ANIDA ALMALIA MAULIDINI

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN JAMBON (*Syzygium nervosum* A. Cunn. ex DC.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2024

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN JAMBON (*Syzygium nervosum* A. Cunn. ex DC.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

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, Oktober 2024

Oleh:

Anida Almalia Maulidini
24041120076

Disetujui Oleh :

Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si	**apt. Meilia Suherman, M.Farm**
Pembimbing Utama	Pembimbing Serta

Kutipan atau saduran, 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 **"STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN JAMBON (*Syzygium Nervosum* A. Cunn. ex DC.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA"** 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 adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, Oktober 2024

Yang membuat pernyataan

Tertanda



Anida Almalia Maulidini

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN JAMBON (*Syzygium nervosum* A. Cunn. ex DC.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

ANIDA ALMALIA MAULIDINI
24041120076

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kasus kanker tertinggi kedua setelah kanker paru-paru yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan. Upaya yang dapat dilakukan dalam pengembangan obat kanker payudara yaitu pemanfatan tanaman yang dapat meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalkan efek samping yang terjadi, salah satunya dari tanaman *Syzygium nervosum* A. Cunn. ex DC. *Syzygium nervosum* telah terbukti menekan pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC_{50} 4.3-6.6 μM. Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan *lead compound* yang berpotensi sebagai obat antikanker payudara dengan melakukan studi farmakofor, simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamic* terhadap 127 senyawa aktif dalam tanaman *Syzygium nervosum* pada reseptor ER-α, ER-β, Progesteron dan HER-2. Senyawa *3-O-Methylellagic acid-4'-O-α-L-rhamnopyranoside* berpotensi selektif terhadap HER2 yang memiliki aktivitas antikanker payudara dengan nilai *fit score* 42,66%. Hasil *molecular docking* terhadap HER2 diprediksi memiliki aktivitas antikanker payudara dengan nilai energi bebas *Gibbs* (ΔG) sebesar -10,4 kkal/mol lebih baik dibandingkan dengan obat pembanding Trastuzumab dengan nilai energi bebas *Gibbs* (ΔG) -7,9 kkal/mol dan terikat dengan asam amino esensial ASP 863. Hasil *molecular dynamic* menunjukkan kestabilan interaksi pada waktu simulasi selama 100 ns sehingga *3-O-Methylellagic acid-4'-O-α-L-rhamnopyranoside* dapat dijadikan *lead compound* sebagai kandidat obat antikanker payudara terhadap reseptor target HER2 yang dapat dikembangkan sebagai sediaan injeksi.

Kata kunci: kanker payudara, *Syzygium nervosum, in silico, molecular dynamic,* HER2.

IN SILICO STUDY OF THE POTENTIAL OF ACTIVE COMPOUNDS OF JAMBON PLANT (Syzygium nervosum A. Cunn. ex DC.*) AS BREAST ANTICANCER*

ANIDA ALMALIA MAULIDINI
24041120076

ABSTRACT

Breast cancer was the second most common cancer after lung cancer in 2022 and is the leading cause of death among women. One approach to developing breast cancer treatments involves using plants to enhance therapeutic efficacy and minimize side effects, such as the plant Syzygium nervosum A. Cunn. ex DC. *Syzygium nervosum has been shown to inhibit the growth of MCF-7 breast cancer cells with an IC50 value of 4.3-6.6 μM. This study aimed to identify lead compounds with potential as breast cancer drugs by performing pharmacophore studies, molecular docking simulations, and molecular dynamics on 127 active compounds from Syzygium nervosum targeting the ER-α, ER-β, Progesterone, and HER-2 receptors. The compound 3-O-Methylellagic acid-4'-O-α-L-rhamnopyranoside shows selective potential towards HER2, with an antitumor activity fit score of 42.66%. Molecular docking results predicted that this compound has better antitumor activity against HER2, with a Gibbs free energy (ΔG) of -10.4 kcal/mol, compared to the reference drug Trastuzumab, which has a ΔG of -7.9 kcal/mol, and binds to the essential amino acid ASP 863. Molecular dynamics results indicated stable interactions over a 100 ns simulation, suggesting that 3-O-Methylellagic acid-4'-O-α-L-rhamnopyranoside could be a promising lead compound for breast cancer treatment targeting the HER2 receptor and could potentially be developed into an injectable formulation.*

