimbing Pendamping

**apt. Fitri Kurniasari, M.Farm.**

Penguji :

1. Dr. apt. Iswandi, M.Farm.
2. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.
3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1. ....  
2. ....  
3. ....  
4. ....

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 1 Desember 2021

Tanda tangan



**Ivana Desiani**

## **PERSEMBAHAN**

### **1 Timotius 1:12 (TB)**

Aku bersyukur kepada Dia, yang menguatkan aku,  
yaitu Kristus Yesus, Tuhan kita, karena Ia menganggap aku setia  
dan mempercayakan pelayanan ini kepadaku --

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari banyak pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini, oleh karena itu pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Iswandi, M.Farm. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, serta memberi semangat kepada penulis sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Fitri Kurniasari, M.Farm. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, serta memberikan semangat kepada penulis sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi yang telah mendanai penelitian ini.
8. Universitas Setia Budi karena telah memberikan apresiasi kepada penulis melalui SK Rektor nomor 0966/H1-02/23.12.2020 dan 0579/H1-02/04.08.2021.
9. Untuk orang tua penulis yang mendukung penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Untuk mba Leonesia Dau sebagai mentor atas bimbingan, bantuan, dan semangatnya.
11. Untuk teman-teman tim PLANTS yang saling membantu.

12. Untuk sahabat HALU (Chaca, Wiwin, dan Tania) serta PMK Katharos, terima kasih banyak atas dukungan dan semangatnya.
13. Untuk teman-teman SMA yang membantu penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
14. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2018 atas dukungan dan semangat.
15. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Semoga Tuhan memberikan berkat dan kelimpahan kepada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 1 Desember 2021

Penulis,

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN.....	iii
PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Kanker .....	6
1. Kanker.....	6
2. Karakteristik sel kanker .....	6
3. Kanker payudara .....	7
4. Obat kanker konvensional .....	7
4.1. Zat pengalkilasi.....	7
4.2. Antimetabolit.....	7
4.3. Antrasiklin.....	7
4.4. Alkaloid bahan alam.....	8
4.5. Antibodi monoklonal.....	8
4.6. Terapi berbasis hormon.....	8
5. Pengobatan antikanker tertarget.....	8
6. Target molekuler kanker payudara .....	9



6.1.	ER ( <i>estrogen receptor</i> ).	9
6.2.	VDR ( <i>Vitamin D Receptor</i> ).	9
6.3.	HSP90 ( <i>Heat shock protein 90</i> ).	9
6.4.	<i>Aromatase</i> .	10
6.5.	Keluarga Bcl-2.	10
B.	Tanaman Mengkudu	11
1.	Klasifikasi	11
2.	Deskripsi tanaman	11
3.	Kandungan kimia antikanker tanaman mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.)	12
4.	Aktivitas tanaman mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.)	13
C.	Kimia Komputasi di Bidang Penemuan Obat	14
1.	Biokemoinformatika	14
2.	<i>Computer Aided Drug Design</i> (CADD)	14
3.	Penambatan molekuler	15
4.	Perangkat lunak	15
4.1.	PLANTS.	15
4.2.	Vega ZZ.	16
4.3.	MarvinSketch.	16
4.4.	YASARA.	16
4.5.	<i>Discovery Studio Visualizer</i> .	16
5.	<i>Database</i>	17
5.1.	Keluarga <i>Knapsack</i>	17
5.2.	<i>Protein Data Bank</i> (PDB).	17
5.3.	PubChem.	17
5.4.	<i>SEA Search</i> .	17
5.5.	<i>Swiss Target Prediction</i>	18
5.6.	ADMETLab 2.0.	18
6.	Interaksi intermolekuler	18
6.1.	Interaksi $\pi - \pi$ .	18
6.2.	Interaksi dipol-dipol.	19
6.3.	Interaksi ionik/elektrostatik.	19
6.4.	Interaksi <i>Van der Waals</i> .	20
6.5.	Ikatan hidrogen.	20
7.	<i>Lipinski's Rules of Five</i>	20
8.	Parameter Farmakokinetika	20
D.	Landasan Teori	21
E.	Keterangan Empiris	24
BAB III METODE PENELITIAN		25
A.	Populasi dan Sampel	25
B.	Variabel Penelitian	25
1.	Identifikasi variabel utama	25
2.	Klasifikasi variabel utama	25
3.	Definisi operasional variabel utama	25
C.	Alat dan Bahan	26

