

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *HELIANNUOLS A, B, C, D, E* pada
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP ENZIM
DUAL PI3K/mTOR (50Q4)**

SKRIPSI

Oleh :

Jamilah Damaiyanti

NIM. 16670018



PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2020

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *HELIANNUOLS A, B, C, D, E* pada
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP ENZIM
DUAL PI3K/mTOR (50Q4)**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm)

Oleh :

Jamilah Damaiyanti

NIM. 16670018

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2020

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *HELIANNUOLS A, B, C, D, E* pada TANAMAN
BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP ENZIM DUAL PI3K/mTOR
(50Q4)**

SKRIPSI

Oleh:

JAMILAH DAMAIYANTI

NIM. 16670018

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Pembimbing 1

Pembimbing 2



Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2003



apt. Yen Yen Ari I, M.Farm.Klin. NIP.
19930130 20180201 2 203

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002

**STUDI IN SILICO SENYAWA HELIANNUOLS A, B, C, D, E pada
TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP
ENZIM DUAL PI3K/mTOR (50Q4)**

SKRIPSI

Oleh:
JAMILAH DAMAIYANTI

NIM. 16670018

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Tugas Akhir/Skripsi dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi (S.Farm)

Tanggal 15 Mei 2020

Susunan Dewan Penguji

Ketua Penguji : apt. Yen Yen Ari I, M.Farm.Klin.
NIP. 19930130 20180201 2 203

Anggota Penguji : apt. Tanaya Jati Dharma, M. Farm.
NIDT.19900422201911202255

Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
NIP. 19800203 200912 2003

apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002



Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.
NIP. 19761214 200912 1 002

KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Jamilah Damaiyanti

NIM : 16670018

Fakultas/ Jurusan : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan/ Farmasi

Judul Penelitian : Studi *In Silico* Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* Pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus L*) Terhadap Enzim Dual Pi3k/Mtor (5OQ4)

Menyatakan dengan sebenar benarnya bahwa hasil penelitian saya ini merupakan hasil karya penulisan saya sendiri dan tidak terdapat unsur plagiarasi, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini serta disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila pada hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur plagiarasi atau hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 15 Mei 2020

Yang membuat pernyataan,



Jamilah Damaiyanti

NIM.16670018

MOTTO

USAHA DULU SAJA, PASTI ADA JALAN

“Tidak harus menjadi yang terbaik yang penting selalu memberi yang terbaik”



HALAMAN PERSEMBAHAN

Syukur Alhamdulillah terpanjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala nikmat yang luar biasa, taufik rahmat dan hidayah-NYA sehingga dapat melaksanakan pencarian ilmu dan dapat menyelesaikannya dengan baik.

Atas rasa syukur yang amat dalam, karya sederhana ini saya persembahkan kepada kedua orang tua ku, bapak Abdul Syukur dan Ibu Suwanti yang selalu memberi kepercayaannya, mendukung, menjadi penguat serta yang selalu memberikan doanya dan ridhonya sehingga dapat memotivasi saya dalam melaksakan *study* dengan baik. Tidak lupa, terimakasih kepada kakak saya Ahmad Jamaluddin yang selalu menemani dan memberi dukungan kepada saya serta kepada saudara saudaraku yang telah setia menemani, memberi dukungan serta doanya. Karena kalian saya mampu melewati dan menyelesaikan dengan baik.

Ucapan terimakasih kepada ibu Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Farm, M.Kes. dan ibu apt. Yen Yen Ari Idrawijaya, M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing yang sangat banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga. Serta kepada ibu apt. Tanaya Jati Dharma M.Farm. dan bapak apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm. selaku penguji. Terimakasih kepada Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S. yang telah memberikan lisensi aplikasi Molegro Virtual Docker sehingga saya mampu menyelesaikan penelitian dengan baik.

Terimakasih kepada semua pihak serta teman- teman yang telah mendukung dan membantu dalam proses pengerjaan sehingga saya dapat menyelesaikan dengan baik.

KATA PENGANTAR

Puji syukur alhamdulillah penulis haturkan atas kehadiran Allah AWT yang telah melimpahkan Rahmat serta Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *HELIANNUOLS A, B, C, D, E* Pada TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP ENZIM DUAL PI3K/mTOR**” dengan baik. Sholawat serta salam semoga tetap tercurah limpahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama islam dan menuntun menuju cahaya ilmu. Proposal skripsi ini merupakan langkah awal dan sebagai pengajuan penelitian sebelum melangkah lebih lanjut yaitu skripsi.

Selanjutnya penulis haturkan terimakasih kepada berbagai pihak seiring dengan do'a dan dorongan dalam menyusun naskah prososal skripsi ini. Penulis pada kesempatan ini mengucapkan terimakasih kepada :

1. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm. selaku ketua program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
2. Dr.apt. Roihatul Muti'ah, M.Farm, M.Kes.dan apt. Yen Yen Ari Idrawijaya, M.Farm.Klin. selaku dosen pembimbing proposal skripsi yang sangat banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
3. Segenap siitas akademik Program Farmasi terutama seluruh dosen, terimakasih banyak atas segenap ilmu dan bimbingannya.
4. Kepada orang tua tercinta yang senantiasa mendo'akan, memotivasi, dan dukungan yang luar biasa.
5. Kakak penulis yang selalu memberikan dukungan dalam penyelesaian prososal skripsi ini.
6. Seluruh pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini baik materil ataupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan proposal skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, dan penulis berharap semoga bisa memberikan manfaat kepada pembaca serta bagi penulis secara pribadi. Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamualikum Wr. Wb.

Malang, 15 Mei 2020

2020



DAFTAR ISI

COVER	
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
LEMBAR PENGESAHAN	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ii
MOTTO	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan	8
1.4 Manfaat	9
1.5 Batasan Masalah.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Metode <i>In silico</i> dalam Perspektif Islam.....	10
2.2 Permodelan Molekul	12
2.3 Tinjauan <i>Tanaman Helianthus annus L</i>	14
2.4 Klasifikasi <i>Tanaman Helianthus annus L</i>	16
2.5 Kandungan dan Senyawa <i>Tanaman Helianthus annus L</i>	17
2.6 Kanker Otak	18
2.7 <i>Helianthus annus L</i> sebagai anti kanker.....	21
2.8 <i>Dual PI3K/mTOR</i>	23

2.9 Bimiralisib.....	27
2.10 5OQ4.....	28
2.11 Hukum Lipinski	29
2.12 Ikatan Kovalen	30
2.13 Ikatan Ion	31
2.14 Ikatan Hidrogen.....	31
2.15 Ikatan Dipol-dipol.....	32
2.16 Molegro Virtual Docker	33
2.17 Uji Toksisitas	33
2.1.8 Stereokimia.....	34
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep	37
3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	37
3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual.....	38
3.2 Hipotesis	40
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	41
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	41
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	41
4.3.1 Variabel Penelitian.....	41
4.3.2 Definisi Operasional	42
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	43
4.4.1 Alat.....	43
4.4.2 Bahan	43
4.4.2.1 Struktur Ligan <i>Heliannuols</i>	43
4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor 5OQ4	44
4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian	45
4.5.1 Skema Kerja.....	45
4.5.2 Prosedur Penelitian	46
4.5.2.1 Preparasi Ligan.....	46

4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor.....	46
4.5.2.3 Penambahan <i>Molecular Docking</i>	47
4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa.....	48
4.6 Analisa Hasil	49
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Preparasi Ligan dan Reseptor.....	51
5.2 Prediksi Sifat Fisikokimia.....	57
5.3 Penentuan <i>Cavity</i>	60
5.4 Validasi Metode	61
5.5 <i>Docking Heliannuols A, B, C, D, E</i> dan <i>Bimiralisib</i> pada Reseptor 5OQ4	62
5.5.1 Hasil <i>Docking Heliannuols A, B, C, D, E</i> dan <i>Bimiralisib</i> pada Reseptor 5OQ4.....	63
5.5.2 Hasil Interaksi Ligan dengan Asan Amino	66
5.6 Prediksi toksisitas.....	72
BAB VI PENUTUP	
6.1 Kesimpulan	75
6.2 Saran	75
DAFTAR PUSTAKA	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman <i>Helianthus annuus L</i>	12
Gambar 2.2 (A) Struktur benzoxepin (B) Struktur cincin benzen (C) Struktur cincin Oxep.....	18
Gambar 2.3 1) Struktur kimia <i>Heliannuols A</i> (2) <i>Heliannuols B</i> (3) <i>Heliannuols C</i> (4) <i>Heliannuols D</i> (5) <i>Heliannuols E</i>	19
Gambar 2.3 Mekanisme <i>phosphoinositide 3-kinase (PI3Ks)</i>	21
Gambar 2.4 (A) Struktur 2 dimensi bimiralisib, (B) struktur 3 dimensi senyawa bimiralisib	24
Gambar 2.5 Struktur kristal 1 dalam PI3K γ dengan resolusi 2,7 Å pada kode 5OQ4.....	25
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep	34
Gambar 4.1 Struktur 3D Heliannuol (a) A, (b) B, (c) C, (d) D dan (e) E.....	40
Gambar 4.2 A. Struktur 3D <i>Dual PI3K / mTOR</i> (5OQ4) B Struktur 3D <i>Dual PI3K / mTOR</i> (5OQ4) dengan cavity	41
Gambar 4.3 Skema Kerja Penelitian.....	42
Gambar 5.1 Struktur Tiga Dimensi Enzim <i>Dual PI3K/mTOR</i> (5OQ4)	47
Gambar 5.2 Struktur Dua Dimensi <i>Heliannuols A, B, C, D, E</i> dan <i>Bimiralisib</i>	48
Gambar 5.3 Struktur Tiga Dimensi <i>Heliannuols A, B, C, D, E</i> dan <i>Bimiralisib</i>	49
Gambar 5.4 Hasil Deteksi Lubang (<i>Cavity</i>) pada reseptor 5OQ4	56
Gambar 5.4 Bentuk Tiga Dimensi Interaksi <i>Heliannuols A, B, C, D, E</i> dan <i>Bimiralisib</i> dengan Asam Amino	61

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil Penentuan Energi Minimal (kkal/mol) Senyawa <i>Heliannuols</i> dengan <i>MMFF94</i> pada Aplikasi <i>Avogadro</i>	50
Tabel 5.2 Hasil <i>Code SMILES</i> Senyawa <i>Heliannuols</i> dan <i>Bimiralisib</i> dengan <i>Chem Draw 2D</i>	52
Tabel 5.3 Hasil Penentuan Sifat Fisikokimia Dan Penerapan Hukum Lima Lipinski Terhadap Senyawa <i>Heliannuols</i> Dengan <i>Pkcsm Online Tool</i>	54
Tabel 5.4 Hasil Validasi Metode.....	57
Tabel 5.5 Hasil <i>Docking Score Heliannuols</i> dan <i>Bimiralisib</i>	58
Tabel 5.6 Asam Amino yang Telibat Dalam Ikatan Hidrogen Pada 5OQ4	62
Tabel 5.7 Asam Amino yang Telibat dalam Ikatan Sterik pada 5OQ4.....	64
Tabel 5.7 Prediksi Toksisitas	67

