

FUJI AYU NOVIARTIKA

**SCREENING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN
MOLEKUL SENYAWA DAUN AWAR-AWAR (*Ficus septica*
Burm. L) TERHADAP KANKER PAYUDARA, KANKER
SERVIKS DAN KANKER KOLOREKTAL**



**PROGRAM STUDI SI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS.M.Farm

**SCREENING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN
MOLEKUL SENYAWA DAUN AWAR-AWAR (*Ficus septica*
Burm .L) TERHADAP KANKER PAYUDARA, KANKER
SERVIKS DAN KANKER KOLOREKTAL**

TUGAS AKHIR


Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas Garut

Garut, September 2020

Oleh:

Fuji Ayu Noviantika
24041116062

Disetujui oleh:


Benny Fermana, Ph.D
Pembimbing Utama


apt. Meilia Suherman, M.Farm
Pembimbing Serta

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

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “**SCREENING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DAUN AWAR-AWAR (*Ficus septica* Burm. L) TERHADAP KANKER PAYUDARA, KANKER SERVIKS DAN KANKER KOLOREKTAL**” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang tidak berlaku dengan masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, September 2020

Yang membuat pernyataan

Tertanda



FUJI AYU NOVIARTIKA

**SCREENING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN
MOLEKUL SENYAWA DAUN AWAR-AWAR (*Ficus septica*
Burm. L) TERHADAP KANKER PAYUDARA, KANKER
SERVIKS DAN KANKER KOLOREKTAL**

Fuji Ayu Noviantika
24041116062

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. L) merupakan salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa potensial dari daun *Ficus septica* Burm. L yang kemudian menjadi kandidat obat antikanker payudara, antikanker serviks dan antikanker kolorektal dengan metode *screening* farmakofor dan penambatan molekul terhadap *ER- α* (3ERT), *ER- β* (1QKM), *VEGFR-2 Kinase* (3C7Q), *Leukotriene A4 Hidrolase* (3U9W) dan *MAP3K7/TAK1* (5V5N). Hasil penelitian dari *screening* farmakofor menunjukkan bahwa senyawa *genistein*, *4-hydroxy-3-methoxyacetophenone*, *kaempferitrine* dan *β -Amyrin* memiliki kemiripan fitur farmakofor seperti ligan pembanding sehingga diprediksi memiliki aktivitas antikanker payudara, antikanker serviks dan antikanker kolorektal. Sedangkan hasil penambatan molekul menunjukkan senyawa *stigmaterol*, *phenanthroindolizidine*, *β -stigmaterol*, *dehydroantofine*, *dehydrotylophorine*, *α -amyrin*, *β -amyrin*, *genistein*, *ficuseptine-A* dan *tylophorine* diprediksi memiliki nilai afinitas yang lebih baik dari ligan pembanding. Hasil prediksi *drug likeness* menurut aturan *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan semua senyawa *Ficus septica* Burm. L memiliki bioavailabilitas yang baik. Hasil prediksi profil absorpsi dan distribusi menunjukkan senyawa *3,4,5-trimethoxyacetophenone*, *coumarine*, *dehydroantofine*, *dehydrotylophorine*, *phenanthroindolizidine*, *ficuseptine-A*, *4-hydroxy-3-methoxyacetophenone* dan *tylophorine* memenuhi parameter profil absorpsi dan distribusi. Hasil prediksi toksisitas menunjukkan senyawa *1-triacontanol*, *α -amyrin*, *β -amyrin*, *myristic acid*, *palmitic acid*, *4-hydroxy-3-methoxyacetophenone* dan *3,4,5-trimethoxyacetophenone* memenuhi parameter toksisitas sehingga aman bagi tubuh.

Kata kunci: antikanker, *Ficus septica* Burm. L, *screening* farmakofor, penambatan molekul

**SCREENING PHARMACOPHORE AND MOLECULAR
DOCKING OF AWAR-AWAR LEAVE COMPOUNDS (*Ficus
septica* Burm. L) TO AGAINST BREAST CANCER, CERVICAL
CANCER AND COLORECTAL CANCER**

