

ASEP ANGGA QODRAT

**PENCARIAN KANDIDAT OBAT BARU SEBAGAI
ANTIKANKER PAYUDARA DARI SENYAWA AKTIF DAUN
JAMBU AIR (*Syzygium aqueum.*): *STUDI IN SILICO***



**PROGRAM STUDI SI 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

**PENCARIAN KANDIDAT OBAT BARU SEBAGAI
ANTIANKER PAYUDARA DARI SENYAWA AKTIF DAUN
JAMBU AIR (*Syzygium aqueum.*) : *STUDI IN SILICO***

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 2022

Oleh :

Asep Angga Oodrat
24041215257

Disetujui oleh :



Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si
Pembimbing Utama



apt. Effan Cahvati 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 buku tugas akhir dengan judul **“PENCARIAN KANDIDAT OBAT BARU SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA DARI SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum.*): STUDI IN SILICO”** 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 2022

Yang membuat pernyataan

Tertanda

Asep Angga Oodrat

PENCARIAN KANDIDAT OBAT BARU SEBAGAI ANTIANKER PAYUDARA DARI SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum.*): *STUDI IN SILICO*

Asep Angga Qodrat
24041215257

ABSTRAK

Penyakit kanker payudara merupakan kelainan siklus sel khas yang dapat menyebabkan pembelahan sel melebihi batas normal, akibatnya pembelahan sel yang terjadi menyerang jaringan biologis di dekatnya. Berdasarkan studi pustaka yang dilakukan, diketahui bahwa senyawa aktif daun Jambu Air (*Syzygium aqueum.*) memiliki berbagai macam aktivitas, salah satunya sebagai antikanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi senyawa aktif daun Jambu Air (*Syzygium aqueum.*) yang dapat digunakan sebagai terapi antikanker payudara. Penelitian yang dilakukan melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *skrining* farmakofor (LBDD) dan penambatan molekul (SBDD) dengan pengujian lainnya yaitu prediksi sifat fisikokimia, analisis farmakokinetik serta uji toksisitas. Berdasarkan hasil *skrining* farmakofor menunjukkan terdapat 29 senyawa yang memiliki potensi untuk dijadikan senyawa pemandu. Hasil penambatan molekul menunjukkan terdapat 2 senyawa terbaik dengan nilai energi bebas dan konstanta inhibisi mendekati ligan pembanding yaitu nilai energi bebas dan konstanta inhibisi -9.43 kkal/mol dan 1.32 nM untuk Epicatechin 3-O-gallate, -7.94 kkal/mol dan 1.51 nM untuk Sakuranetin. Berdasarkan prediksi *druglikeness* dari 29 senyawa, dihasilkan 18 senyawa yang memenuhi persyaratan *Lipinski's rule of five*. Sebanyak 12 senyawa diprediksi memiliki kemampuan absorpsi dan distribusi yang baik, dan 22 senyawa yang aman bagi tubuh yang memenuhi persyaratan parameter toksisitas.

Kata kunci: Kanker Payudara, Estrogen, Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum.*),
Skrining Farmakofor, Penambatan Molekul.

THE SEARCH OF NEW DRUG CANDIDATES AS ANTI-BREAST CANCER FROM ACTIVE COMPOUNDS OF GUAVA LEAVES (*Syzygium aqueum.*): STUDY IN SILICO

Asep Angga Qodrat
24041215257

ABSTRACT

Breast cancer is a typical cell cycle disorder that can cause cell division to exceed normal limits, resulting in cell division that attacks nearby biological tissues. Based on the literature study, it is known that the active compounds of water rose (*Syzygium aqueum.*) leaves have various activities, including anticancer. The purpose of this study was to identify the active compounds of guava leaves (*Syzygium aqueum.*) which could be used as anti-breast cancer. The research was conducted using an in-silico approach using the pharmacophore screening method (LBDD) and molecular docking (SBDD) with other tests namely prediction of physicochemical properties, pharmacokinetic analysis and toxicity tests. Based on the results of the directive pharmacophore screening, there were 29 compounds that had the potential to be used as lead compounds. The results of molecular docking showed that there were 2 best compounds with free energy values and inhibition constants closed to the comparison ligands, namely Epicatechin 3-O-gallate with free energy values and inhibition constants of -9.43 kcal/mol and 1.32 nM, and Saquaranetin with -7.94 kcal/mol and 1.51 nM. Based on the prediction of druglikeness of 29 compounds, 18 compounds met the Lipinski's rule of five parameters. Twelve compounds were predicted to have good absorption and distribution capabilities, and 22 compounds were safe for the body that met the requirements for toxicity parameters.