DAFTAR SINGKATAN

AKT / PKB	: Protein Kinase B
Ala	: Alanin
Asp	: Aspartat
BCAA	: <i>Branched chain amino acids</i>
EGFR	: <i>Epidermal Factor Reseptor</i>
ERK	: <i>Phosphorylated extracellular signal regulated kinase</i>
FOXO	: <i>Forkhead family of transcription factor</i>
GBM	: Glioblastoma
Glu	: Glutamat
GSK	: <i>Glycogen Synthase Kinase 3</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptors</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donors</i>
ILE	: Isoleusin
LD50	: <i>Lethal dose</i>
Log P	: logaritma koefisien partisi oktanol/air
Met	: Methionin
MGLuRs	: Reseptor glutamat metabotropik
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NEAA	: <i>Non essential amino acids</i>
PDK-1	: <i>Phosphatidate-dependent kinase 1</i>
PH	: Plekstrin Homologi

PIP2	: <i>Phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphat</i>
PIP3	: <i>Phosphatidyl-inositol- 3,4,5-triphosphat</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PSA	: <i>Polar Surface Activity</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RTK	: Reseptor tirosin kinase
SSP	: Sistem Saraf Pusat
Torsion	: Jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi
Trp	: Triptofan
TSC	: <i>Tuberous Sclerosis Complex</i>
Tyr	: Tirosin
Val	: Valin
WHO	: World Health Organization

ABSTRAK

Damaiyanti, Jamilah. 2020. **Studi *In Silico* Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* pada Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus L*) terhadap Enzim Dual PI3K/Mtor (5OQ4).** Skripsi. Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes.,Apt. (II) Yen Yen Ari I, M.Farm.Klin., Apt. Penguji : Tanaya,M. Farm., Apt

Heliannuols termasuk dalam golongan sesquiterpen yang memiliki cincin benzoxepine, oxepin. Berbagai turunan senyawa benzoxepine menunjukkan aktivitas antikanker dengan menghambat enzim *phosphoinositida 3- kinase (PI3K)*. Proliferasi dan pertumbuhan sel serta kelangsungan hidup tumor diperankan oleh salah satu jalur yaitu jalur persinyalan *phosphoinositida 3- kinase (PI3K)*. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi sifat fisikokimia dengan parameter hukum lima lipinski, aktifitas terhadap enzim *phosphoinositida 3- kinase (PI3K; PDB 5OQ4)* serta toksisitas dari senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E*. Prediksi sifat fisikokimia dengan parameter hukum lima lipinski dilakukan dengan menggunakan *pkCSM online tool*. Validasi reseptor 5OQ4 dilakukan dengan parameter nilai *RMSD* < 2 (Å). *Prottox online tool* dan *pkCSM online tool* digunakan untuk memprediksikan toksisitas dengan parameter *LD₅₀*, *skin sensitization*, *ames toxicity*, *hepatotoxycity* dan kelas toksisitas. Interaksi ligan dan enzim menggunakan *Molegro Virtual Docker 6.0*. Senyawa *Heliannouls A, B, C, D, E* memenuhi hukum lima lipinski. Reseptor 5OQ4 dinyatakan valid dengan nilai *RMSD* 0,923 (Å). Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* menghambat enzim *Dual PI3K / mTOR* tidak lebih besar dari pada *Bimiralisib* dengan *rerank score Bimiralisib* -99,685 (Kkal/mol) dan senyawa *Helliannouls A, B, C, E* serta senyawa *Bimiralisib* masuk dalam kelas 4 sedangkan senyawa *Helliannouls D* masuk dalam kelas 5 secara *in silico*.

Kata- kata kunci : *in-silico, Heliannuols, PI3K/Mtor, glioblastoma*

ABSTRACT

Damaiyanti, Jamilah. 2020. **In Silico Study on the Effect of Heliannuol A, B, C, D, E Compounds of Sunflower (*Helianthus annuus L*) on Dual PI3K/Mtor (5OQ4) Enzyme.** Thesis. Pharmacy Department. Faculty of Medicine and Health Science Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisor (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt. (II) Yen Yen Ari I, M.Farm.Klin., Apt. Examiner: Tanaya, M. Farm., Apt

Heliannuol is a sesquiterpene which has benzoxepine ring, oxepin. Many derivatives of benzoxepine compound show anticancer activity by inhibiting phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) enzyme. Proliferation and cell growth and tumor life are contributed by one signal line of phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*). The study aims to predict the physicochemical properties using Lipinski's Rule of Five parameter on phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*; PDB 5OQ4) enzyme and the toxicity of Heliannuol A, B, C, D, E compounds. The process uses pkCSM online tool. The validation of receptor 5OQ4 is done using value parameter $RMSD < 2$ (Å). Prottox online tool dan pkCSM online tool are employed to predict the toxicity using parameter LD_{50} , skin sensitization, Ames toxicity, hepatotoxicity and toxicity class. The interaction of ligan and enzyme is tested using *Molegro Virtual Docker 6.0*. Heliannuol A, B, C, D, E compounds fulfill Lipinski's Rule of Five. The receptor 5OQ4 is known valid using the value of $RMSD$ 0,923 (Å). Heliannuol A, B, C, D, E compounds inhibit Dual *PI3K* / *mTOR* enzyme less than Bimiralisib with Rerank score of Bimiralisib -99,685 (Kkal/mol). The compound of Helliannuol A, B, C, E and Bimiralisib are included in class 4. Meanwhile, the compound of Helliannuol D are included in class 5 in silico.

Key words : *in-silico, Heliannuols, PI3K/Mtor, glioblastoma*

مستخلص البحث

دامانياتي، جميلة، ٢٠٢٠، دراسة في السيليكو لمركب هيليانبول أ، ب، ج، د، هـ من نبات دوار الشمس (*Helianthus annuus L*) على إنزيم مزدوج فوسفونوسيفاييد ٣ كيناز (PI3Ks) / Mtor (50Q4). البحث الجامعي، قسم الصيدلة، كلية الطب وعلوم الصحة بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: د. رائحة المطبعة، الماجستير. المشرف الثاني: ين ين أري، الماجستير. المختر: تانايا، الماجستير.

تنتمي هيليانبول إلى مجموعة السيسكويتربين (*sesquiterpen*) التي لديها حلقة البنزوكسيين (*benzoxepine*)، وأوكسيين (*oxepin*). يظهر كل مشتقات من مركب البنزوكسيين نشاطا لمضادة السرطان عن طريق تثبيط فوسفونوسيفاييد ٣ كيناز (PI3Ks). تم انتشار ونمو الخلايا و أيضا حياة الأورام من قبل أحد المسارات التي هي مسار الإشارة فوسفونوسيفاييد ٣ كيناز (PI3Ks). يهدف هذا البحث إلى التنبؤ بالخصائص الفيزيائية الكيميائية مع القاعدة الخمسة لبينسكي، نشاط إنزيم على فوسفونوسيفاييد ٣ كيناز (PI3Ks؛ PDB 50Q4) وسمية مركب هيليانبول أ، ب، ج، د، هـ. أجري التنبؤ بالخصائص الفيزيائية الكيميائية بالقاعدة الخمسة لبينسكي باستخدام أداة التنبؤ الرقمية بخصائص الجزيئات الدوائية والسمية الصغيرة بالرسم البياني (pkCSM). يتم التحقق من صحة مستقبل 50Q4 مع قيمة <math>RMSD < 2 \text{ (Å)}</math>. واستخدمت أداة رقمية Protox و pkCSM للتنبؤ السمية مع قاعدة LD50، وحساسية الجلد، سمية أميس، تسمم الكبد وفتة السمية. التفاعل بين ربيطة (*ligand*) وإنزيم باستخدام تطبيقات Molegro Virtual Docker 6.0 أشارات إلى استفاء مركب هيليانبول أ، ب، ج، د، هـ ي بالقاعدة الخمسة لبينسكي. واعتبرت مستقبل 50Q4 صالحة بقيمة $RMSD : 0.923 \text{ (Å)}$. يثبط مركب هيليانبول أ، ب، ج، د، هـ إنزيم مزدوج فوسفونوسيفاييد ٣ كيناز (PI3K/mTOR) (50Q4) PI3Ks / Mtor أقل من *Bimiralisib* مع درجة المتوسطة: -٩٩.٦٨٥ ككال/مول. وينتمي مركب هيليانبول أ، ب، ج، هـ ومركب *Bimiralisib* إلى الفئة الرابعة، وأما مركب هيليانبول د فهو ينتمي إلى الفئة الخامسة في السيليكو.

الكلمات الرئيسية: في السيليكو ، هيليانبول، PI3K/mTOR، أرومي دقي

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyakit penyebab kematian nomor dua di dunia setelah penyakit kardiovaskular. Kanker bukanlah penyakit baru dan telah menimpa orang-orang di seluruh dunia. Kata kanker berasal dari kata Yunani karkinos untuk menggambarkan tumor karsinoma oleh seorang dokter Hippocrates (460-370 SM), tetapi bukan yang pertama kali menemukan penyakit ini. Beberapa bukti awal kanker tulang manusia ditemukan pada mumi di Mesir kuno dan dalam manuskrip kuno sekitar 1600 SM. (Sudhakar, 2009).

Data WHO pada tahun 2010 menyebutkan bahwa kanker menempati urutan nomor dua sebagai penyebab kematian terbanyak, berada di bawah penyakit kardiovaskuler (Depkes RI, 2013). Insiden dan mortalitas kanker berkembang pesat di seluruh dunia. Alasannya kompleks tetapi mencerminkan penuaan dan pertumbuhan populasi, serta perubahan dalam prevalensi dan distribusi faktor risiko utama untuk kanker, beberapa di antaranya terkait dengan perkembangan sosial ekonomi. Dengan pertumbuhan populasi yang cepat dan penuaan di seluruh dunia, peningkatan keunggulan kanker sebagai penyebab utama kematian sebagian mencerminkan penurunan angka kematian akibat stroke dan penyakit jantung koroner, relatif terhadap kanker, di banyak negara. Transisi kanker paling mencolok di negara-negara berkembang, di mana semakin besarnya penyakit ini disejajarkan dengan perubahan profil jenis kanker umum. Pengamatan berulang adalah perpindahan berkelanjutan dari kanker yang berhubungan

dengan infeksi dan kemiskinan oleh kanker yang sudah sangat sering terjadi di negara-negara paling maju (misalnya, di Eropa, Amerika Utara, dan negara-negara berpenghasilan tinggi di Asia dan Oseania). Kanker ini sering dianggap berasal dari apa yang disebut westernisasi gaya hidup, 3-5 profil kanker yang berbeda di masing-masing negara dan antara daerah menandakan bahwa keragaman geografis yang ditandai masih ada, dengan persistensi faktor risiko lokal dalam populasi pada fase yang sangat berbeda dari transisi sosial dan ekonomi. Ini diilustrasikan oleh perbedaan mencolok dalam tingkat kanker terkait infeksi, termasuk leher rahim, lambung, dan hati, yang diamati di negara-negara di ujung yang berlawanan dari spektrum perkembangan manusia (Bray *et al.*, 2018).

Sekitar 69.720 kasus baru tumor SSP primer diperkirakan didiagnosis di Amerika Serikat. Dari lesi ini, sekitar 24.620 akan menjadi ganas. Meskipun insidensi tumor otak primer relatif rendah dibandingkan dengan jenis kanker lainnya, tumor otak primer menimbulkan jumlah morbiditas dan mortalitas yang tidak proporsional, sering menyebabkan kerusakan yang melemahkan pada pergerakan dan bicara pasien. Meskipun tumor SSP primer hanya terdiri dari 1,4% dari semua kanker, mereka adalah tumor yang paling agresif dan menghasilkan angka kematian gabungan sekitar 60% (Strong *et al.*, 2015).

Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat. Di Amerika Serikat insidensi kanker otak ganas dan jinak adalah 21.42 per 100.000 penduduk per tahun (7.25 per 100.000 penduduk untuk kanker otak ganas, 14.17 per 100.000 penduduk per tahun untuk tumor otak jinak). Angka insidens untuk kanker otak ganas di seluruh dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3.4 per

100.000 penduduk. Angka mortalitas adalah 4.25 per 100.000 penduduk per tahun. Mortalitas lebih tinggi pada pria (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak, 2017).

Kanker otak ganas yaitu tumor sel glial (glioma), meliputi glioma derajat rendah (astrocitoma derajat I/II, oligodendroglioma), glioma derajat tinggi (astrocitoma anaplastik [derajat III], glioblastoma [derajat IV], anaplastik oligodendroglioma) (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak, 2017).

Glioblastoma (GBM) adalah tumor otak ganas yang paling umum pada orang dewasa dan di antara yang paling mematikan dari semua kanker. Perawatan yang digunakan yaitu pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, menghasilkan rata-rata kelangsungan hidup hanya 12-15 bulan. Memahami prinsip-prinsip molekuler dan jalur pensinyalan yang terlibat dalam GBM sangat penting untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan bertarget untuk penyakit yang menghancurkan ini (An Zhenyi *et al.*, 2018).

Jalur pensinyalan *phosphoinositide 3-kinase (PI3Ks)* memainkan peran sentral dalam regulasi transduksi sinyal, yang memediasi berbagai proses biologis termasuk proliferasi sel, apoptosis, metabolisme, motilitas, dan angiogenesis dalam glioblastoma. Aktivasi berlebihan jalur *PI3K* atau *Akt* memberikan pertumbuhan yang cepat, perkembangan tumor, dan resistensi multi obat terhadap sel-sel glioblastoma. Penghambatan *PI3K* tunggal atau kombinasi dengan molekul lain dapat menyebabkan kematian sel glioblastoma (Zhao *et al.*, 2017).

Pengobatan menggunakan radiasi menimbulkan beberapa efek samping yaitu kejadian toksisitas pada kulit pada pasien yang menjalani *Body Radiation Therapy (SBRT)*, komplikasi sistem saraf pusat seperti ensefalopati akut yang mempengaruhi hingga 50 % pasien setelah pemberian dosis tinggi atau fraksi radiasi. Gejala yang menonjol adalah kantuk, dan tidur berlebihan, mual dan anoreksia, *focal cerebral* dan *spinal cord radionecrosis* yang merupakan komplikasi akibat radiasi yang parah dan didefinisikan secara neuropatologis sebagai nekrosis dengan lesi vaskular berat (stenosis, trombosis, perdarahan, nekrosis vaskular fibrinoid). Komplikasi ini jarang terjadi selama 20 tahun terakhir dikarenakan adanya peningkatan keamanan protokol radiasi. Xerostomia dan hiposalivasi juga merupakan efek dari terapi kanker dengan radiasi. Xerostomia didefinisikan sebagai kekeringan pada mulut karena tidak berfungsinya sekresi kelenjar ludah yang dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, misalnya autoimun disorder, yang menyebabkan ketidaknyamanan mulut, nyeri dan kesulitan dalam berbicara. Kelainan jantung akibat radiasi biasanya disebut dengan istilah *Radiation Induced Heart Disease (RIHD)* yang menunjukkan keadaan klinis dan kondisi patologis cedera pada jantung dan pembuluh besar yang dihasilkan dari terapi radiasi kanker. Kelainan pada jantung dapat terjadi karena radiasi, antara lain kelainan pada perikardium, kelainan pada miokardium, kelainan pada arteri koroner, kelainan pada aterosklerosis, dan kelainan pada katup jantung. Sehingga penting untuk dilakukan pengembangan obat baru (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017).

Tumbuhan adalah sumber berharga dari berbagai metabolit sekunder, yang digunakan sebagai obat-obatan, agrokimia, perasa, pewangi, warna, biopestisida dan

bahan tambahan makanan (Al-Snafi, 2018). Tumbuh-tumbuhan ini juga terdapat dalam Q.S. As-syu'ara: 7 :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

“ dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuhan-tumbuhan yang baik? “(Q.S. as-syu'ara: 7).

Kata *karim* dalam Tafsir Al- Mishbah digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi setiap objek yang disifatinya. Tumbuhan baik adalah yang subur dan bermanfaat (Shihab, 2002).

Helianthus annuus adalah tumbuhan yang bermanfaat sebagai makanan dan obat-obatan di seluruh dunia. Pada dasarnya tumbuhan ini dibudidayakan bagian bijinya, yang memberikan sumber minyak nabati terpenting kedua di dunia (Al-Snafi, 2018).

Analisis fitokimia menunjukkan bahwa *Helianthus annuus* mengandung karbohidrat, fenolat, flavanoid, tanin, alkaloid, saponin, pitosterol, steroid, triterpenoid. Ini memiliki banyak efek farmakologis termasuk anti-inflamasi, analgesik, antimikroba, antiplasmodial, antidiabetik, anti-maag, antidiare, antihistamin, reproduksi, antikanker, antioksidan, anti-obesitas, efek sistem saraf pusat dan kardiopelindung (Al-Snafi, 2018).

Hasil penelitian dari Al-Jumaily et al (2013) menunjukkan bahwa minyak biji bunga matahari telah aktivitas anti-kanker. Hasil penelitian lain dalam mengisolasi Sesquiterpenes lactones (STLs) dari *A. macrocephala* untuk menyelidiki kemungkinan antioksidan, antikanker dan potensi anti-nosiceptive, mengungkapkan potensi

signifikan STL dan dapat digunakan sebagai alternatif untuk pengelolaan kanker (Shoaib *et al.*, 2017).

Heliannuols merupakan kelompok baru seskuiterpen fenolik yang diisolasi dari kultivar bunga matahari *Helianthus annuus*. Struktur kimia *heliannuols* memiliki cincin benzoxepine dimana berbagai turunan benzoxepine telah menunjukkan hal yang menarik kegiatan melawan berbagai jenis kanker. Fakta bahwa kanker adalah penyebab utama kematian ketiga di seluruh dunia, beberapa peneliti telah menjelajahi kelas *heterocycles* sebagai agen antikanker potensial. Mekanisme aksinya yaitu dengan menghambat enzim phosphoinositida 3- kinase (PI3K) (Hefron *et al.*, 2011, Kuntala *et al.*, 2017).

Jalur *PI3K* merupakan inhibitor yang sedang dalam perkembangan terhadap senyawa obat anti-kanker. Wortmannin merupakan obat generasi pertama inhibitor *pan-PI3K* yang menunjukkan efek anti kanker pada uji in vitro dan in vitro akan tetapi dihentikan pada studi praklinis karena toksisitas, farmakodinamik dan selektivitas yang buruk. Buparlisip dan sonolisip merupakan generasi baru inhibitor *pan-PI3K* yang menunjukkan sifat obat lebih baik seperti stabilitas tinggi dan efek samping yang rendah. Buparlisip memiliki aktivitas anti-proliferatif dan pro-apoptosis di sejumlah lini sel tumor dengan konsentrasi penghambatan setengah maksimal (IC 50) 52-262 nM (Li *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2017).

Bimiralisib merupakan inhibitor *pan-PI3K / mTOR*, tersedia secara oral, melintasi sawar darah otak, dan menunjukkan parameter farmakokinetik yang menguntungkan pada tikus, tikus, dan anjing. Bimiralisib menunjukkan efisiensi dalam menghambat proliferasi dalam garis sel tumor dan model xenograft tikus dan diidentifikasi sebagai

kandidat klinis dengan rentang aplikasi luas dalam onkologi, termasuk pengobatan tumor otak atau metastasis SSP. Bimiralisib saat ini dalam uji klinis fase II untuk tumor solid lanjut dan limfoma refraktori (Beaufils *et al.*, 2017).

Uji *in silico* merupakan metode melalui simulasi yang dilakukan dengan media komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) calon obat dengan reseptor terpilih. Pengujian secara *in silico* memberikan keuntungan dalam penemuan obat baru secara efisien dengan menggunakan metode pemodelan yakni simulasi dengan bantuan teknologi komputasi (Pelkonen *et al.*, 2011).

Penelitian ini penting untuk dilakukan karena dalam pengembangan obat kanker, diperlukan untuk memprediksi aktivitas anti-kanker, toksisitas, serta sifat fisikokimia. Maka dari itu perlu pengembangan obat dari bahan alam senyawa *heliannuol A, B, C, D dan E* yang terkandung di dalam tanaman bunga matahari (*Heliantus annus L.*) terhadap reseptor *phosphatidylinositol 3-kinases (PI3KS)* secara *in silico*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* memenuhi hukum lima lipinski secara *in silico*?
2. Apakah senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* mempunyai aktivitas menghambat enzim *Dual PI3K/ mTOR* lebih besar dari pada bimiralisib secara *in silico*?
3. Apakah senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* memiliki sifat toksisitas secara *in silico*?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* dalam memenuhi hukum lima lipinski secara *in silico*.
2. Mengetahui aktivitas senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* dalam menghambat enzim *Dual PI3K / mTOR* lebih besar dari pada bimiralisib secara *in silico*.
3. Mengetahui kelas toksisitas senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* secara *in silico*.

1.4 Manfaat

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi dan ilmu mengenai aktivitas *Helliannouls A, B, C, D, E* terhadap enzim *Dual PI3K / mTOR* dan tosisitas *Helliannouls A, B, C, D, E* secara *in silico*.

1.5 Batasan Penelitian

Batasan ilmiah pada penelitian ini adalah:

1. Senyawa yang digunakan adalah senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E*.
2. Protein target yang digunakan adalah enzim *Dual PI3K / mTOR* dengan kode protein 5OQ4.
3. Uji *in silico* antara ligan dengan enzim target menggunakan aplikasi *Molegro Virtual Docter 6.0*.
4. Parameter *molecular docking* berupa *rerank score*, nilai *RMSD (Root Mean Square Deviation)*, ikatan hidrogen, ikatan sterik dan jarak ikatan.
5. Parameter toksisitas didasarkan pada *LD50*.
6. Parameter sifat fisikokimia berupa berat molekul, logaritma koefisien partisi pada oktanol/air (*log P*) jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hydrogen Bond Acceptors (HBA)*, *Hydrogen Bond Donors (HBD)*, *Polar Surface Activity (PSA)*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metode *In silico* dalam Perspektif Islam

Uji *in silico* adalah istilah untuk percobaan atau uji melalui simulasi yang dilakukan dengan media komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) calon obat dengan reseptor terpilih. Molecular docking dilakukan untuk menyelaraskan molekul calon obat (ligan = molekul kecil) ke dalam reseptor (biomakromolekul) yang merupakan molekul besar protein, dengan memperhatikan sifat keduanya (Jensen F, 2007).

In silico memberikan keuntungan dalam penemuan obat baru secara efisien dengan menggunakan metode pemodelan yakni simulasi dengan bantuan teknologi komputasi (Pelkonen *et al.*, 2011). Pengembangan obat baru dengan menggunakan penambatan molekul (*molecular docking*) secara *in silico* termasuk dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Berdasarkan pentingnya berfikir dan belajar segala macam ilmu pengetahuan tercantum dalam QS. Al- Alaq 1-5.

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2) اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ
مَا لَمْ يَعْلَمْ (5)

Artinya : “Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu Yang Menciptakan. Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmulah Yang Maha Pemurah, Yang mengajar (manusia) dengan perantaraan qalam. Dia mengajarkan kepada manusia apa yang tidak diketahuinya”.