Keywords: *breast cancer, Syzygium nervosum, in silico, molecular dynamics, HER2.*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tugas akhir yang berjudul **"STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN JAMBON (*Syzygium Nervosum* A. Cunn ex DC.) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA"**. Tugas ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Dalam penyusunan tugas akhir ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini dengan segenap kerendahan hati penulis menyampaikan rasa hormat dan mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si. selaku Pembimbing utama dan apt. Meilia Suherman, M.Farm. selaku Pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dan mengarahkan penulis selama penyusunan tugas akhir ini.
3. Novriyanti Lubis, S. T.,M.Si selaku Dosen Wali yang telah memberikan arahan selama proses perkuliahan.
4. apt. Siti Hindun, M.Farm. selaku Koordinator Tugas Akhir yang selalu memberikan informasi dan arahan dalam penyelesaian tugas akhir.
5. Seluruh Dosen Jurusan Farmasi yang telah membekali berbagai ilmu pengetahuan dan pengalamannya.

6. Teristimewa untuk kedua orangtua saya, Bapak H. Agus Saepudin S.Pd dan Ibu Hj. Nurhayati yang selalu memberikan kasih sayang, perhatian, motivasi dan dukungan yang sangat luar biasa baik moril maupun materil tanpa henti bagi penulis serta menguatkan penulis dalam doa-doanya.
7. Tak lupa kepada teh Linda, teh Widza dan de Nazla yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat dan kasih sayang yang luar biasa.
8. Sahabat terbaik Sita Adelia yang selalu memberikan motivasi semangat, dukungan tanpa henti dan selalu mau saya repotkan, terima kasih semoga sama-sama dilancarkan sampai akhir perjuangan.
9. Teman-teman Wanita Sholehah Nan Sabar yang selalu ada dalam setiap langkah pada proses penyelesaian tugas akhir ini.
10. Seluruh teman di Universitas garut, terkhusus kelas C Farmasi 2020, Tim *Docking* yang selalu berbagi pemikiran, dukungan, dan semangatnya.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang turut memberikan bantuan dan dukungannya.
12. Terakhir, diri saya sendiri. Apresiasi sebesar-besarnya karena telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai. Terimakasih karena terus berusaha dan tidak menyerah.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penulisan tugas akhir ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun dari pembaca sangat diharapkan. Akhir kata semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat khusus bagi penulis dan umumnya bagi pembaca.