1.	Alat.....	26
1.1.	Perangkat keras.....	26
1.2.	Perangkat lunak.....	26
2.	Bahan .....	27
D.	Cara Kerja.....	27
1.	Prediksi target molekuler .....	27
2.	Validasi metode penambatan molekuler.....	27
2.1.	Pengunduhan protein.....	27
2.2.	Preparasi protein.....	27
2.3.	Preparasi ligan asli.....	27
2.4.	Preparasi folder kerja.....	27
2.5.	Simulasi penambatan ligan asli pada protein.....	28
2.6.	Evaluasi hasil simulasi.....	28
3.	Proses penambatan molekuler .....	28
3.1.	Preparasi folder kerja.....	28
3.2.	Preparasi ligan uji.....	28
3.3.	Penambatan ligan uji terhadap protein target.....	28
4.	Analisis hasil penambatan molekuler .....	28
5.	Parameter farmakokinetika .....	29
5.1.	Sifat fisikokimia.....	29
5.2.	Absorpsi.....	29
5.3.	Distribusi.....	29
5.4.	Metabolisme.....	29
5.5.	Ekskresi.....	30
5.6.	Toksistas.....	30
E.	Skema Tahapan Penelitian .....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		32
A.	Prediksi Target Molekuler.....	32
B.	Pengunduhan Protein.....	32
C.	Validasi Metode Penambatan Molekuler .....	33
D.	Analisa dan Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler.....	34
1.	ER $\alpha$ .....	34
1.1.	Daucosterol.....	36
2.	HSP90 (3QDD).....	36
2.1.	(-)-pinoresinol.....	38
2.2.	Alizarin.....	38
2.3.	Beta sitosterol.....	39
2.4.	Daucosterol.....	40
2.5.	Nordamnacanthal.....	40
2.6.	Rubiadin.....	41
2.7.	Rubiadin 1-methyl ether.....	42
2.8.	Soranjidiol.....	43
E.	Prediksi Profil Farmakokinetika.....	45
1.	Prediksi ADMET .....	45
1.1.	Sifat fisikokimia.....	46

1.2. Absorpsi.....	47
1.3. Distribusi.....	49
1.4. Metabolisme.....	51
1.5. Ekskresi.....	53
1.6. Toksisitas .....	53
2. <i>Lipinski's rules of five</i> .....	56
 BAB V KESIMPULAN .....	 57
A. Kesimpulan.....	57
B. Saran .....	57
 DAFTAR PUSTAKA .....	 58
 LAMPIRAN .....	 79

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Daftar obat antikanker tertarget .....	8
2. Kandungan kimia antikanker tanaman mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.)....	12
3. Hasil prediksi target kandungan kimia tanaman mengkudu menggunakan SEA Search dan Swiss Target Prediction.....	32
4. Protein terpilih .....	33
5. RMSD hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang.....	33
6. Tabel penambatan molekuler terhadap protein ER $\alpha$ .....	35
7. Penambatan molekuler terhadap protein HSP90 .....	37
8. Senyawa terpilih pada tanaman mengkudu.....	44
9. Hasil prediksi ADMET senyawa terpilih.....	45
10. Hasil <i>Lipinski's Rules of Five</i> delapan kandungan kimia terbaik.....	56

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Ikatan antara raloksifen dengan ER $\alpha$ .....	9
2. Hubungan antara ER <i>signalling</i> dan apoptosis .....	11
3. Tanaman mengkudu ( <i>Morinda citrifolia</i> L.).....	12
4. Diagram alir penambatan molekuler.....	15
5. Interaksi dipol-dipol antara obat dan <i>binding site</i> .....	19
6. Interaksi ionik/elektrostatik antara obat dan <i>binding site</i> .....	19
7. Interaksi <i>Van der Waals</i> antara gugus hidrofobik dan <i>binding site</i> .....	20
8. Skema Tahapan Penelitian .....	31
9. Pola interaksi Daucosterol (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3ERT .....	36
10. Pola interaksi (-)-pinoresinol (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD ..	38
11. Pola interaksi Alizarin (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD .....	39
12. Pola interaksi Beta sitosterol (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD ..	40
13. Pola interaksi Daucosterol (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD .....	40
14. Pola interaksi Nordamnacanthal (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD .....	41
15. Pola interaksi Rubiadin (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD.....	42
16. Pola interaksi Rubiadin 1-methyl ether (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD .....	42
17. Pola interaksi Soranjidiol (kiri) dan ligan asli (kanan) terhadap 3QDD.....	43
18. Kesamaan pola interaksi antara ligan uji dan ligan asli .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. <i>Binding pocket</i> protein target 3ERT dengan ligan uji.....	80
2. <i>Binding pocket</i> protein target 3QDD dengan ligan uji.....	81
3. Tabel afinitas skor kandungan kimia tanaman mengkudu.....	82
4. SK Rektor No. 0966/H1-02/23.12.2020 .....	85
5. SK Rektor No. 0579/H1-02/04.08.2021 .....	88