Surat Al-Alaq ayat 1-5 mengandung pengertian bahwa untuk memahami segala macam ilmu pengetahuan, seseorang harus pandai dalam membaca. Dalam membaca itu harus didahului dengan menyebut nama Tuhan yakni dengan membaca “*BasmAllah*” terlebih dulu dan ingat akan kekuasaan yang dimiliki-Nya, sehingga ilmu yang diperoleh dari membaca itu, akan menambah dekatnya hubungan manusia dengan *khaliq*-nya (Qutub, 2011).

Surat Al-Alaq ayat 1-5 mengandung perintah membaca, membaca berarti berfikir secara teratur atau sistematis dalam mempelajari firman dan ciptaan-Nya, berfikir dengan mengkorelasikan antara ayat *qauliah* dan *kauniah* manusia akan mampu menemukan konsep-konsep sains dan ilmu pengetahuan. Bahkan perintah yang pertama kali dititahkan oleh Allah kepada Nabi Muhammada SAW dan umat Islam sebelum perintah-perintah yang lain adalah mengembangkan sains dan ilmu pengetahuan serta bagaimana cara mendapatkannya (Qutub, 2011).

Salah satu cakupan dari bioinformatika adalah metode *molecular docking* yang mampu memperkirakan interaksi senyawa pada konformasi dan pose spesifik dengan suatu enzim atau reseptor secara lebih cepat dan efisien (Utama, 2003). *Molecular docking* banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasi untuk mempelajari sifat molekul biologis, serta proses interaksi aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor dengan bantuan computer (Hinchiliffe, 2008).

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan *docking* molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. *Docking* adalah suatu upaya untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar (Jensen, 2007). Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan atau *Rerank Score* (RS). Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012).

2.2 Pemodelan molekul

Pengaplikasian pemodelan molekul dapat dilakukan menggunakan perangkat lunak berupa aplikasi. Aplikasi yang sering digunakan pada basis windows antara lain: Autodock, ArgusLab, LeadIt, Molegro Virtual Docker, Chem Office Ultra, Hyperchem, dll. (O'Donoghue *et al.*, 2005). Pemodelan molekul membutuhkan biaya yang lebih ringan dan waktu yang lebih efisien dibandingkan dengan menggunakan metode secara farmakologi (Tang dan Marshall, 2011).

Metode ini memiliki dua cara dalam menganalisis aktivitas biologi molekular dalam perancangan obat, yaitu rancangan obat berbasis ligan apabila telah diketahui struktur moleku aktif beserta reseptornya (*ligand based drug design*) yang dapat disebut rancangan obat secara tidak langsung, dan yang kedua adalah rancangan berbasis struktur apabila belum diketahui struktur molekul aktifnya dan telah

didapatkan sepotor target diinginkan (*structure based drug design*) atau rancangan obat secara langsung (Siswandono, 2016).

Ligand based drug design merupakan prediksi ikatan pada protein target dengan menggunakan metode komputasi yang struktur 3 dimensi target yang telah diketahui. Tujuan utama *ligand based drug design* adalah mencari gugus-gugus yang bertanggung jawab terhadap aktivitas dapat menurunkan aktivitas, serta memiliki sifat-sifat lipofilik, elektronik dan sterik (Siswandono, 2016).

Structure based drug design dilakukan apabila struktur tiga dimensi dari protein target tidak ada ataupun apabila diharuskan untuk mencari kesimpulan hubungan struktur aktivitas. *Receptor based method* menggunakan model farmakofor untuk menemukan kandidat obat. Pada prinsipnya metode ini adalah merancang molekul-molekul yang dapat masuk dalam lubang (*cavity*) pada sisi reseptor dan dapat berinteraksi dengan reseptor (target biologis) secara serasi (Siswandono, 2016).

RMSD merupakan suatu nilai deviasi yang merepresentasikan perbandingan antara konformasi ligan reseptor pada proses simulasi berlangsung dengan konformasi ligan-reseptor awal (Dermawan et al., 2019). Dasar yang digunakan untuk memberikan kevalidan, metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai *RMSD* kurang dari 2, artinya posisi *ligan copy* setelah superimpose semakin dekat dengan posisinya menduduki *native ligand* (Puspaningtyas, 2013).

2.3 Tinjauan Tanaman *Helianthus annuus L*

Bunga matahari adalah ramuan tahunan, dengan batang kasar dan berbulu, tumbuh hingga ketinggian 3-12 kaki. Bunga matahari juga digunakan untuk merujuk ke semua tanaman dari genus *Helianthus*. Bunga matahari menunjukkan heliotropisme. Keunikannya adalah bunga-bunga tersebut menghadap ke arah timur saat fajar terbit. Sepanjang hari, mereka bergerak menuju lintasan matahari dari timur ke barat. Sementara pada malam hari mereka kembali ke orientasi kata timur. Gerakan ini dilakukan oleh sel-sel motorik di pulvinus, segmen fleksibel batang tepat di bawah kuncup. Saat tahap tunas berakhir, kekakuan batang dan tahap berbunga tercapai. Karena fenomena ini tanaman ini disebut bunga matahari. Minyak yang diekstrak dari biji tanaman ini disebut minyak bunga matahari. Minyaknya agak kekuningan, jernih, rasanya manis dan tidak berbau. Nama botani dari bunga matahari adalah *Helianthus annuus Linn*. Nama umum adalah bunga matahari (Ariharan, 2016).

Benih, kelopak bunga, dan tangkai daun lembut dapat dimakan. Kelopak bunga dapat dimakan mentah atau dimasak tetapi paling baik dimakan pada tahap tunas muda ketika memiliki rasa artichoke. Bunga matahari digunakan sebagai makanan dan obat-obatan di seluruh dunia. *Helianthus annuus* pada dasarnya dibudidayakan untuk bijinya, yang memberikan sumber minyak nabati terpenting kedua di dunia. Minyak bunga matahari berwarna terang, rasanya ringan, dan rendah lemak jenuh. Ini mengandung lebih banyak vitamin E antioksidan daripada minyak nabati lainnya dan juga tinggi vitamin A dan D. Minyak bunga matahari mampu menahan suhu tinggi dan dengan demikian merupakan pilihan yang baik saat menggoreng makanan. Minyak bunga matahari dapat digunakan sebagai pengganti minyak zaitun dalam salad dan

dressings. Minyak itu juga digunakan dalam formulasi kosmetik. Minyak biji, tunas, dan ramuan herbal digunakan sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, antitumor, antiastatik, antipiretik, astringen, antihipoglikemik, katartik, diuretik, stimulan, vermifuge, antimikroba dan untuk tujuan yang rentan. Biji digunakan sebagai diuretik, ekspektoran, untuk pilek, batuk dan penyakit tenggorokan dan paru-paru. Bunga-bunga dan biji-bijian digunakan di Venezuela dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan kanker. Teh yang terbuat dari daun itu astringen, diuretik, dan ekspektoran; itu digunakan dalam pengobatan demam tinggi. Daun yang dihancurkan digunakan sebagai tapal pada luka, pembengkakan, gigitan ular dan gigitan laba-laba. Teh yang terbuat dari bunga digunakan dalam pengobatan penyakit malaria dan paru-paru. Kepala dan biji berbunga yang obat penurun panas, bergizi dan perut. Rebusan akar digunakan sebagai sapuan hangat pada nyeri dan nyeri rematik. Tingtur bunga dan daun direkomendasikan dalam kombinasi dengan balsamics dalam pengobatan bronkiektasis. Bijinya, jika kecokelatan dalam oven dan kemudian dibuat menjadi infus sangat baik untuk menghilangkan batuk rejan (Al-Snafi, 2018).

2.4 Klasifikasi Tanaman *Helianthus annuus L*

Adapun klasifikasi tanaman *Helianthus annuus L* adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Viridiplantae

Superdivision: Embryophyta

Division: Tracheophyta

Subdivision : Spermatophytina

Class : Magnoliopsida

Ordo : Asterales

Family : Asteraceae

Genus : *Helianthus*

Species: *Helianthus annuus* (Al-Snafi, 2018)



Gambar 2.1 : Tanaman *Helianthus annuus L* (Babaei *et al.*, 2018).

Tanaman *Helianthus annuus* mempunyai sinonim nama yaitu *Helianthus tubaeformis* Nutt., *Helianthus platycephalus* Cass. *Helianthus ovatus* Lehm., *Helianthus multiflorus* Hook., *Helianthus macrocarpus* DC., *Helianthus macrocarpus* DC. & A. DC., *Helianthus lenticularis* Douglas, *Helianthus lenticularis* Douglas ex Lindl., *Helianthus jaegeri* Heiser, *Helianthus indicus* L., *Helianthus erythrocarpus*, *Helianthus aridus* Rydb., *Helianthus annuus* var. *texanus* [Heiser] Shinnery, *Helianthus annuus* subsp. *Texanus* Heiser, *Helianthus annuus* var. *macrocarpus* [DC.] Cockerell, *Helianthus annuus* subsp. *lenticularis* [Douglas ex Lindl.] Cockerell, *Helianthus annuus* var. *lenticularis* [Douglas ex Lindl.] Steyermer and *Helianthus annuus* subsp. *jaegeri* [Heiser] Heiser (Al-Snafi, 2018).

2.5 Kandungan dan senyawa Tanaman *Helianthus annuus* L

Analisis fitokimia menunjukkan bahwa *Helianthus annuus* mengandung karbohidrat, fenolat, flavanoid, tanin, alkaloid, saponin, pitosterol, steroid, triterpenoid dan minyak tetap yang memiliki banyak efek farmakologis termasuk antiinflamasi, analgesik, antimikroba, antiplasmodial, antidiabetik, anti-maag, antidiare, antihistamin, reproduksi, antikanker, antioksidan, anti-obesitas, efek sistem saraf pusat serta efek kardio-protektif (Al-Snafi, 2018). Biji bunga matahari ini merupakan sumber fitokimia yang baik, termasuk tokoferol (Vitamin E), kolin, betain, lignan, arginin, dan asam phenelic (Al-Jumaily et al., 2013). Inti lakton seskuiterpen sangat penting untuk pengembangan terpenoid aktif baru yang mungkin bermanfaat untuk terapi kanker (Babaei et al., 2018). Heliannuols merupakan kelompok baru seskuiterpen fenolik yang diisolasi dari kultivar bunga matahari *Helianthus annuus*. Struktur kimia heliannuols

memiliki cincin benzoxepine dimana berbagai turunan benzoxepine telah menunjukkan hal yang menarik kegiatan melawan berbagai jenis kanker. Fakta bahwa kanker adalah penyebab utama kematian ketiga di seluruh dunia, beberapa peneliti telah menjelajahi kelas ini heterocycles sebagai agen antikanker potensial. Mekanisme aksinya yaitu dengan menghambat enzim phosphoinositida 3- kinase (PI3K) (Hefron, *et al.*, 2011, Kuntala *et al.*, 2017).

2.6 Kanker Otak

Kanker otak ganas yaitu tumor sel glial (glioma), meliputi glioma derajat rendah (astrocitoma derajat I/II, oligodendroglioma), glioma derajat tinggi (astrocitoma anaplastik (derajat III), glioblastoma (derajat IV]), anaplastik oligodendroglioma (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak, 2017).

