

NENDEN SITI HERDIANTI

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN
ADAS (*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL
KANKER PARU-PARU A549**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr.Siva Hamdani, MARS.,M.farm

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN
ADAS (*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL
KANKER PARU-PARU A549**

TUGAS AKHIR

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

Garut, Oktober 2022

Oleh:

NENDEN SITI HERDIANTI

24041118082

Disetujui Oleh :


Benny Permana, S.Si., M.Si., Ph.D.
Pembimbing Utama


apt. Effan Cahyati Junaedi, M.Farm
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 tugas akhir dengan judul **“SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN ADAS (*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL KANKER PARU-PARU A549”** 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, Oktober 2022

Yang membuat pernyataan

Tertanda



NENDEN SITI HERDIANTI

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN ADAS
(*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL KANKER PARU-
PARU A549**

Nenden Siti Herdianti
24041118081

ABSTRAK

Tanaman Adas (*Foeniculum vulgare*) sering digunakan sebagai obat tradisional dan telah dilakukan percobaan secara *in vitro* berpotensi dapat menginduksi kematian sel kanker sebesar 92% terhadap sel kanker prostat LNCaP. Tujuan dari penelitian ini adalah mencari kandidat senyawa yang terdapat di dalam tanaman Adas (*Foeniculum vulgare*) yang memiliki potensi sebagai penghambat kanker paru-paru sel line A549 yang merupakan jenis sel kanker paru NSCLC melalui interaksi dengan reseptor dari famili tirosin kinase EGFR/erbB1 (*Epidermal Growth Factor Receptor*) dengan kode PDB 3POZ dan reseptor EGFR dengan kode PDB 3W32 yang dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan program *Autodock Tool*[®], prediksi farmakokinetik menggunakan website Pre-ADMET, prediksi druglikeness menggunakan website *Lipinski's rule of five* dan toksisitasnya menggunakan program Toxtree[®]. Hasil simulasi *molecular docking* menunjukkan bahwa tidak ada senyawa yang memiliki nilai ΔG lebih negatif daripada ligan alami *Epidermal Growth Factor Receptor* (PDB 3POZ) dengan ΔG sebesar -11.96 Kkal/mol, K_i 1.72 μM namun senyawa stigmasterol memiliki afinitas lebih baik terhadap ligan pembanding dengan ΔG sebesar -11.93 Kkal/mol, nilai K_i 1.80 μM , sedangkan ligan pembanding menghasilkan ΔG -10.80 Kkal/mol, K_i 12.15 μM , pada reseptor EGFR (PDB 3W32) senyawa stigmasterol menghasilkan ΔG -12.47 Kkal/mol, K_i 723.47, sedangkan ligan pembanding menghasilkan ΔG sebesar -7.98 Kkal/mol dan K_i 1.42 μM . Hasil penetapan *Lipinski's Rule of Five* senyawa kandidat dinyatakan tidak memenuhi 5 syarat Lipinski's yang berarti perlu dikembangkan lebih lanjut untuk dapat memenuhi 5 syarat Lipinski. Hasil analisis farmakokinetik senyawa stigmasterol memiliki permeabilitas sedang, absorpsi baik serta memiliki ikatan kimia yang kuat. Hasil analisis toksisitas senyawa stigmasterol memiliki nilai ambang batas paparan yang aman.

Kata kunci: *Foeniculum vulgare*, NSCLC, Penambatan molekul

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN ADAS
(*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL KANKER PARU-
PARUA549**