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI iii

DAFTAR LAMPIRAN vii

DAFTAR TABEL ix

DAFTAR GAMBAR xi

BAB

I PENDAHULUAN 1

II TINJAUAN PUSTAKA 5

2.1 Tinjauan Botani Jambon (*Syzygium nervosum* A.Cunn.ex DC*)* 5

2.1.1 Taksonomi Tanaman 5

2.1.2 Nama Daerah 6

2.1.3 Morfologi Tanaman 6

2.1.4 Aktivitas Farmakologi dan Kandungan Senyawa 6

2.2 Kanker 9

2.2.1 Kanker Payudara 9

2.2.2 Faktor Risiko Kanker Payudara 9

2.2.3 Patofisiologi Kanker Payudara 10

2.2.4 Pengobatan Kanker Payudara 10

2.3 Reseptor 11

2.4 Reseptor Kanker Payudara 11

2.4.1 Estrogen 11

2.4.2 Progesteron 11

2.4.3 HER2 12

2.5 Tatalaksana Pengobatan Kanker Payudara 12

2.6 *Computer Aided Drug Design* (CADD) 13

2.7 Studi Farmakofor 13

2.8 Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*) 14

2.9 Dinamika Molekuler (*Molecular Dynamic*) 15

2.10 Program Komputasi 15

2.10.1 *Protein Data Bank* 15

2.10.2 *PubChem* 16

2.10.3 *Discovery Studio Visualizer* 16

2.10.4 *LiganScout* 17

2.10.5 *Binding Data Base* 17

2.10.6 *DUD-E* 17

2.10.7 *AutoDock* 17

2.10.8 *AutoDock Vina* 18

2.10.9 *Pass Online* 18

2.10.10 *Marvin Sketch®* 18

2.10.11 *ChemDraw* 19

2.10.12 *Open Babel GUI* 19

2.10.13 *KNApSAcK* 19

2.10.14 *PreADMET* 19

2.10.15 *Lipinski's Rule of Five* 20

III METODOLOGI PENELITIAN 21

IV PENELITIAN 25

4.1 Alat 25

4.1.1 Perangkat Keras (*Hardware*) 25

4.1.2 Perangkat Lunak (*Software*) 25

4.1.3 Situs Online 26

4.2 Bahan 26

4.2.1 Struktur Senyawa Uji 26

4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor 28

4.2.3 Struktur Ligan Pembanding 28

4.3 Prosedur Penelitian 29

4.3.1 Pencarian Senyawa Aktif 29

4.3.2 Skrining Aktivitas Antikanker 29

4.3.3 Studi Farmakofor 29

4.3.4 Simulasi *Molecular Docking* 31

4.3.5 Prediksi *Lipinski's Rule of Five* (*Druglikeness*)..... 33

4.3.6 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas 34

4.3.7 Simulasi *Molecular Dynamic*..... 34

V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN..... 38

5.1 Pencarian Senyawa Aktif *Syzygium nervosum* A. Cunn. Ex DC 38

5.2 Skrining Aktivitas Antikanker Payudara 39

5.3 Studi Farmakofor 42

5.4 Simulasi *Molecular Docking* 48

5.5 Prediksi *Lipinski's Rule Of Five (Druglikeness)*..... 58

5.6 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas 59

5.7 Simulasi *Molecular Dynamic*..... 62

VI SIMPULAN DAN SARAN..... 69

6.1 Simpulan 69

6.2 Saran..... 69

DAFTAR PUSTAKA 70

LAMPIRAN..... 75

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	ALUR PENCARIAN SENYAWA AKTIF, SKRINING AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA, DAN STUDI FARMAKOFOR	75
2	ALUR SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN SIMULASI *MOLECULAR DYNAMIC*	77
3	ALUR PREDIKSI *LIPINSKI'S RULE OF FIVE (DRUGLIKENESS)*, PREDIKSI FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITAS	80
4	SITUS DAN APLIKASI	81
5	STRUKTUR 3D RESEPTOR	89
6	STRUKTUR 2D LIGAN PEMBANDING	91
7	HASIL PENCARIAN SENYAWA	93
8	RUMUS MOLEKUL, STRUKTUR 2D DAN 3D SENYAWA UJI	100
9	HASIL SKRINING AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA	132
10	HASIL STUDI FARMAKOFOR	141
11	GRID-BOX VALIDASI *DOCKING*	156
12	CONFIG *DOCKING*	157
13	HASIL VALIDASI *DOCKING*	158
14	VISUALISASI TUMPANG TINDIH HASIL VALIDASI *DOCKING*	159

15 HASIL SIMULASI *MOLECULAR DOCKING*..... 160

16 VISUALISASI HASIL SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* LIGAN ALAMI, LIGAN PEMBANDING DAN SENYAWA TERBAIK 190

17 HASIL PREDIKSI *DRUGLIKENESS* 195

18 HASIL PREDIKSI ADMET 203

19 HASIL SIMULASI *MOLECULAR DYNAMIC* 212

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
V. 1	Perhitungan *goodness hit score* reseptor ID PDB 3ERT……	43
V. 2	Perhitungan *goodness hit score* reseptor ID PDB 1QKM ...	44
V. 3	Perhitungan *goodness hit score* reseptor ID PDB 1SQN.....	45
V. 4	Perhitungan *goodness hit score* reseptor ID PDB 3PP0	46
VII. 1	Struktur 3D Reseptor Kanker Payudara.....	89
VII. 2	Struktur 2D Ligan Pembanding	91
VII. 3	Daftar Senyawa Aktif.....	93
VII. 4	Rumus Molekul, Struktur 2D dan 3D Senyawa Uji	100
VII. 5	Hasil Skrining Aktivitas Antikanker Payudara	132
VII. 6	Hasil Skrining Aktivitas Antikanker	139
VII. 7	Hasil Skrining Aktivitas Antioksidan	140
VII. 8	Hasil Validasi Farmakofor	141
VII. 9	Hasil Skrining Farmakofor Ligan Uji Terhadap Reseptor ER-α.....	143
VII. 10	Hasil Skrining Farmakofor Ligan Uji Terhadap Reseptor ER-β.....	147
VII. 11	Hasil Skrining Farmakofor Ligan Uji Terhadap Reseptor Progesteron	148
VII. 12	Hasil Skrining Farmakofor Ligan Uji Terhadap Reseptor HER2	151
VII. 13	Hasil Validasi *Docking*.....	158