## DAFTAR SINGKATAN

ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas
ALZ	Alizarin
Ames	<i>Ames Mutagenicity</i>
BBB	<i>Blood-Brain Barrier</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BES	Beta sitosterol
CD-20	<i>Cluster of Differentiation 20</i>
CL	<i>Clearance</i>
Cmd	<i>Command</i>
CYP	<i>Cytochrome</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
DCS	Daucosterol
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i>
DMN	Damnacanthal
EGFR	<i>Epidermal Growth Receptor</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
FDAMDD	<i>Maximum Recommended Daily Dose</i>
H-HT	<i>Human Hepatotoxicity</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorption</i>
HSP90	<i>Heat Shock Protein 90</i>
ISP	Isoskopoletin
KMP	Kaempferol
NDC	Nordamnacanthal
PLANTS	<i>Protein-Ligand ANT-System</i>
PNS	(-)-pinoresinol
PPB	<i>Plasma Protein Binding</i>
R1M	Rubiadin 1-methyl ether
RBD	Rubiadin
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>

SCP	Skopoletin
SJD	Soranjidiol
VD	<i>Volume Distribution</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>



## ABSTRAK

IVANA DESIANI, 2021, ANALISIS BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.) TERHADAP TARGET ANTIKANKER PAYUDARA, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Fitri Kurniasari, M.Farm.

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis di dunia. Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan sebagai agen kemopreventif adalah tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui protein yang diprediksi menjadi target molekuler, mengetahui kandungan kimia tanaman mengkudu yang diprediksi memiliki interaksi terbaik terhadap target molekuler kanker payudara, dan mengetahui prediksi parameter farmakokinetika dari senyawa tanaman mengkudu.

Identifikasi kandungan kimia menggunakan *Knapsack*. Identifikasi protein target menggunakan *SEA Search* dan *Swiss Target Prediction*. Metode penambatan molekuler menggunakan *software* YASARA 19.7.20, MarvinSketch, Vega ZZ, PLANTS 1.1, *Discovery Studio Visualizer* serta webserver PubChem dan *Protein Data Bank*. Prediksi profil farmakokinetika menggunakan ADMETLab 2.0. Hasil analisis penambatan molekuler berupa skor serta pola interaksi antara ligan uji dengan protein. Skor dan persentase kesamaan interaksi ligan dan protein dibandingkan dengan ligan asli menggunakan diagram.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan protein ER $\alpha$  dan HSP90 diprediksi menjadi target molekuler kanker payudara dari kandungan kimia tanaman mengkudu. Senyawa yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik terhadap protein ER $\alpha$  adalah daucosterol. Senyawa yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik terhadap protein HSP90 adalah (-)-pinoresinol, daucosterol, beta sitosterol, alizarin, nordamnacanthal, rubiadin, rubiadin 1-methyl ether, dan soranjidiol. Senyawa yang memiliki prediksi ADMET yang baik adalah (-)-pinoresinol, beta sitosterol, dan daucosterol.

Kata kunci : kanker payudara, tanaman mengkudu, *Morinda citrifolia* L., penambatan molekuler, PLANTS, ADMETLab 2.0

## ABSTRACT

IVANA DESIANI, 2021, BIOCHEMOINFORMATICS ANALYSIS OF THE CHEMICAL CONTENT OF NONI PLANTS (*Morinda citrifolia* L.) AGAINST BREAST CANCER ANTICANCER TARGETS, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Fitri Kurniasari, M.Farm.

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in the world. One of the medicinal plants that can be used as a chemopreventive agent is the noni plant (*Morinda citrifolia* L.). The purpose of this study was to determine the protein that is predicted to be a molecular target, to determine the chemical content of the noni plant which is predicted to have the best interaction with the molecular target of breast cancer, and to determine the prediction of the pharmacokinetic parameters of noni plant compounds.

Identification of chemical content using Knapsack. Identification of target proteins using SEA Search and Swiss Target Prediction. Molecular anchoring method using YASARA 19.7.20, MarvinSketch, Vega ZZ, PLANTS 1.1 software, Discovery Studio Visualizer and PubChem webservice and Protein Data Bank. Prediction of pharmacokinetic profile using ADMETlab 2.0. The results of the molecular anchoring analysis were in the form of scores and patterns of interaction between the test ligands and proteins. Scores and percentages of similarity of ligand and protein interactions compared with native ligands using diagrams.