Gejala yang timbul pada pasien dengan kanker otak tergantung dari lokasi dan tingkat pertumbuhan tumor. Kombinasi gejala yang sering ditemukan adalah peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala hebat disertai muntah proyektil), defisit neurologis yang progresif, kejang, penurunan fungsi kognitif. Pada glioma derajat rendah gejala yang biasa ditemui adalah kejang, sementara glioma derajat tinggi lebih sering menimbulkan gejala defisit neurologis progresif dan tekanan intrakranial meningkat. Keluhan yang timbul dapat berupa sakit kepala, mual, penurunan nafsu makan, muntah proyektil, kejang, defisit neurologik (penglihatan ganda, strabismus, gangguan keseimbangan, kelumpuhan ekstremitas gerak), perubahan kepribadian, mood, mental, atau penurunan fungsi kognitif. Pemeriksaan fisik yang perlu dilakukan mencakup pemeriksaan status generalis dan lokalis, serta pemeriksaan

neurooftalmologi. Kanker otak melibatkan struktur yang dapat menghancurkan jaringan penglihatan dan gerakan bola mata, baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga beberapa kanker otak dapat memiliki manifestasi neurooftalmologi yang khas seperti tumor regio sella, tumor regio pineal, tumor fossa posterior, dan tumor basis kranii (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak, 2017).

Beberapa penelitian telah menyelidiki faktor-faktor risiko untuk tumor otak. Sementara satu-satunya faktor risiko yang jelas yang telah diidentifikasi untuk neoplasma glial dan meningeal adalah radiasi pengion, beberapa peneliti telah mengamati hubungan untuk mendukung faktor risiko potensial untuk tumor otak primer. Bukti paparan radiasi yaitu misalnya, Radiasi elektromagnetik dan telepon seluler dan radiasi frekuensi radio. Penilaian faktor risiko tambahan termasuk trauma kepala, alergi, diet, tembakau, dan alkohol juga menghasilkan hasil yang bertentangan dengan peningkatan risiko untuk mengembangkan tumor otak primer. Sejalan dengan penelitian ini, eksplorasi penyebab virus dan genetik sedang berkembang (Strong *et al.*, 2015).

Berikut adalah klasifikasi lesi primer susunan saraf pusat dilakukan berdasarkan derajat keganasan (*grading*) dalam (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak, 2017) :

1. *WHO grade I*: Tumor dengan potensi proliferasi rendah, kurabilitas pasca reseksi cukup baik.

2. *WHO grade II*: Tumor bersifat infiltratif, aktivitas mitosis rendah, namun sering timbul rekurensi. Jenis tertentu cenderung untuk bersifat progresif ke arah derajat keganasan yang lebih tinggi.
3. *WHO grade III*: Gambaran aktivitas mitosis jelas, kemampuan infiltrasi tinggi, dan terdapat anaplasia.
4. *WHO grade IV*: Mitosis aktif, cenderung nekrosis, pada umumnya berhubungan dengan progresivitas penyakit yang cepat pada pre/post operasi.

Glioblastoma (GBM) adalah tumor otak ganas yang paling umum pada orang dewasa dan di antara yang paling mematikan dari semua kanker. Perawatan yang dilakukan yaitu pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, menghasilkan rata-rata kelangsungan hidup hanya 12-15 bulan. Memahami prinsip-prinsip molekuler dan jalur pensinyalan yang terlibat dalam GBM sangat penting untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan bertarget untuk penyakit (An Zhenyi *et al.*, 2018).

Beberapa daerah pada glioblastoma sebagai akibat dari nekrosis jaringan muncul sebagai warna lembut dan kuning, sedangkan beberapa daerah tumor tegas dan putih dan beberapa daerah menunjukkan degenerasi dan perdarahan kistik. Secara histologis GBM menyerupai astrositoma anaplastik, yaitu tumor ini menunjukkan populasi sel pleomorfik yang berkisar dari sel tumor kecil yang terdiferensiasi buruk hingga sel multinukleat besar dengan nekrosis multifokal dengan nekrosis pseudopalisading dan aktivitas mitosis. Proliferasi sel endotel vaskuler yang sering dengan struktur glomeruloid juga merupakan karakteristik utama (Hanif *et al.*, 2017).

Adanya perubahan - perubahan menjadikan faktor glioblastoma yaitu mutasi dan amplifikasi gen *epidermal factor reseptor (EGFR)*, ekspresi berlebih dari *MDM2*, penghapusan *p16* dan hilangnya heterozigositas (LOH) kromosom 10q yang memegang fosfatase dan tensin homolog (*PTEN*) dan mutasi promotor *TERT*. Terdapat beberapa ciri-ciri khas glioblastoma sekunder termasuk ekspresi berlebih dari faktor pertumbuhan A yang berasal dari trombosit, dan alfa reseptor faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (*PDGFA / PDGFRa*), *retinoblastoma (RB)*, *LOH 19q* dan mutasi *IDH1 / 2*, *TP53* dan *ATRX*. Lesi genetik dikelompokkan menjadi tiga jalur pensinyalan utama, termasuk reseptor tirosin kinase / *RAS / PI3K* yang diubah dalam hampir 88% dari glioblastoma, jalur *P53*, di 87% dari glioblastoma dan jalur pensinyalan *RB*, diubah dalam sekitar 78% dari glioblastoma (Hanif *et al.*, 2017).

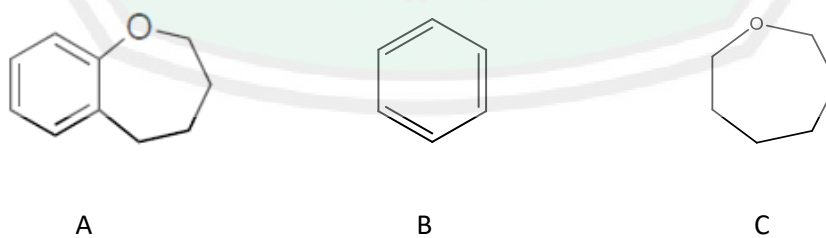
2.7 *Helianthus annuus L* sebagai antikanker

Asteracea adalah kelompok tanaman yang sangat berkembang, yang anggotanya kaya akan senyawa bioaktif (metabolit sekunder), termasuk polyacetylenes, lactones diterpene dan sesquiterpene. Lakton sesquiterpen menimbulkan efek antikanker melalui perubahan keseimbangan sel redoks dan dampaknya pada berbagai jalur pensinyalan. Kegiatan ini mengarah pada pengurangan ekspresi faktor yang terlibat dalam siklus sel, peningkatan faktor apoptosis, dan pengurangan faktor anti apoptosis, metastasis, dan invasi seluler. Di sisi lain, produksi radikal bebas menginduksi apoptosis dan memiliki efek pada jalur yang disebutkan dalam berbagai sel. Inti lakton

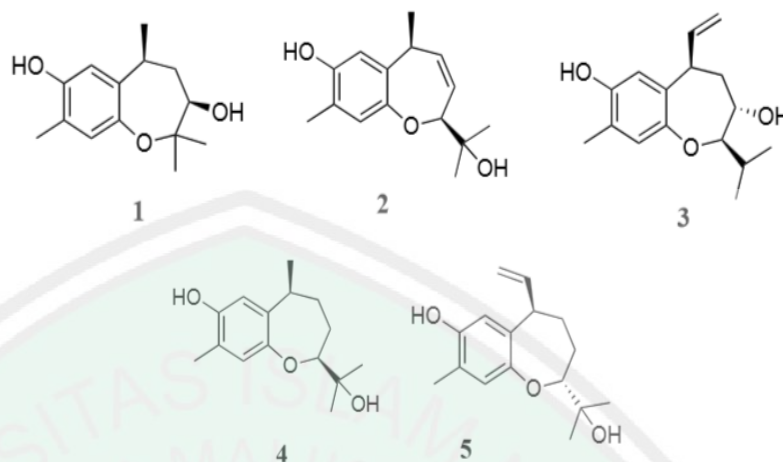
seskuiterpen sangat penting untuk pengembangan terpenoid aktif baru yang mungkin bermanfaat untuk terapi kanker (Babaei *et al.*, 2018).

Heliannuols merupakan kelompok baru seskuiterpen fenolik yang diisolasi dari kultivar bunga matahari *Helianthus annuus*. Struktur kimia heliannuols memiliki cincin benzoxepine dimana berbagai turunan *benzoxepine* telah menunjukkan hal yang menarik kegiatan melawan berbagai jenis kanker. Terdapat fakta bahwa kanker adalah penyebab utama kematian ketiga di seluruh dunia beberapa peneliti telah menjelajahi kelas ini heterocycles sebagai agen antikanker potensial. Mekanisme aksinya yaitu dengan menghambat enzim *phosphoinositida 3- kinase* (PI3K) (Hefron *et al.*, 2011, Kuntala *et al.*, 2017).

Benzoxepin adalah *heterocycle* yang mengandung oksigen yang terdiri dari cincin oxepin dan cincin benzene. Senyawa heterosiklik merupakan senyawa organik yang mempunyai cincin dan pada cincin ini terdapat lebih dari satu jenis atom selain atom karbon. Sedangkan benzena merupakan cincin yang terdiri dari enam atom karbon dengan hibridisasi sp^2 dimana setiap atom karbon mengikat satu atom hidrogen (Kuntala *et al.*, 2017, Riswiyanto, 2015).



Gambar 2.2 : (A) Struktur benzoxepin (B) Struktur cincin benzen (C) Struktur cincin Oxepin (Kuntala *et al.*, 2017).



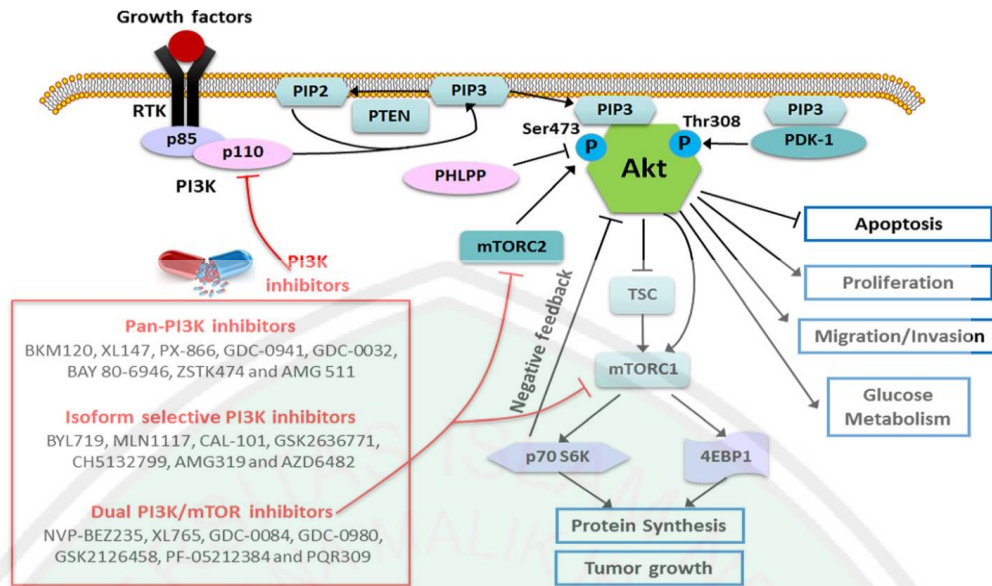
Gambar 2.3 : (1) Struktur kimia *Heliannuols A* (2,2,5,8-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepine-3,7-diol) (2) *Heliannuols B* (2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-5,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-7-ol) (3) *Heliannuols C* (2-Isopropyl-8-methyl-5-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepine-3,7-diol) (4) *Heliannuols D* (2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-5,8-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-7-ol) (5) *Heliannuols E* (2-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-8-methyl-5-vinyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-7-ol) (Kuntala *et al.*, 2017).