Fuji Ayu Noviantika

24041116062

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by the abnormal growth of the body tissue cells. Awar-awar leaf (*Ficus septica* Burm. L) is one of plants that has anticancer activity. This study aims to predict potential compounds *Ficus septica* Burm. L leaves which later become a candidates for breast anticancer, cervical anticancer and colorectal anticancer by pharmacophore screening and molecular docking methods to against inhibition of ER- α (3ERT), ER- β (1QKM), VEGFR-2 Kinase (3C7Q), Leukotriene A4 Hidrolase (3U9W) and MAP3K7/TAK1 (5V5N). The results of pharmacophore screening showed that compound genistein, 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone, kaempferitrine and β -Amyrin has similar pharmacophore features such as the comparative ligand so it is predicted to have activity for breast anticancer, cervical anticancer and colorectal anticancer. The results of molecular docking showed that compound stigmaterol, phenanthroindolizidine, β -stigmaterol, dehydroantofine, dehydrotylophorine, α -amyrin, β -amyrin, genistein, ficuseptine-A and tylophorine having better a affinity than the comparative ligands. The results of prediction drug likeness based on Lipinski's Rule of Five showed that all compounds *Ficus septica* Burm. L have a good bioavailability. The results of prediction absorption and distribution profile showed that compound 3,4,5-trimethoxyacetophenone, coumarine, dehydroantofine, dehydrotylophorine, phenanthroindolizidine, ficuseptine-A, 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone and tylophorine meet the parameters absorption and distribution profile. The results of prediction toxicity showed that compound 1-triacontanol, α -amyrin, β -amyrin, myristic acid, palmitic acid, 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone and 3,4,5-trimethoxyacetophenone meet the toxicity parameters so that it is safe for the body.

Keywords: anticancer, *Ficus septica* Burm. L, pharmacophore screening, molecular docking

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas segala Rahmat dan Hidayah-Nya yang luar biasa sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan judul **“SCREENING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DAUN AWAR-AWAR (*Ficus septica* Burm. L) TERHADAP KANKER PAYUDARA, KANKER SERVIKS DAN KANKER KOLOREKTAL”** tepat pada waktunya.

Penulis menyadari bahwa selesainya tugas akhir ini tentu tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Bersamaan dengan kata pengantar ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Bapak Benny Permana, Ph.D. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama proses penyusunan tugas akhir ini.
3. Ibu apt. Meilia Suherman, M.Farm. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama proses penyusunan tugas akhir ini.
4. Kedua orang tua dan adikku tercinta, Bapak Kandar dan Ibu Nartimah serta Prasetyo Aji Setiawan yang telah memberikan semangat, nasihat,

do'a dan kasih sayang yang tiada henti serta bantuan baik moril maupun materil.

5. Seluruh dosen pengajar dan staff akademik yang secara tidak langsung telah memberikan ilmu dan membantu dalam penyusunan tugas akhir ini.
6. Sahabat-sahabat terbaik, Lia Triana, Nur Lailatul dan Retnowati W yang selalu mensupport, memberikan solusi serta membantu selama proses penyusunan tugas akhir ini.
7. Teman-teman sesama penelitian dan teman-teman angkatan 2016, khususnya Sherin Anindhia dan Reka Asmar yang telah membantu selama proses penyusunan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tugas akhir ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari kata sempurna. Kritik serta saran yang membangun sangat penulis harapkan. Penulis berharap semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi bidang farmasi terutama dalam bidang kimia medisinal untuk pengembangan dan perancangan obat baru dan semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karunianya, Aamiin.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Daun Awar-awar (<i>Ficus septica</i> Burm. L)	4
2.1.2 Klasifikasi Tanaman	4
2.1.2 Nama Tanaman	4
2.1.3 Uraian Tanaman.....	5
2.1.4 Kandungan Kimia	6
2.1.5 Aktivitas Farmakologi	6
2.2 Kanker Payudara.....	6
2.3 Kanker Serviks.....	8
2.4 Kanker Kolorektal.....	10
2.5 Reseptor	12
2.5.1 Reseptor Estrogen	12
2.5.2 Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase	

	7 (MAP3K7).....	14
2.5.3	Leukotrien A4 Hidrolase.....	14
2.5.4	<i>Vascular Endothelia Growth Factor (VEGFR)</i>	14
2.6	Agen Pengobatan	15
2.6.1	Tamoxifen	15
2.6.2	Genistein	15
2.6.3	Takinib	15
2.6.4	Bestatin	16
2.6.5	BIBF1120/Nintedanib.....	16
2.7	Ikatan Kimia.....	16
2.7.1	Ikatan Hidrogen	16
2.7.2	Ikatan Ionik/Elektrostatik.....	16
2.7.3	Ikatan Van Der Waals.....	17
2.7.4	Gaya Hidrofobiik	17
2.8	Permodelan Farmakofor.....	17
2.9	Penambatan Molekul	18
2.10	<i>Lipinski's Rule of Five</i>	19
2.11	Program Komputasi	20
2.11.1	<i>Chem Draw</i> [®]	20
2.11.2	<i>Protein Data Bank</i>	20
2.11.3	<i>PubChem</i>	21
2.11.4	<i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	21
2.11.5	<i>Autodock Tools</i> [®]	21