Based on the results of the study, it was found that ER $\alpha$  and HSP90 proteins were predicted to be molecular targets of breast cancer from the chemical content of the noni plant. The compound predicted to have the best interaction with ER $\alpha$  protein was daucosterol. The compounds predicted to have the best interaction with HSP90 protein were (-)-pinoresinol, daucosterol, beta sitosterol, alizarin, nordamnacanthal, rubiadin, rubiadin 1-methyl ether, and soranjidiol. Compounds that have good prediction of ADMET are (-)-pinoresinol, beta sitosterol, and daucosterol.

Key words : Breast cancer, noni plant, *Morinda citrifolia* L., molecular docking, PLANTS, ADMETLab 2.0

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis di dunia berdasarkan statistik yang dirilis oleh Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) pada Desember 2020 (WHO, 2021). Kanker payudara pada wanita adalah satu-satunya jenis kanker yang terjadi di seluruh dunia. Hal ini disebabkan kurangnya deteksi dini dan biaya pengobatan yang tidak terjangkau (Bray *et al.*, 2012).

Tatalaksana pada kanker payudara antara lain pembedahan, terapi radiasi, agen kemoterapi, dan terapi hormon (Ramli, 2015). Agen kemoterapi misalnya antimetabolit, zat pengalkilasi, alkaloid bahan alam, antibiotik, dan terapi berbasis hormon memiliki efek samping yang sangat kuat (Carr *et al.*, 2008). Agen kemoterapi tidak hanya membunuh sel kanker, tetapi juga menyerang sel sehat, misalnya sel rambut, sumsum tulang belakang, mulut, kuku, dan kulit (Mulders *et al.*, 2008). Pada umumnya orang lebih memilih untuk tidak mengobati kanker tersebut menggunakan terapi medis karena khawatir akan efek samping obat, biaya yang cukup mahal, dan khawatir akan mengalami ketergantungan terhadap obat-obat yang relatif mahal. Terapi alternatif yang memiliki efek samping lebih sedikit dan murah diperlukan untuk mengatasi masalah ini, salah satunya dengan pengembangan tanaman obat yang dapat digunakan secara efektif sebagai agen kemopreventif (Febriansah *et al.*, 2012).

Penelitian mengenai tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai antikanker telah banyak dilakukan. Secara *in vitro*, ekstrak buah mengkudu memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 49,72 µg/mL terhadap MDA-MB-231 *cell line* (Meli *et al.*, 2019), ekstrak etil asetat buah mengkudu memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 25 µg/mL terhadap MCF-7 *cell line* dan 35 µg/mL terhadap MDA-MB-231 *cell line*. (Sharma, *et al.*, 2015). Ekstrak daun mengkudu memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 17,17±0,26 µg/mL terhadap MCF-7 *cell line* (Thani *et al.*, 2010). Kultur suspensi akar mengkudu memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 472,5±17,67 µg/mL terhadap MCF-7 *cell line*

(Deshmukh *et al.*, 2010). Senyawa dalam buah mengkudu yang diketahui memiliki aktivitas sitotoksik terhadap MCF-7 *cell line* adalah nordamnacanthal dan damnacanthal dengan IC<sub>50</sub> sebesar 11 µg/mL dan 8,2 µg/mL, sedangkan terhadap MDA-MB-231 *cell line* adalah nordamnacanthal dan alizarin dengan IC<sub>50</sub> sebesar 12,5 µg/mL dan 62,1 µg/mL (Abu *et al.*, 2018; Fotia *et al.*, 2012). Secara *in silico*, senyawa skopoletin dan umbelliferon pada buah mengkudu mempunyai ikatan sebesar -59,385 dan -66,302 pada *Estrogen Receptor alpha* (ER $\alpha$ ) sedangkan -73,858 dan -71,898 pada *B-cell lymphoma-extra* (Bcl-x1) (Handayani, 2015). Penelitian mengenai tanaman mengkudu sebagai antikanker telah banyak dilakukan, tetapi mekanisme sitotoksik dan makromolekul target yang dipengaruhi oleh senyawa pada tanaman mengkudu belum diketahui secara pasti dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Penemuan obat baru bukanlah hal yang mudah. Tahapan yang diperlukan untuk penemuan obat cukup panjang dan membutuhkan biaya yang sangat mahal (Hairunnisa, 2019). Salah satu cara untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan menggunakan metode *in silico* yaitu penambatan molekuler. Penambatan molekuler adalah alat dalam biologi molekuler struktural yang digunakan untuk desain suatu obat. Tujuan dari penambatan protein dan ligan adalah untuk memprediksi model pengikatan ligan di daerah yang dikenal dengan protein pada struktur tiga dimensi (Puspaningtyas, 2012). Keunggulan metode ini adalah memerlukan biaya yang murah dan mudah dilakukan (Ruslin *et al.*, 2020). Dengan menggunakan penambatan molekuler, protein target dapat diprediksi berdasarkan skor dan model interaksi ligan-protein. Teknik penambatan molekuler ini dapat digunakan untuk mempercepat pemilihan senyawa yang akan diisolasi dan mempermudah proses penemuan obat baru. Namun, proses perkembangan kanker melibatkan banyak makromolekul, sehingga sulit untuk menemukan makromolekul yang akan dijadikan target. Beberapa makromolekul yang telah dijadikan target dalam penambatan molekuler penemuan antikanker payudara adalah ER $\alpha$ , Bcl-x1, *progesterone receptor* (PR), *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *mammalian target of rapamycin* (mTOR), *heat shock protein*