2.8 Dual PI3K/MTOR

PI3K merupakan enzim golongan kinase yang memainkan peran kunci dalam sejumlah proses fisiologis dan penghambatnya telah ditemukan untuk menunjukkan aktivitas antikanker terhadap berbagai kanker manusia garis sel (Kuntala *et al.*, 2017). Fosfoinositida, terutama *phosphatidylinositol-3,4,5triphosphate* (PI3,4,5-P3) adalah senyawa turunan yang dihasilkan dari jalur *PI3K* yang terlibat dalam regulasi fungsi sel, seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis, aktivasi sel, pergerakan sel dan adesi.

Sebagai akibatnya, deregulasi jalur *PI3K* sangat penting untuk pertumbuhan kanker dan oleh karenanya, penghambatan komponen-komponen pada jalur ini telah banyak digunakan sebagai target penemuan dan pengembangan obat anti kanker (Prasad *et al.*, 2008).

Jalur *PI3K* merupakan jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kanker. Jalur ini berperan dalam beberapa fungsi, seperti proliferasi, pertumbuhan sel, dan kelangsungan hidup tumor. Aktivasi yang berlebihan dari jalur *PI3K* menyebabkan peningkatan fosforilasi *phosphatidyl-inositol-4,5-biphosphat (PIP2)* menjadi *phosphatidyl-inositol-3,4,5-triphosphat (PIP3)*. Pembentukan *PIP3* menyebabkan fosforilasi *phosphatidylinositol-dependent kinase-1 (PDK1)* dan menyebabkan fosforilasi PKB sehingga PKB menjadi aktif. Protein ini merupakan mediator sentral dalam transduksi sinyal dari jalur *PI3K*. Protein ini akan memfosforilasi protein-protein intrasel lainnya yang berperan dalam regulasi siklus sel, proliferasi sel, sistem perbaikan DNA, dan apoptosis (Akinleye *et al.*, 2013).



Gambar 2.3 : Mekanisme *phosphoinositide 3-kinase (PI3Ks)* (Zhao *et al.*, 2017).

Ketika faktor pertumbuhan mengikat *RTK* masing-masing, isoform pengatur *PI3K* mengikat *RTK* dan mengurangi penghambatannya pada katalitik isoform, yang mengarah ke aktivasi *PI3K*. *PI3K* memunculkan produksi *PIP3* messenger lipid dari *PIP2*, yang dapat dibalikkan oleh penekan tumor (*PTEN*). Selanjutnya, *PIP3* mengikat domain *PH* *Akt* dan merekrut *Akt* ke membran plasma. *PDK-1* juga direkrut oleh *PIP3* ke membran plasma melalui domain *PH*-nya, dan kemudian memfosforilasi *Akt* di *Thr308*. *Akt* sepenuhnya diaktifkan melalui fosforilasi di *Ser473* oleh *mTORC2* (*PDK-2*). *PHLPP* dapat melakukan defosforilasi *Akt* di *Ser473*. *Akt* yang diaktifkan memfosforilasi berbagai molekul jalur hilir untuk memfasilitasi kelangsungan hidup sel tumor, proliferasi, migrasi, invasi, dan metabolisme glukosa. *Akt mTORC1* downstream *Akt* juga mengatur sintesis protein dan pertumbuhan sel. Penekan tumor *TSC1* dan *TSC2* adalah dua substrat *Akt*, dan fosforilasi mereka mengarah ke blokade efek penghambatan mereka pada *mTORC1*. Diaktifkan *mTORC1* kemudian

memfosforilasi *4EBP1* dan *p70 S6 K*, menghasilkan inisiasi translasi protein. Aktivasi *mTORC1* juga memicu umpan balik negatif untuk menekan fosforilasi *Akt*. Banyak *PI3K* inhibitor telah dikembangkan untuk menargetkan pensinyalan *PI3K / Akt / mTOR*. Inhibitor *Pan-PI3K* dan *PI3K selektif-isoform* menekan aktivitas isoform katalitik *p110*, sementara *PI3K / mTOR inhibitor* memblokir aktivasi *p110* dan *mTORC1 / 2* (Zhao *et al.*, 2017).

Aktivasi *Akt* dimulai dengan ikatan faktor pertumbuhan, seperti *insulin-like growth factor* dan insulin, dengan reseptornya pada membran sel. Ikatan tersebut memicu dimerisasi dan autofosforilasi reseptor sehingga reseptor menjadi aktif. Kemudian enzim *PI3K* direkrut ke domain intrasel dari reseptor yang terfosforilasi, sehingga enzim *PI3K* dapat berinteraksi langsung dengan domain terfosforilasi dari reseptor atau secara tidak langsung melalui protein adaptor, seperti *IRS-1 (receptor insulin substrat)*. Selanjutnya molekul *PIP2* diubah menjadi *PIP3* dan merekrut enzim *Akt* dengan proses fosforilasi oleh enzim *PDK-1 (Phosphatidate-dependent kinase 1)* (Astawa, 2018).

Molekul *PIP3* berfungsi sebagai fasilitator fosforilasi enzim *Akt* oleh enzim *PDK-1*. *Akt* yang aktif memicu kaskade berbagai peristiwa molekuler yang pada puncaknya adalah untuk mengaktivasi enzim kinase efektor salah satunya, seperti *mTOR*. Molekul *PIP3* pada membran sel berikatan dengan *Akt* melalui domain plekstrin homologi (*PH*) - nya dan memicu fosforilasi dan aktivasi *Akt* oleh enzim *PDK-1*. Enzim *PDK-1* melalui domain *PH*-nya juga direkrut oleh molekul *PIP3* yang memungkinkannya untuk memfosforilasi *Akt*. Fosforilasi oleh *Akt* oleh *PDK-1* pada

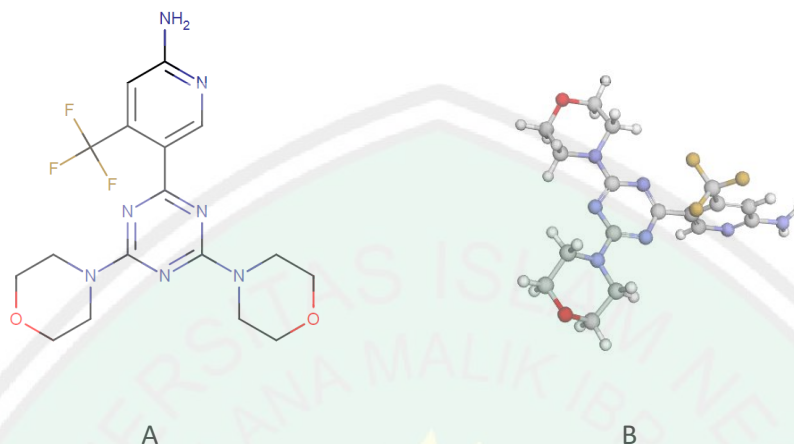
asam amino treonin 308 menyebabkan *Akt* teraktivasi sebagian. Aktivasi *Akt* penuh terjadi setelah difosforilasi oleh kompleks *mTORC2* pada residu serin 473 (Astawa, 2018).

Beberapa fungsi penting dari aktivasi jalur *PI3K* adalah untuk mencegah apoptosis, memicu proliferasi sel, memicu translasi dengan mengaktifkan *mTORC1*, mengatur metabolisme glukosa, serta berbagai fungsi lainnya. Jalur sinyal *PI3K* dalam memicu pertumbuhan dan proliferasi sel dilakukan dengan memengaruhi aktivasi protein sasaran lainnya seperti *mammalian target of rapamycin (mTOR)*, *mTOR containing protein complex (mTORC1)*, *glycogen synthase kinase 3 (GSK3)*, *tuberous sclerosis complex (TSH)* dan *forkhead family of transcription factor (FOXO)*, yang berperan dalam pengaturan proliferasi sel, sintesis protein dan metabolisme glukosa (Astawa, 2018).

2.9 Bimiralisib

Bimiralisib merupakan inhibitor *pan-PI3K / mTOR*, dalam model xenograft tumor prostat PC-3 yang telah terbukti tersedia secara oral dan secara efektif menghambat pensinyalan *PI3K / Akt* dan mengurangi pertumbuhan tumor . Studi fase I bimiralisib pada pasien dengan tumor padat lanjut menunjukkan bahwa efek samping yang paling sering adalah kelelahan, hiperglikemia, mual, diare, sembelit, ruam, anoreksia dan muntah. Penelitian fase II non-acak pada pasien dengan glioblastoma progresif sedang berlangsung untuk mengevaluasi keamanan, kemanjuran, efek farmakokinetik dan efek farmakodinamik dari bimiralisib. Namun, tidak ada studi

klinis tentang inhibitor ini telah dilakukan pada pasien dengan glioblastoma (Zhao *et al.*, 2017).

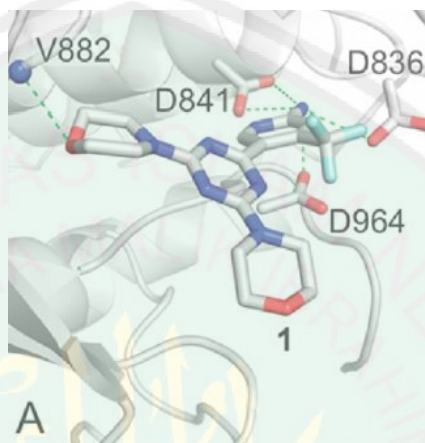


Gambar 2.4: (A) Struktur 2 dimensi bimiralisib, (B) struktur 3 dimensi senyawa bimiralisib(5-[4,6-bis(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]-4 (trifluoromethyl)pyridine-2-amine)(<https://www.drugbank.ca/drugs/DB14846>)

2.10 5OQ4

Kode protein dari *Dual PI3K / mTOR* pada *protein data bank* yaitu 5OQ4. Penelitian Beaufils *et al* (2017) menggunakan inhibitor PI3K berbasis kelas I, yang menargetkan mTOR kinase pada karakterisasi praklinis dari bimiralisib (PQR309) atau 5- (4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4 (trifluoromethyl) pyridin-2-amine. Pengikatan senyawa 5- (4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4(trifluoromethyl)pyridin-2-amine ke *PI3K* dan *mTOR Kinase* (*PI3K* γ sub unit p110 γ) dikonfirmasi oleh struktur kristal kompleks dengan resolusi 2,7 Å dan interaksi yang diidentifikasi 1 dengan residu p110 γ . Senyawa berinteraksi dengan valin engsel V882 dalam *PI3K* γ , dan fungsi heteroaryl amin membentuk ikatan hidrogen dengan gugus karboksil

aspartat D836, D841, dan D964. Struktur kristal kompleks senyawa 5-(4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine / PI3K γ (PDB kode 5OQ4) menunjukkan bahwa gugus amino dari gugus 2-amino-4-(trifluoromethyl) piridin membentuk ikatan H dengan Asp836, Asp841, dan Asp964.



Gambar 2.5 : Struktur kristal 1 dalam PI3K γ dengan resolusi 2,7 Å pada kode 5OQ4

2.11 Hukum Lipinski

Lipinski *et al* (1971) telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5; ikatan-H donor (HBD), yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H, lebih besar 5; dan ikatan-H aseptor (HBA), yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N, lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima (Kesuma *et al.*, 2018). Penelitian Saifuddin *et al* (2014) melakukan penerapan hukum 5 lipinski setelah penentuan sifat fisika kimia kelima senyawa

gendarusin untuk prediksi absorbs senyawa gendarusin, hukum 5 lipinski tersebut meliputi berat molekul, log koefisien oktanol/ air, jumlah gugus OH dan NH, serta jumlah atom O dan N.