Nenden Siti Herdianti
24041118081

ABSTRACT

Fennel (*Foeniculum vulgare*) is often used as traditional medicine and previous in vitro experiments showed the potential of fennel to induce cancer cell death of 92% against LNCaP prostate cancer cells. This research aims to find candidate active compounds of Fennel as an inhibitor of lung cancer cell line A549 which is a type of NSCLC lung cancer cell through interaction with receptors from the tyrosine kinase family EGFR/erbB1 (Epidermal Growth Factor Receptor) PDB 3POZ and EGFR receptors (pdb 3W32) which were conducted through in silico test using the Autodock program, pharmacokinetic prediction using Pre-ADMET website, druglikeness prediction using Lipinski's Rule of Five and Toxicity using Toxtree[®] software. The molecular docking simulation results showed that none of the compounds had a more negative ΔG value than the natural ligand Epidermal Growth Factor Receptor (PDB 3POZ) with an ΔG of -11.96 Kcal/mol K_i 1.72 M but the stigmasterol compound had a better affinity for the comparison ligand, the value of ΔG is 11.93 Kcal/mol, K_i 1.80 μM , while the comparison ligand had ΔG -10.80 Kcal/mol, K_i 12.15 μM , and at the EGFR (PDB 3W32) receptor stigmasterol compounds produced ΔG -12.47 Kcal/mol, K_i 723.47 μM , while the comparison ligand produced ΔG of -7.98 Kcal/mol and K_i 1.42 μM . The test result also showed the candidate compound did not meet the requirements of Lipinski's Rule of Five, so that it needed to be further developed. The result of the pharmacokinetic analysis of the stigmasterol compound had moderate permeability, good absorption and had strong chemical bounds. The result of the toxicity analysis of stigmasterol compound have a safe exposure threshold value.

Keywords: *Foeniculum vulgare*, Molecular Docking, NSCLC

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Proposal Tugas Akhir dengan judul **“SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN ADAS (*Foeniculum vulgare*) SEBAGAI PENGHAMBAT SEL KANKER PARU-PARU A549”**. Selawat dan salam senantiasa tercurah limpahkan kepada Rasulullah SAW. Penyusunan Proposal Tugas Akhir ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Prodi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Dengan penuh rasa hormat dan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS, M. Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Benny Permana, S.Si.,M.Si., Ph.D selaku pembimbing utama dan apt. Effan Cahyati Junaedi, M.Farm selaku pembimbing serta, yang telah bersedia memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan Proposal Tugas Akhir.
3. apt. Siti Hindun, M.Si. selaku koordinator Tugas Akhir Angkatan 2018 yang senantiasa dengan sabar memberikan informasi dan arahan untuk menyelesaikan tahapan-tahapan Tugas Akhir.
4. Mama, Bapak, teteh dan aa yang senantiasa memberikan doa dan

dukungannya baik secara moril maupun materil sehingga penulis mampu menyelesaikan Tugas Akhir ini.

5. Amira Halimatusadiyah yang selalu mendengarkan keluhan kesah dan memberikan motivasi, serta doa dan dukungan dalam penyusunan Tugas Akhir ini.
6. Fitri, Fitni Avini, Maila Bintan Kamila, Abdussyukur, Lutfi Aulia Aliansyah dan Mia Wati sebagai teman diskusi yang selalu memberikan semangat dan bantuan selama perkuliahan maupun dalam proses penyusunan Proposal Tugas Akhir ini.
7. Serta teman-teman seperjuangan Farmasi 2018 khususnya Kelas B Farmasi 2018 yang telah memberikan warna selama perkuliahan 8 semester ini.
8. Kepada seluruh anggota *NCT Dream* yang telah menemani dan memotivasi penulis dalam penyusunan Tugas Akhir ini melalui karyanya yang indah.

Akhir kata, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, semoga Allah SWT limpahkan rahmat dan karunianya dalam setiap kebaikan. Penulis menyadari bahwa penusunan Proposal Tugas Akhir ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga dapat memperbaiki penulisan selanjutnya.