90 (HSP90), *human Epidermal growth factor 2* (HER2), *aromatase* (CYP19A1), *Vitamin D Receptor* (VDR), dan *Farnesyltransferase* (FTase) (Dau, 2020).

Pendekatan yang dapat dilakukan untuk memprediksi target molekuler adalah dengan menggunakan pendekatan bioinformatika. Dengan menggunakan variasi *tools* pada bioinformatika dan *database*, maka target makromolekul dan senyawa yang memiliki interaksi dengan makromolekul tersebut dapat diprediksi (Bianchi, 2017). Selanjutnya, hasil prediksi diuji dengan penambatan molekuler untuk mengetahui *best score* dan pola interaksi antara senyawa uji dan target makromolekul. KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*), *Swiss Target Prediction*, *Click2Drug*, *SEA Search* adalah beberapa alat bioinformatika yang dapat digunakan untuk memprediksi target dari suatu senyawa aktif (Kong *et al.*, 2017).

Obat yang memiliki kemampuan untuk mengikat target tertentu belum tentu memiliki efek farmakologis karena obat harus menjadi yang pertama mengikat target agar dapat menghasilkan efek farmakologis. Obat harus diserap dari usus ke dalam aliran darah kemudian harus bertahan terhadap enzim-enzim dalam tubuh yang dapat merusaknya. Obat harus didistribusikan ke seluruh tubuh dan tidak terlarut dalam jaringan lemak. Obat tidak boleh diekskresikan terlalu cepat dan terlalu lambat karena akan mempengaruhi efek farmakologis obat. Prediksi parameter farmakokinetika perlu dilakukan agar obat baru yang dirancang dan disintesis memiliki sifat farmakokinetika yang optimal (Patrick, 2013).

Pada penelitian ini dilakukan studi *in silico* kandungan kimia tanaman mengkudu terhadap target antikanker payudara. Kandungan kimia tanaman mengkudu dilakukan *screening* awal dengan *SEA Search* dan *Swiss Target Prediction* untuk mengetahui kandungan kimia yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik dengan protein target antikanker payudara. Protein target dianalisis secara *in silico* menggunakan *software Protein-Ligand ANT System* (PLANTS) yang divisualisasi dengan *software Discovery Studio Visualizer* untuk menentukan konformasi senyawa uji yang memiliki energi rendah dan pola interaksi antara protein target dan senyawa uji. Skor dan persentase kesamaan interaksi ligan dan

protein target dibandingkan dengan ligan asli menggunakan diagram. Senyawa uji dilakukan prediksi farmakokinetika untuk mengetahui nasib senyawa dalam tubuh menggunakan situs ADMETLab 2.0.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Protein apa saja yang diprediksi menjadi target molekuler kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai antikanker payudara?
2. Apa saja kandungan kimia dari tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik terhadap target molekuler kanker payudara?
3. Bagaimana prediksi parameter farmakokinetika kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui protein yang diprediksi menjadi target molekuler kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai antikanker payudara.
2. Mengetahui kandungan kimia dari tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik terhadap target molekuler kanker payudara.
3. Mengetahui prediksi parameter farmakokinetika berupa prediksi ADMET kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

### **D. Kegunaan Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memaparkan protein yang diprediksi menjadi target molekuler kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai antikanker payudara.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memaparkan kandungan kimia dari tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang diprediksi memiliki interaksi yang terbaik terhadap target molekuler kanker payudara.

3. Penelitian ini diharapkan dapat memaparkan prediksi parameter farmakokinetika berupa prediksi ADMET kandungan kimia tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).