2.12 Ikatan kovalen

Ikatan kovalen akan terbentuk jika atom-atom saling menyumbang elektron valensinya kemudian elektron-elektron tersebut dipakai secara bersama-sama. Bila dua atom yang mempunyai keelektronegatifan yang sama bereaksi, keduanya akan mempunyai konfigurasi gas mulia hasil dari saling tumpang tindih elektron keduanya. Sebagai contoh adalah dua atom fluor, masing masing atom fluor mempunyai tujuh elektron pada kulit terluarnya. Jika kedua atom fluor bergabung, maka kedua atom fluor mempunyai delapan elektron termasuk sepasang elektron yang saling tumpang tindih. Pada ikatan kovalen juga bekerja gaya tarik elektrostatis antara elektron dan kedua inti atom (Riswiyanto, 2015).

Keelektronegatifan adalah ukuran kecenderungan suatu atom untuk menarik elektron. Terdapat kaidah umum yang dikenal adalah terjadinya ikatan kovalen (molekul non polar) karena interaksi antara atom-atom yang mempunyai keelektronegatifan relatif sama. Jika perbedaan keelektronegatifan antara atom lebih kecil dari dua, maka ikatannya merupakan ikatan kovalen polar. Sedangkan jika perbedaan keelektronegatifan lebih besar dari dua maka ikatannya adalah ikatan ionik (Riswiyanto, 2015).

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 10 kkal/mol, maka dengan kekuatan ikatan yang sangat tinggi pada suhu normal ikatan bersifat ireversibel dan hanya dapat pecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat dengan reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil dan dengan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu. Contoh suatu obat dengan tujuan tertentu, misalnya obat diinginkan efek yang berlangsung cukup lama dan ireversibel seperti obat antibakteri dan antikanker, maka dibutuhkan ikatan yang lebih kuat yaitu ikatan kovalen (Siswandono, 2016).

2.13 Ikatan ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya (Siswandono, 2016).

2.14 Ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah gaya tarik menarik antara atom hidrogen yang terikat pada suatu atom berkeelektronegatifan besar dari molekul lain disekitarnya. Suatu gaya antar molekul yang relatif kuat terdapat dalam senyawa hidrogen dengan unsur-unsur yang mempunyai keelektronegatifan besar, yaitu flourin (F), oksigen (O), dan Nitrogen (N). Misalnya dalam HF, H₂O, dan NH₃. Hal ini tercermin dari titik didih yang

menyolok tinggi dari senyawa-senyawa tersebut dibandingkan dengan senyawa lain yang sejenis. Titik didih meningkat seiring pertambahan massa molekul relatif karena akan memperbesar gaya antar molekul. Ikatan hidrogen jauh lebih kuat dari pada gaya-gaya Van der Waals, itu sebabnya zat yang mempunyai ikatan hidrogen mempunyai titik cair dan titik didih yang relatif tinggi (Purba, 2007).

Ikatan hidrogen terjadi jika suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti O, N, dan F (Siswandono, 2016).

Ikatan hidrogen yang terbentuk akan lebih lemah dibanding ikatan ikatan kovalen biasa O-H tetapi secara nyata lebih kuat dari pada kebanyakan interaksi antar molekul seperti kebanyakan hidrogen, yang dalam air terbentuk linear tetapi tidak sistematis dengan atom hidrogen lebih dekat dan lebih kuat terikat pada salah satu atom oksigen. Dalam cairan, molekul-molekul ini mengorientasikan diri ke arah yang meminimkan energi potensial diantara mereka (Oxtoby, 2001).

2.15 Ikatan dipol-dipol

Apabila suatu senyawa berada dalam fase cair atau padat, maka molekul-molekulnya berdekatan satu sama lainnya dan kutub-kutub dari molekul yang berbeda saling berinteraksi. Kutub negatif dari satu molekul akan menarik molekul positif dari molekul yang lain sedangkan kutub yang sama akan saling tolak-menolak. Senyawa polar mempunyai titik didih dan titik leleh yang lebih besar dari pada senyawa non polar (Riswiyanto, 2015). Perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang

lainnya, seperti O dan N akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau disebut dipol. Yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah (Siswandono, 2016).

2.16 *Molegro Virtual Docker*

Molegro Virtual Docker merupakan aplikasi terintegrasi yang digunakan untuk memperdiksi interaksi ligand dengan makromolekul. Ikatan ligand dapat diidentifikasi dengan dilakukan evaluasi secara berulang serta dengan memperkirakan energi ikatannya dengan makromolekul. Ketepatan akurasi *Molegro Virtual Docker* dalam pengaplikasiannya lebih baik dibandingkan dengan program *docking* lainnya, presentase *Molegro Virtual Docker* yaitu 87%, *Surflex* 75%, *Flex* 58% (Manual Virtual Docker, 2013; Thomson dan Cristensen, 2006).

2.17 Uji Toksisitas

Uji toksisitas dibedakan menjadi uji toksisitas akut, subkronik, dan kronik. Uji toksisitas akut dirancang untuk menentukan *Lethal dose* atau disingkat *LD50* suatu zat. Uji toksisitas akut dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali, atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam. Uji toksisitas akut merupakan uji pra klinik yang bertujuan mengukur derajat efek toksik suatu senyawa dalam waktu tertentu setelah pemberian dosis tunggal. Tolak ukur kuantitatif yang sering digunakan untuk menyatakan kisaran dosis letal pada uji toksisitas akut adalah *LD50*. Tanaman obat harus melalui berbagai proses uji untuk keamanan konsumsinya, salah satunya uji toksisitas akut (Syamsul, E.S *et al.*, 2015).

Lethal Dose 50 adalah suatu besaran yang diturunkan secara statistik, guna menyatakan dosis tunggal suatu senyawa yang diperkirakan menyebabkan kematian atau menimbulkan efek toksik yang berarti pada 50% hewan percobaan setelah perlakuan. Biasanya, makin kecil nilai LD50 maka semakin toksik senyawa tersebut. Demikian juga sebaliknya, semakin besar nilai LD50 maka semakin rendah toksisitasnya (Hodgson, 2000; Priyanto, 2009).

2.18 Stereokimia

Senyawa- senyawa yang mempunyai perbedaan sifat fisika dan sifat kimia disebabkan adanya perbedaan dalam pengaturan letak atom C dalam isomer-isomernya. Isomer adalah senyawa-senyawa dengan rumus molekul yang sama tetapi dengan sifat fisika atau kimia yang berbeda, karena letak atom-atomnya yang berbeda. Keadaan dimana terdapat isomer disebut dengan isomeri. Sedangkan stereokimia adalah isomer-isomer yang berbeda pada tata letak atom C di dalam ruang (Riswiyanto, 2015).

Molekul obat harus mencapai sisi reseptor dan sesuai dengan permukaan reseptor untuk dapat berinteraksi dengan reseptor. Faktor sterik yang ditentukan oleh stereokimia molekul obat dan permukaan sisi reseptor, memegang peran penting dalam menentukan efisiensi interaksi obat-reseptor. Oleh karena itu agar berinteraksi dengan reseptor dan menimbulkan respon biologis, molekul obat harus mempunyai struktur dengan derajat kespesifikan tinggi. Perbedaan aktivitas farmakologis dari beberapa stereokimia disebabkan oleh tiga faktor yaitu perbedaan dalam distribusi isomer dalam

tubuh, perbedaan dalam sifat- sifat interaksi obat- reseptor, perbedaan dalam absorpsi isomer-isomer pada permukaan reseptor yang sesuai (Siswandono,2016).

Sebagian besar obat yang termasuk golongan farmakologis sama, pada umumnya mempunyai gambaran struktur tertentu. Gambaran struktur ini disebabkan oleh orientasi gugus- gugus fungsional dalam ruang dan pola yang sama. Dari gambaran sterik dikenal beberapa macam struktur isomeri antara lain adalah isomer geometrik, konformasi, diastereoisomer dan isomer optik. Bentuk bentuk ini akan mempengaruhi aktivitas biologis obat (Siswandono,2016).

Isomer geometrik adalah isomer yang disebabkan adanya atom-atom atau gugus-gugus yang terikat secara langsung pada suatu ikatan rangkap atau dalam suatu sikloalkana. Ikatan rangkap dan sistem sikloalkana tersebut akan membatasi gerakan atom dalam mencapai kedudukan yang stabil sehingga terbentuk isomer *cis-trans*. Isomer *cis-trans* cenderung menahan gugus-gugus dalam molekul pada ruang yang relatif berbeda, dan perbedaan letak gugus-gugus tersebut dapat menimbulkan perbedaan sifat kimia fisika. Akibatnya, distribusi isomer dalam media biologis juga berbeda dan berbeda pula kemampuan isomer untuk berinteraksi dengan reseptor biologis (Siswandono,2016).

Isomer konformasi adalah isomer yang terjadi karena ada perbedaan pengaturan ruang dari atom-atom atau gugus-gugus dalam struktur molekul obat. Isomer konformasi lebih stabil pada struktur senyawa non aromatik. Pada sistem cincin non aromatik, atom atau gugus yang terikat dapat pada kedudukan ekuatorial atau aksial

atau kedua-duanya dan dapat menunjukkan aktifitas biologis yang sama atau berbeda (Siswandono,2016).

Diastereisomer adalah isomer yang disebabkan oleh senyawa yang mempunyai dua atau lebih pusat atom asimetrik, mempunyai gugus fungsional sama dan memberikan tipe reaksi yang sama pula. Kedudukan gugus-gugus substitusi terletak pada ruang yang relatif berbeda sehingga diastereisomer mempunyai sifat fisik, kecepatan reaksi dan sifat biologis yang berbeda pula. Perbedaan sifat-sifat diatas berpengaruh pada distribusi, metabolisme dan interaksi isomer dengan reseptor (Siswandono,2016).

Isomer optik adalah isomer yang disebabkan oleh senyawa yang mempunyai atom C asimetrik. Isomer optik mempunyai sifat kimia fisika sama dan hanya berbeda pada kemampuan dalam memutar bidang cahaya terpolarisasi atau berbeda rotasi optiknya. Masing-masing isomer hanya dapat memutar bidang cahaya terpolarisasi ke kiri atau ke kanan saja dengan sudut pemutaran sama. Isimer optik kadang-kadang mempunyai aktivitas biologis yang berbedakarena ada perbedaan dalam interaksi isomer-isomer denganreseptor biologis (Siswandono,2016).