VII. 14 Hasil Molecular Docking ER-α dan Analisis Residu Asam Amino 160

VII. 15 Hasil Molecular Docking ER-β dan Analisis Residu Asam Amnio 169

VII. 16 Hasil Molecular Docking Progesteron dan Analisis Residu Asam Amino 172

VII. 17 Hasil Molecular Docking HER2 dan Analisis Residu Asam Amino 179

VII. 18 Hasil Prediksi *Druglikeness* 195

VII. 19 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik dan Tokisitas 203

VII. 20 Hasil MMGBSA Reseptor ER-α..... 213

VII. 21 Hasil MMGBSA Reseptor ER-β..... 215

VII. 22 Hasil MMGBSA Reseptor Progesteron 217

VII. 23 Hasil MMGBSA Reseptor HER2 219

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
II. 1	Tanaman Jambon (*Syzygium nervosum*).....	5
II. 2	Kanker Payudara	9
VII. 1	Alur penelitian pencarian senyawa aktif……..	75
VII. 2	Alur penelitian skrining aktivitas antikanker	75
VII. 3	Alur penelitian studi farmakofor	76
VII. 4	Alur penelitian simulasi *molecular docking*.....	77
VII. 5	Alur penelitian simulasi *molecular dynamic*	79
VII. 6	Alur penelitian prediksi *Lipinski's Rule Of Five (Druglikeness)*	80
VII. 7	Alur penelitian prediksi farmakokinetik dan toksisitas	80
VII. 8	Tampilan situs PASS Online.....	81
VII. 9	Tampilan situs KNApSacK	81
VII. 10	Tampilan situs Pubchem.....	82
VII. 11	Tampilan situs Protein Data Bank	82
VII. 12	Tampilan situs Binding Data Base	83
VII. 13	Tampilan situs DUD-E	83
VII. 14	Tampilan software Discovery Studio Visualizer	84
VII. 15	Tampilan software Ligandscout	84
VII. 16	Tampilan software Marvin Sketch.....	85
VII. 17	Tampilan software Open Babel	85

VII. 18 Tampilan software AutodockTools 86
VII. 19 Tampilan situs Lipinski Rule of Five 86
VII. 20 Tampilan situs PreADMET 87
VII. 21 Tampilan situs Amber 87
VII. 22 Tampilan situs Chemdraw 88
VII. 23 Tampilan situs Autodock Vina 88
VII. 24 Grid-box validasi ER-α dan ER-β 156
VII. 25 Grid-box validasi Progesteron dan HER2 156
VII. 26 Config validasi ER-α dan ER-β 157
VII. 27 Config validasi Progesteron dan HER2 157
VII. 28 Visualisasi tumpang tindih validasi docking ER-α 159
VII. 29 Visualisasi tumpang tindih validasi docking ER-β 159
VII. 30 Visualisasi tumpang tindih validasi docking Progesteron . 159
VII. 31 Visualisasi tumpang tindih validasi docking HER2 159
VII. 32 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami 4-Hydroxytamoxifen terhadap ER-α 190
VII. 33 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan Quercetin terhadap ER-α 190
VII. 34 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami Genistein terhadap ER-β 191
VII. 35 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan Luteolin terhadap ER- β 191
VII. 36 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami Norethindrone terhadap Progesteron 192

VII. 37 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan 3-O-Methylellagic acid-4′-O-α-L-rhamnopyranoside terhadap Progesteron 192

VII. 38 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan alami O3Q terhadap HER2 193

VII. 39 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan ligan pembanding Trastuzumab terhadap HER2 193

VII. 40 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) ligan Tamarixetin terhadap HER2 194

VII. 41 Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor ER- α..... 212

VII. 42 Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor ER- α..... 212

VII. 43 Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor ER-β..... 214

VII. 44 Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor ER-β..... 214

VII. 45 Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor Progesteron 216

VII. 46 Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor Progesteron. 216

VII. 47 Grafik nilai RMSD kompleks ligan-reseptor HER2 218

VII. 48 Grafik nilai RMSF kompleks ligan-reseptor HER2 218