

**STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO* METABOLIT SEKUNDER EKSTRAK METANOL
JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT *Aaptos suberitoides*
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA JALUR PENSINYALAN Keap1-Nrf2**

SKRIPSI SARJANA KIMIA

Oleh :

SCIFY BILQIS NAWAFI MASYERLI

NIM : 1910412020



Dosen Pembimbing I : Dr. rer. nat. Syafrizayanti

Dosen Pembimbing II : Prof. Dr. Mai Efdi

PROGRAM STUDI SARJANA

DEPARTEMEN KIMIA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2023

**STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO* METABOLIT SEKUNDER EKSTRAK METANOL
JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT *Aaptos suberitoides*
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA JALUR PENSINYALAN Keap1-Nrf2**

SKRIPSI SARJANA KIMIA

Oleh :

SCIFY BILQIS NAWAFI MASYERLI

NIM : 1910412018



Skripsi diajukan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Departemen Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas

Dosen Pembimbing I : Dr. rer. nat. Syafrizayanti

Dosen Pembimbing II : Prof. Dr. Mai Efdi

PROGRAM STUDI SARJANA

DEPARTEMEN KIMIA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2023

INTISARI

STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO* METABOLIT SEKUNDER EKSTRAK METANOL JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT *Aptos suberitoides* TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA JALUR PENSINYALAN Keap1-Nrf2

Oleh:

Scify Bilqis Nawafi Masyerli (1910412018)
Dr. rer. nat Syafrizayanti*, Prof. Dr. Mai Efdi*
Pembimbing*

Sumber daya alam laut kaya akan organisme dengan bioaktifitasnya, salah satunya adalah spons laut *Aptos suberitoides* yang mampu memproduksi metabolit sekunder sebagai antikanker. Namun, eksploitasi spons laut dapat merusak ekosistem laut sehingga digunakanlah jamur simbiosis spons laut sebagai alternatif. Salah satunya yaitu jamur *Aspergillus unguis* yang memiliki kandungan metabolit sekunder dan dapat digunakan sebagai kandidat senyawa obat dalam metode terapi target kanker payudara. Penelitian ini bertujuan menentukan profil kimia senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai obat dan kemampuan senyawa-senyawa tersebut sebagai reseptor antagonis Keap1-Nrf2 dari ekstrak metanol *A. unguis* serta pengujian aktivitas antioksidan ekstrak metanolnya. Pada penelitian ini dilakukan kultur jamur *A. unguis*, uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH, identifikasi dan penapisan senyawa yang terkandung di dalam ekstrak metanol jamur *A. unguis* dengan LC-MS/MS, melakukan *screening* bioavailabilitas senyawa ligan, *virtual screening* dengan metode *molecular docking*, minimalisasi energi protein target dan ligan dengan *molecular dynamics* sehingga dapat dipersiapkan untuk simulasi *molecular docking*. Hasil pengujian antioksidan menunjukkan nilai IC₅₀ 42,84 mg/L yang tergolong sebagai antioksidan sangat kuat dan nilai IC₅₀ asam askorbat sebagai standar sebesar 5,18 mg/L. Penapisan senyawa ekstrak metanol *A. unguis* dengan metode LC-MS/MS didapatkan 20 senyawa yang berpotensi sebagai obat antikanker dari 69 senyawa yang berhasil diidentifikasi dan termasuk ke dalam beberapa golongan metabolit sekunder berikut; alkaloid, seskuiterpenoid, fenolik, flavonoid, dan steroid. Reseptor antagonis terbaik berdasarkan afinitas pengikatan ligan dengan protein target yang diujikan dengan *molecular docking* secara *in silico* pada jalur ROS untuk protein Keap1 dan Nrf2 secara berturut-turut adalah NP002666 (amentoflavon), isochamaejasmin. Senyawa amentoflavon dan isochamaejasmin merupakan golongan flavonoid dengan afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan senyawa brusatol sebagai standar dengan *docking score* secara berurutan yaitu -8.3924 kcal/mol, -8.4809 kcal.mol⁻¹, senyawa brusatol sebesar -6.0751 kcal/mol dengan Keap1 dan -6.1919 kcal.mol⁻¹ dengan Nrf2. Berdasarkan hasil pengujian bioavailabilitas, farmakokinetik, *molecular docking*, dan aktivitas antioksidan disimpulkan bahwa ekstrak metanol jamur *A. unguis* simbiosis spons laut *Aptos suberitoides* dan interaksi senyawa ligannya berpotensi sebagai reseptor antagonis untuk menghentikan respon reseptor Keap1-Nrf2 dan dapat dijadikan sebagai bahan kajian selanjutnya dalam *drug discovery* untuk kanker payudara jalur pensinyalan Keap1-Nrf2.