DAFTAR ISI

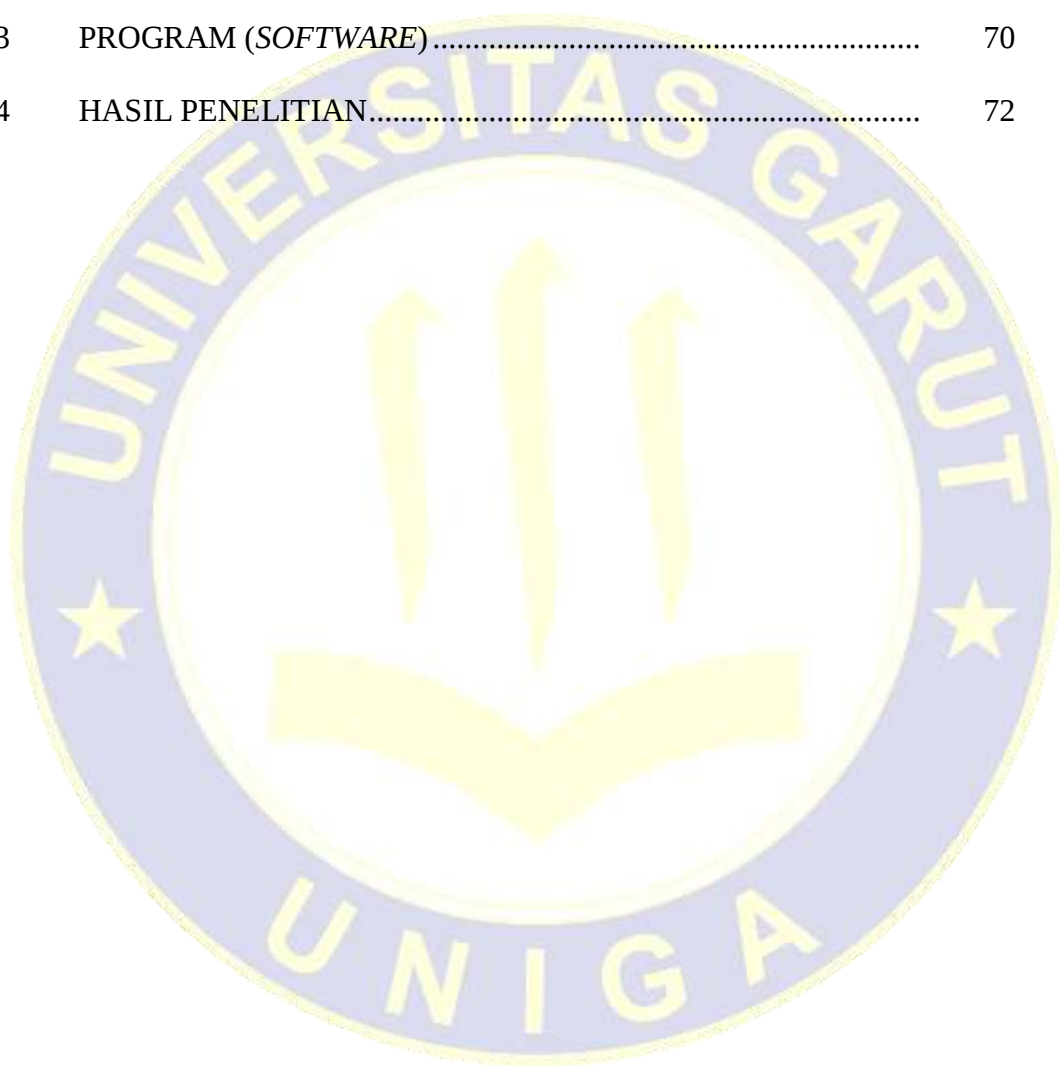
	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
 BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan Botani Tanaman Adas.....	4
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Adas	4
2.1.2 Deskripsi Tanaman	4
2.1.3 Kandungan	5
2.2 Kanker Paru-paru.....	7
2.2.1 Definisi	7
2.2.2 Patofisiologis	8
2.3 Reseptor.....	9
2.3.1 Reseptor Protein Tirosin Kinase	9
2.4 Agen Pengobatan.....	11
2.5 Program Komputasi	11
2.5.1 Protein Data Bank (PDB)	12
2.5.2 Pubchem	12

2.5.3	<i>Lipinski's Rule of Five</i>	12
2.5.4	<i>Discovery Studio Visualizer®</i>	13
2.5.5	<i>Autodocktools®</i>	13
2.5.6	<i>Pre-ADMET®</i>	13
2.5.7	<i>Toxtree®</i>	13
2.6	Penambatan Molekul (Molecular Docking).....	14
III	METODE PENELITIAN.....	16
IV	PENELITIAN	18
4.1	Alat	18
4.1.1	Perangkat keras (Hardware)	18
4.1.2.	Perangkat lunak (Software)	18
4.2	Bahan	18
4.2.1	Struktur Tiga Dimensi (3D) Reseptor	18
4.2.1	Struktur Tiga Dimensi Ligan Uji	19
4.2.2	Struktur Tiga Dimensi (3D) Ligan Pembanding	20
4.3	Prosedur Kerja	21
4.3.1	Skrining Senyawa Antineoplastik pada Tanaman Adas	21
4.3.2	Prediksi <i>Druglikeness</i>	22
4.3.3	Prediksi Farmakokinetik	22
4.3.4	Prediksi Toksisitas	23
4.3.5	Penambatan Molekul	23
V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	26
5.1	Pengumpulan Struktur Ligan Uji	26