Keywords: Breast Cancer, Estrogen, Water Guava Leaves (*Syzygium aqueum.*), Pharmacophore Screening, Molecular Docking.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah Subhanallahu wa Ta'ala karena atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan proposal yang berjudul **“PENCARIAN KANDIDAT OBAT BARU SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA DARI SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU AIR (*Syzygium aqueum.*): STUDI IN SILICO”** ini dengan baik. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak dalam bentuk do'a, dukungan dan bimbingan, sehingga pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat serta ucapan 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., dan apt. Effan Cahyati Junaedi, M.Farm., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, ide, dan saran, serta bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan proposal ini.
3. Bapak Deden Wahyudin, M.Pd. selaku dosen wali yang telah memberikan saran dan arahan selama perkuliahan.
4. apt. Siti Hindun, M.Si. selaku koordinator TA yang senantiasa dengan sabar memberikan informasi dan petunjuk untuk menyelesaikan tugas akhir

5. Keluarga besar bapak Dio yang selalu memberikan do'a, nasihat dan dukungan baik secara moril dan materil kepada penulis dalam setiap keadaan.
6. Istri tercinta Mia Krismania yang sudah menemani dan tak pernah berhenti mendengarkan keluh kesah, selalu memberi dukungan serta semangat dalam keadaan apapun
7. Seluruh dosen, staf/karyawan Program Studi S1 Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut.
8. Seluruh teman-teman Kelas F non reguler Angkatan 2015.
9. Seluruh pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini.

Selayaknya kalimat yang menyatakan bahwa tidak ada sesuatu yang sempurna, dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan penulis yang masih sangat terbatas. Untuk itu dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang konstruktif demi perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan kesehatan serta masyarakat.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan Botani Jambu Air (<i>Syzygium aqueum.</i>).....	4
2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan	4
2.1.2 Nama Indonesia dan Nama Daerah.....	5
2.1.3 Morfologi	5
2.1.4 Ekologi dan Penyebaran.....	6
2.1.5 Kandungan Kimia Jambu Air (<i>Syzygium aqueum.</i>).....	6
2.1.6 Khasiat Jambu Air (<i>Syzygium aqueum.</i>)	6
2.2 Kanker Payudara	7
2.2.1 Pengertian.....	7
2.2.2 Faktor Resiko	8
2.2.3 Patogenesis.....	9
2.2.4 Manifestasi Klinik.....	10

2.2.5	Diagnosis.....	11
2.2.6	Tata Laksana	15
2.3	Estrogen.....	18
2.3.1	Estrogen Alfa (ER- α)	19
2.3.2	Estrogen Beta (ER- β)	19
2.4	Genistein	20
2.5	Tamoksifen.....	20
2.6	Hubungan Struktur, Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis Obat	21
2.7	Skrining Farmakofor	24
2.8	Penambatan Molekul.....	25
2.9	Program Komputasi	26
2.9.1	<i>Protein Data Bank</i>	26
2.9.2	<i>PubChem</i>	26
2.9.3	<i>DUD-E</i>	26
2.9.4	<i>Binding Database</i>	26
2.9.5	<i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	27
2.9.6	<i>AutoDock Tools</i> [®]	27
2.9.7	<i>Marvin Sketch</i> [®]	28
2.9.8	<i>Lipinski' Rule of Five</i>	28
2.9.9	<i>Pre-ADMET</i>	28
2.9.10	<i>Toxtree</i> [®]	29
III	METODE PENELITIAN	30
IV	PENELITIAN.....	33