2.11.6	<i>LigandScout</i> [®]	22
2.11.7	<i>Pre-ADMET</i>	22
2.11.8	<i>Toxtree</i> [®]	22
2.11.9	<i>Binding Database</i>	22
2.11.10	<i>DUD-E</i>	23
III	METODE PENELITIAN.....	24
IV	PENELITIAN.....	27
4.1	Alat.....	27
4.2	Bahan	27
4.3	Prosedur Kerja	29
V	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
6.1	Kesimpulan	53
6.2	Saran.....	54
	DAFTAR PUSTAKA	55
	LAMPIRAN.....	60

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1. ALUR PENELITIAN <i>SCREENING</i> FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL	60
2. SITUS DAN PROGRAM	61
3. STRUKTUR 3D RESEPTOR	66
4. STRUKTUR 2D SENYAWA UJI	68
5. <i>SCREENING</i> FARMAKOFOR	71
6. HASIL PREDIKSI <i>DRUG LIKENESS</i> MENURUT ATURAN <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	79
7. VALIDASI METODE PENAMBATAN MOLEKUL.....	81
8. HASIL PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA UJI.....	87
9. HASIL PREDIKSI SIFAT FARMAKOKINETIKA.....	102
10. HASIL PREDIKSI TOKSISITAS	104

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
IV.1	Senyawa Daun Awar-awar (<i>Ficus septica</i> Burm. L).....	68
V.1	Hasil Validasi Model Farmakofor	75
V.2	Hasil <i>Screening</i> Farmakofor ER- α	77
V.3	Hasil <i>Screening</i> Farmakofor ER- β	77
V.4	Hasil <i>Screening</i> Farmakofor VEGFR-2 <i>kinase</i>	78
V.5	Hasil <i>Screening</i> Farmakofor LTA4H	78
V.6	Hasil Prediksi Drug Likeness Senyawa <i>Ficus septica</i> Burm. L menurut aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	79
V.7	Hasil Validasi Penambatan Molekul	81
V.8	Hasil Penambatan Molekul Pada ER- α	87
V.9	Hasil Penambatan Molekul Pada ER- β	90
V.10	Hasil Penambatan Molekul Pada MAP3K7/TAK1	93
V.11	Hasil Penambatan Molekul Pada VEGFR-2 <i>kinase</i>	96
V.12	Hasil Penambatan Molekul Pada LTA4H	99
V.13	Hasil Prediksi Profil Absorpsi dan Profil Distribusi Senyawa <i>Ficus septica</i> Burm. L	102
V.14	Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa <i>Ficus septica</i> Burm. L.....	104

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1	Tinjauan daun awar-awar (<i>Ficus septica</i> Burm. L)..... 6
IV.1	Alur penelitian <i>screening</i> farmakofor dan penambatan molekul 60
IV.2	Situs protein data bank 61
IV.3	Situs <i>pubChem</i> 61
IV.4	Program <i>autodock tools</i> [®] 62
IV.5	Program <i>discovery studio visualizer</i> [®] 62
IV.6	Situs <i>binding database</i> 63
IV.7	Situs <i>DUD-E</i> 63
IV.8	Program <i>ligandscout</i> [®] 64
IV.9	Program <i>chem draw professional 15.0</i> [®] 64
IV.10	Situs <i>pre-ADMET</i> 65
IV.11	Program <i>toxtree</i> [®] 65
IV.12	Struktur 3D reseptor 66
V.1	Hasil <i>screening</i> farmakofor pada ER- α 71
V.2	Hasil <i>screening</i> farmakofor pada ER- β 71
V.3	Hasil <i>screening</i> farmakofor pada VEGFR-2 <i>kinase</i> 72
V.4	Hasil <i>screening</i> farmakofor pada LTA4H 72
V.5	Model 1 farmakofor ligan ER- α 73
V.6	Model 1 farmakofor ligan ER- β 73
V.7	Model 1 farmakofor ligan VEGFR-2 <i>kinase</i> 74

V.8	Model 1 farmakofor ligan LTA4H	74
V.9	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 3ERT dengan ligan hasil <i>redocking</i>	82
V.10	Interaksi ligan alami dengan residu-residu asam amino pada ER- α	82
V.11	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 1QKM dengan ligan hasil <i>redocking</i>	83
V.12	Interaksi ligan alami dengan residu-residu asam amino pada ER- β	83
V.13	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 5V5N dengan ligan hasil <i>redocking</i>	84
V.14	Interaksi ligan alami dengan residu-residu asam amino pada MAP3K7/TAK1	84
V.15	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 3C7Q dengan ligan hasil <i>redocking</i>	85
V.16	Interaksi ligan alami dengan residu-residu asam amino pada VEGFR-2 <i>kinase</i>	85
V.17	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 3U9W dengan ligan hasil <i>redocking</i>	86
V.18	Interaksi ligan alami dengan residu-residu asam amino pada leukotrien A4 hidrolase	86