5.2	Prediksi Aktivitas Antineoplastik Ligan Uji	28
5.3	Struktur Molekul Reseptor dan Metode Validasi.....	28
5.4	Pengaturan Grid Box	33
5.5	Preparasi Ligan Uji dan Ligan Pembanding	35
5.6	Penambatan Molekul Senyawa Uji dan Ligan Pembanding	36
5.7	Analisis dan Visualisasi Senyawa Uji dan Ligan Pembanding	37
5.8	Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	49
5.9	Analisis Farmakokinetik (<i>ADME Prediction</i>)	51
5.10	Analisis Toksisitas (<i>Toxicity Prediction</i>)	53
VI	KESIMPULAN DAN SARAN	55
6.1	Kesimpulan.....	56
6.2	Saran	56
	DAFTAR PUSTAKA	58
	LAMPIRAN	65

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN	65
2 SITUS (WEBSITE).....	67
3 PROGRAM (SOFTWARE).....	70
4 HASIL PENELITIAN.....	72



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Senyawa Aktif dalam Tanaman Adas.....	19
V.1 Hasil Pengumpulan Senyawa dan Tanaman Adas	26
V.2 Nilai ΔG , Nilai K_i & Interaksi Residu Asam Amino Ligan Uji Terbaik dengan Ligan Alami (pdb 3POZ) dan Ligan Uji dan Ligan Pembanding.....	44
V.3 Nilai ΔG , Nilai K_i & Interaksi Residu Asam Amino Ligan Uji Terbaik dengan Ligan Alami (pdb 3W32) dan Ligan Uji dan Ligan Pembanding.....	46
V.4 <i>Lipinski's Rule of Five</i> Ligan Uji Terbaik.....	50
V.5 <i>ADME Prediction</i> Senyawa Uji Terbaik	52
V.6 <i>Toxicity Prediction</i> Senyawa Uji Terbaik	54
VI.1 Hasil Prediksi Aktivitas pada Tanaman Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>) menggunakan Website Way2Drug.....	72
VI.2 Nilai ΔG , Nilai K_i dan Interaksi Residu Asam Amino Ligan Uji dengan Ligan Alami EGFR (pdb 3POZ)	79
VI.3 Nilai ΔG , Nilai K_i dan Interaksi Residu Asam Amino Ligan Uji Dengan Ligan Alami EGFR (pdb 3POZ).....	99
VI.4 Hasil <i>Lipinski's Rule of Five</i> Ligan Uji	120
VI.5 <i>ADME Prediction</i> Ligan Uji	129
VI.6 <i>Toxicity Prediction</i> Senyawa Uji	133

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Tinjauan Tanaman Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	5
V.1 Struktur Tumpang Tindih Hasil <i>Redocking</i> Ligan Alami EGFR (PDB 3POZ) dengan Hasil Kristalografi	31
V.2 Residu Asam Amino Hasil <i>Redocking</i> Ligan Lami EGFR (PDB 3POZ) dan Interaksinya	31
V.3 Struktur Tumpang Tindih Hasil <i>Redocking</i> Ligan Alami EGFR (PDB 3W32) dengan Hasil Kristalografi.....	32
V.4 Residu Asam Amino Hasil <i>Redocking</i> Ligan Lami EGFR (PDB 3W32) dan Interaksinya	33
V.5 <i>Gridbox</i> Ligan Alami (PDB 3POZ)	34
V.6 <i>Gridbox</i> Ligan Alami (PDB 3W32)	35
VI.1 Alur penelitian.....	65
VI.2 Tampilan Website <i>Protein Data Bank</i>	67
VI.3 Tampilan Website Pubchem	67
VI.4 Tampilan Website <i>Lipinski's Rule of Five</i>	68
VI.5 Tampilan Website <i>Pre-ADMET</i>	68
VI.6 Tampilan Website <i>Knapsack</i>	69
VI.7 Tampilan Program Autodock®	70
VI.8 Tampilan Program <i>Discovery Studio Visualizer</i> ®	70
VI.9 Tampilan Program <i>Toxtree</i> ®	71
VI.10 Tampilan Program <i>Marvin Sketch</i> ®	71