4.1	Alat	33
4.1.1	Perangkat Keras (<i>Hardware</i>).....	33
4.1.2	Perangkat Lunak (<i>Software</i>).....	33
4.1.3	Situs <i>Online</i> (<i>Website</i>).....	33
4.2	Bahan	34
4.2.1	Struktur Tiga Dimensi Reseptor	34
4.2.2	Struktur Ligan Pembanding.....	34
4.2.3	Struktur Senyawa Uji.....	34
4.3	Prosedur Penelitian.....	35
4.3.1	<i>Skrining</i> Farmakofor.....	35
4.3.2	Penambatan Molekul	37
4.3.3	<i>Skrining Druglikeness</i>	39
4.3.4	<i>Skrining</i> Farmakokinetik	40
4.3.5	<i>Skrining</i> Toksisitas	40
V	HASIL DAN PEMBAHASAN	41
5.1	<i>Skrining</i> Farmakofor	42
5.2	Penambatan Molekul.....	45
5.3	<i>Skrining Druglikeness</i>	49
5.4	<i>Skrining</i> Farmakokinetik.....	50
5.5	<i>Skrining</i> Toksisitas	52
VI	SIMPULAN DAN SARAN	53
6.1	Simpulan.....	53
6.2	Saran	54

DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	59



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN SKRINING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL	59
2 SITUS DAN PROGRAM	60
3 STRUKTUR 3D RESEPTOR.....	66
4 STRUKTUR 2D SENYAWA UJI	67
5 HASIL <i>SKRINING</i> FARMAKOFOR	85
6 VALIDASI METODE PENAMBATAN MOLEKUL	90
7 HASIL PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA UJI	93
8 HASIL <i>SKRINING DRUGLIKENESS</i> MENURUT ATURAN <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	99
9 HASIL <i>SKRINING</i> SIFAT FARMAKOKINETIKA.....	101
10 HASIL <i>SKRINING</i> TOKSISITAS	103

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Senyawa Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i> .)	67
V.1 Hasil Validasi Model Farmakofor	87
V.2 Hasil <i>Skrining</i> Farmakofor ER- α	88
V.3 Hasil <i>Skrining</i> Farmakofor ER- β	89
V.4 Hasil Validasi Penamabatan Molekul	90
V.5 Hasil Penambatan Molekul pada ER- α	93
V.6 Hasil Penambatan Molekul pada ER- β	97
V.7 Hasil <i>Skrining Druglikeness</i> Senyawa Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i> .) menurut Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	99
V.8 Hasil <i>Skrining</i> Profil Absorpsi dan Profil Distribusi Senyawa Aktif Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i> .).....	101
V.9 Hasil <i>Skrining</i> Toksisitas Senyawa Aktif Daun Jambu Air (<i>Syzygium aqueum</i> .).....	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Tinjauan daun jambu air (<i>Syzygium aqueum.</i>)	4
II.2 Anatomi Kanker Payudara	8
II.3 Struktur Genistein.....	20
II.4 Struktur Tamoksifen.....	21
IV.1 Situs <i>Binding Database</i>	60
IV.2 Situs <i>DUD-E</i>	60
IV.3 Situs <i>Protein Data Bank</i>	61
IV.4 Situs <i>PubChem</i>	61
IV.5 Program <i>LigandScout</i>	62
IV.6 Program <i>Chemdraw</i>	62
IV.7 Program <i>Autodock Tools</i>	63
IV.8 Program <i>Discovery Studio Visualizer</i>	63
IV.9 Program <i>Marvin Sketch</i>	64
IV.10 Situs <i>SCFBio</i>	64
IV.11 Situs <i>Pre-ADME</i>	65
V.1 Program <i>Toxtree</i>	65
V.2 Struktur 3D Reseptor ER- α	66
V.3 Struktur 3D Reseptor ER- β	66
V.4 Hasil <i>Skrining</i> Farmakofor	85
V.5 Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 3ERT dengan ligan hasil <i>re-docking</i>	91

V.6	Interaksi ligan alami dengan residu asam amino pada ER- α	91
V.7	Visualisasi tumpang tindih ligan alami pada 1QKM dengan ligan hasil <i>re-docking</i>	92
V.8	Interaksi ligan alami dengan residu asam amino pada ER- β	92