Kata Kunci: *Metabolomic Profiling*, Keap1-Nrf2, *Aptos suberitoides*, Antioksidan, Receptor Antagonis

ABSTRACT

SECONDARY METABOLITES IN VITRO AND IN SILICO STUDY OF METHANOL EXTRACT FUNGUS *Aspergillus unguis* SYMBIONT OF THE SEA SPONGE *Aaptos suberitoides* ON BREAST CANCER CELLS VIA THE KEAP1-NRF2 SIGNALING PATHWAY

By:

Scify Bilqis Nawafi Masyerli (1910412018)

Dr. rer. nat Syafrizayanti*,

Prof. Dr. Mai Efdi* Supervisors*

The rich marine natural resources are abundant with organisms and their bioactivities. One of these organisms is the sea sponge *Aaptos suberitoides*, which can produce secondary metabolites with anticancer properties. However, the exploitation of sea sponges can harm marine ecosystems, prompting use of symbiotic fungi from sea sponges as an alternative. One of these fungi is *Aspergillus unguis*, which contains secondary metabolites and can serve as a candidate compound for breast cancer targeted therapy. This research aims to determine the chemical profiles which potential drug compounds and the abilities of these compounds as antagonist receptor for Keap1-Nrf2 from *A. unguis* methanol extract, and its antioxidant activity. This study involved the cultivation of *A. unguis* fungi, determination antioxidant activity used DPPH method, identification and screening of compounds within the methanol extract using LC-MS/MS, conducting bioavailability screening of ligand compounds, virtual screening through molecular docking, target protein and ligand energy minimization through molecular dynamics, preparing for molecular docking simulations. The antioxidant determination resulted is IC₅₀ 42.84 mg/L, classified as a very strong antioxidant, while the IC₅₀ value of ascorbic acid as a standard is 5.18 mg/L. Screening of the methanol extract of *A. unguis* yielded 20 potentially anticancer compounds out of the 69 identified compounds. These compounds belong to various secondary metabolite groups including alkaloids, sesquiterpenes, phenolics, flavonoids, and steroids. The best antagonist receptor based on ligand binding affinity with the target protein in the ROS pathway for Keap1 and Nrf2, as determined through in silico molecular docking, are NP002666 (amentoflavone) and isochamaejasmin. These compounds are flavonoids with better binding affinities compared to brusatol, the standard compound, with docking scores of -8.3924 kcal/mol, -8.4809 kcal/mol for amentoflavone and isochamaejasmin, respectively, and -6.0751 kcal/mol for brusatol with Keap1 and -6.1919 kcal/mol with Nrf2. Based on the results of bioavailability, pharmacokinetics, molecular docking, and antioxidant activity determination, it can be concluded that the methanol extract of fungi *A. unguis* symbiotic the sea sponge *Aaptos suberitoides* and its ligand compound interactions have the potential to act as antagonists receptor for Keap1-Nrf2, and can be studied further in drug discovery for breast cancer in the Keap1-Nrf2 signaling pathway.

Keywords: Metabolomic Profiling, Keap1-Nrf2, *Aaptos suberitoides*, Antioxidant, Receptor Antagonist