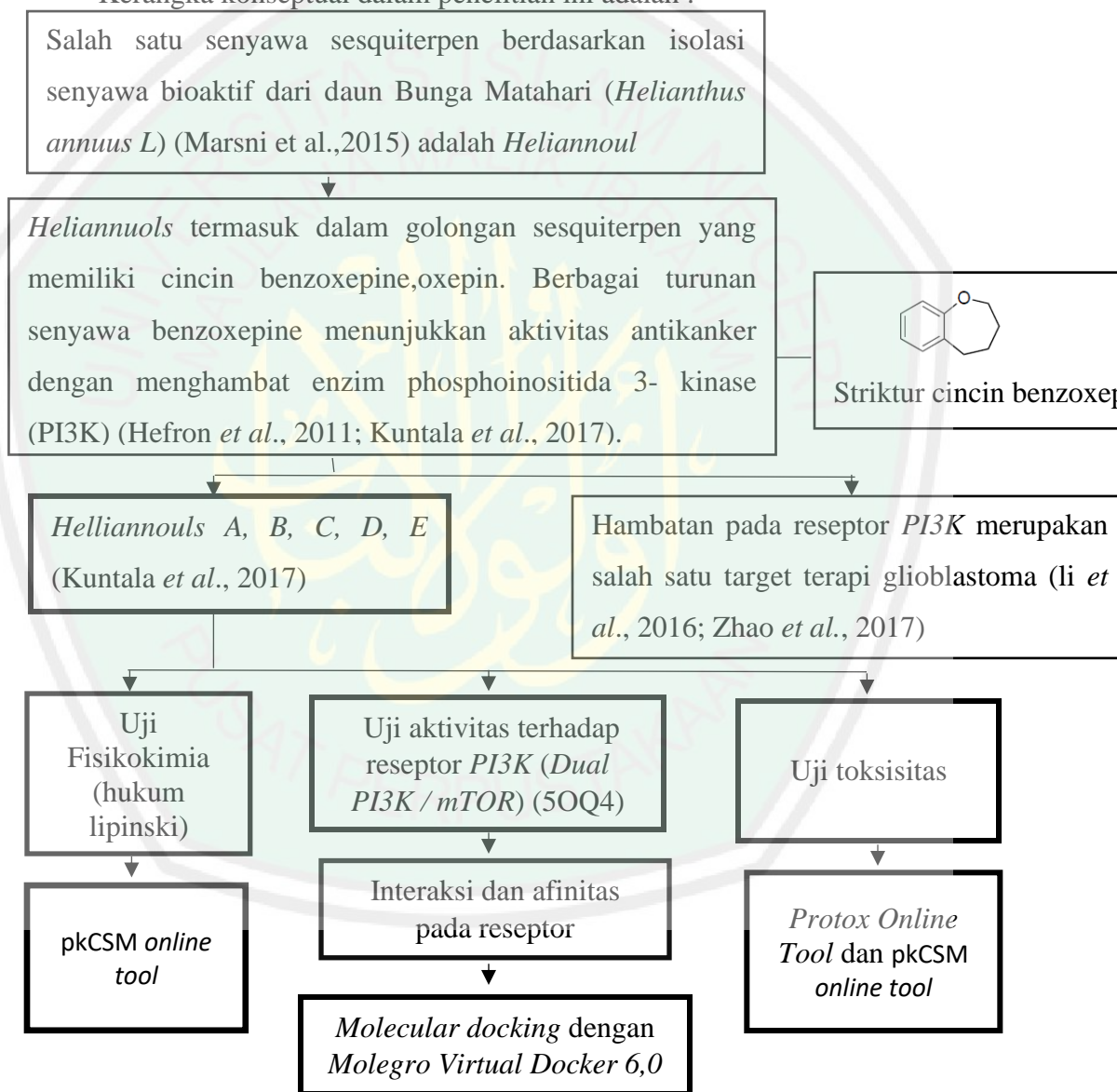
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep


3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual

Kerangka konseptual dalam penelitian ini adalah :



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep

Keterangan :

 : Tidak diteliti

 : Diteliti

 : Memicu

3.1.2 Uraian Kerangka Konseptual

Penelitian yang dilakukan (Marsni et al., 2015), isolasi senyawa bioaktif dari daun bunga matahari (*Helianthus annuus L*) yang diekstraksi dengan karbon dioksida superkritis menunjukkan adanya senyawa *Heliannuols*, sebagian besar penelitian ini dilakukan dengan menggunakan ekstrak air dari daun dan dalam beberapa kasus ekstrak diperoleh dengan pelarut nonpolar serta jumlah dan variasi senyawa yang diisolasi menunjukkan kompleksitas ekstrak dan kemampuan bunga matahari untuk menghasilkan metabolit sekunder. Senyawa-senyawa ini meliputi seskuioterpen, diterpen, lakton seskuioterpen, triterpen, sterol, flavonoid, kumarin, fenolik, dan dua kerangka seskuioterpen baru yaitu heliannuol dan heliespirones.

Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* termasuk dalam *phenolic sesquiterpenes* yang diisolasi dari tanaman *Helianthus annus L* yang mempunyai cincin benzoxepin yang nama berbagai turunan senyawa benzoxepin mempunyai aktivitas melawan kanker (Kuntala et al., 2017). Salah satu aktivitasnya dengan menghambat *phosphoinositida 3-kinase (PI3K)*. Uji aktivitas anti kanker berbagai cincin benzoxepin juga telah diuji oleh Hefron et al., 2011 menunjukkan selektivitas yang baik terhadap isoform lainnya. Salah satu jalur yang teraktivasi yaitu *Dual PI3K / mTOR*.

Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* di uji aktivitas dengan enzim *Dual PI3K / mTOR* dengan kode protein 5OQ4. Penyiapan ligan dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dan *Chem Bio 3D Ultra* versi 12. Selanjutnya dilakukan proses *docking* dari ligan (*Heliannuols A, B, C, D, E*) terhadap *Dual PI3K / mTOR* dengan menggunakan aplikasi Molegro Virtual Docker 6,0. Perbedaan interaksi dan afinitas senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* dilihat dari ikatan hydrogen, interaksi dengan asam amino pada reseptor serta ikatan sterik, energi ikatan dinilai sebagai nilai RS (Rerank Score). Berdasarkan Okamoto *et al.*, 2015; Siswandono, 2016, RS menggambarkan energi yang diperlukan dalam proses interaksi ligan-reseptor, dan dari nilai tersebut dapat diprediksi aktivitas antikanker senyawa melalui hambatan enzim tirosin kinase yang digambarkan dengan target reseptor.

Senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* pada uji sifat fisikokimia salah satunya hukum lipinski dan uji toksisitas digunakan *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dengan*SMILE, sehingga mengetahui berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), Hydrogen Bond Acceptors (HBA), Hydrogen Bond Donors (HBD) dan Polar Surface Activity (PSA) sehingga akan terpenuhinya hukum lima Lipinski, dalam mengetahui toksisitas senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* dikategorikan berdasarkan kelas toksisitas dengan mengetahui nilai LD50. Klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan Globally Harmonized System (GHS), kelas I : fatal jika tertelan ($LD50 \leq 5 \text{ mg/kg}$), kelas II : fatal jika tertelan ($5 < LD50 \leq 50 \text{ mg/kg}$), kelas III : beracun jika tertelan ($50 < LD50 \leq 300 \text{ mg/kg}$), kelas IV : berbahaya jika tertelan ($300 < LD50 \leq 200 \text{ mg/kg}$), kelas V : bisa

berbahaya jika tertelan ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg), kelas VI : tidak beracun ($LD_{50} > 5000$ mg/kg).

3,2 Hipotesis

Berdasarkan kerangka konsep diatas maka dapat dirumuskan hipotesis antara lain:

1. Senyawa *heliannuol A, B, C, D, E* memiliki sifat fisikokimia yang baik ditunjukkan dengan terpenuhinya hukum lima Lipinski secara *in silico*.
2. Senyawa *heliannuol A, B, C, D, E* dapat menghambat enzim *Dual PI3K / mTOR* lebih besar dibanding *bimiralisib* secara *in silico* dengan terdapat perbedaan interaksi dan afinitas.
3. Senyawa *heliannuol A, B, C, D* dan *E* memiliki toksisitas yang rendah dengan nilai LD_{50} kelas V ($2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg) atau VI ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) secara *in silico*.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental secara *in silico* senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* Tanaman Bunga Matahari (*Helianthus annuus L*) terhadap enzim *Dual PI3K / mTOR* (PDB: 5OQ4) dengan menggunakan, *Chem Bio Draw Ultra* versi 12 dan *Chem Bio 3D Ultra* versi 12, *Molegro Virtual Docker 6,0*, **SMILE*, *protocx online tool*, *pkCSM online tool*.

4.2 Waktu dan Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2020 hingga Mei 2020 di Program studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E*.

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah enzim *Dual PI3K / mTOR*.

c. Variable Kontrol

Variable kontrol pada penelitian ini adalah nilai *RMSD*, *Rerank score*, ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, berat molekul, logaritma koefisien partisi

oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (*Torsion*), *Hydrogen Bond Acceptors (HBA)*, *Hydrogen Bond Donors (HBD)*, *Polar Surface Activity (PSA)*, *LD50*.

4.3.2 Definisi Operasional

1. Struktur senyawa yang digunakan adalah struktur senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* dalam tiga dimensi.
2. Enzim merupakan makromolekul protein yang berfungsi sebagai katalis atau biokatalis dengan cara meningkatkan laju reaksi (Siswandono, 2016).
3. *Rerank score* merupakan energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor.
4. *Hydrogen Bond Acceptors (HBA)* adalah gugus fungsi menerima donor hidrogen (Siswandono, 2016).
5. *Hydrogen Bond Donors (HBD)* adalah gugus fungsi yang memberikan donor hidrogen (Siswandono, 2016).
6. *Lethal Dose 50* adalah suatu besaran yang diturunkan secara statistik, guna menyatakan dosis tunggal suatu senyawa yang diperkirakan menyebabkan kematian atau menimbulkan efek toksik yang berarti pada 50% hewan percobaan setelah perlakuan.
7. RMSD merupakan suatu nilai deviasi yang merepresentasikan perbandingan antara konformasi ligan reseptor pada proses simulasi berlangsung dengan konformasi ligan-reseptor awal (Dermawan et al., 2019).
8. *Torsion* merupakan jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

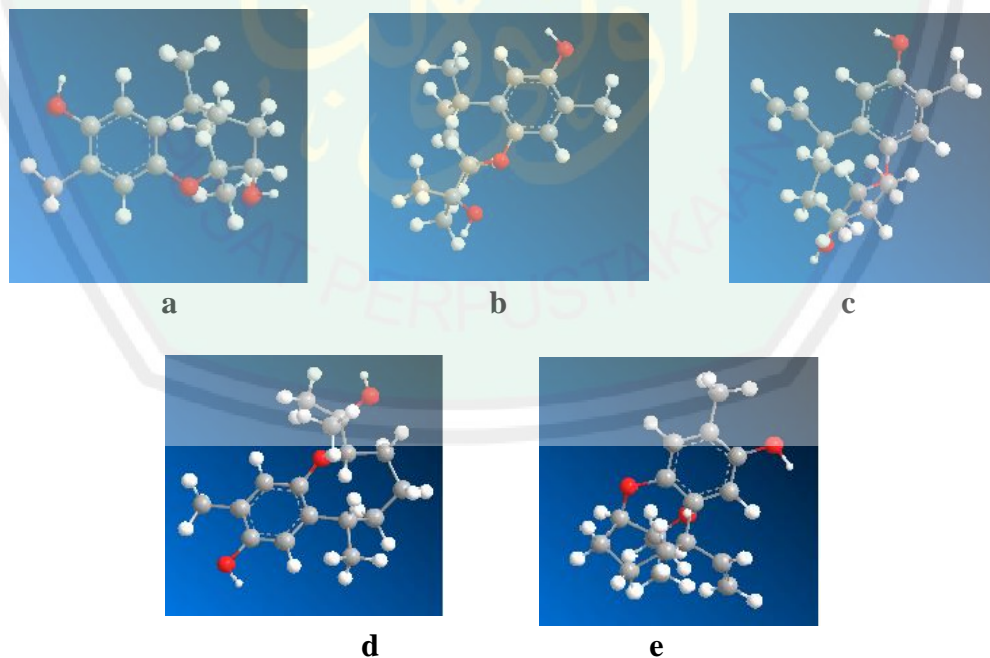
4.4.1 Alat

Alat perangkat keras berupa satu set laptop dengan spesifikasi: *Processor* tipe *Intel® Core i3 Inside™*, *RAM* 5 GB, dan hardisk 500 GB serta perangkat lunak sistem operasi *Windows™ Seven Ultimate*, *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12 (*CambridgeSoft*), *Molegro Virtual Docker* 6.0 (*Molegro ApS*), *SMILES Translator*, *protox online tool*, *pkCSM online tool*.

4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Struktur Ligan Heliannuols

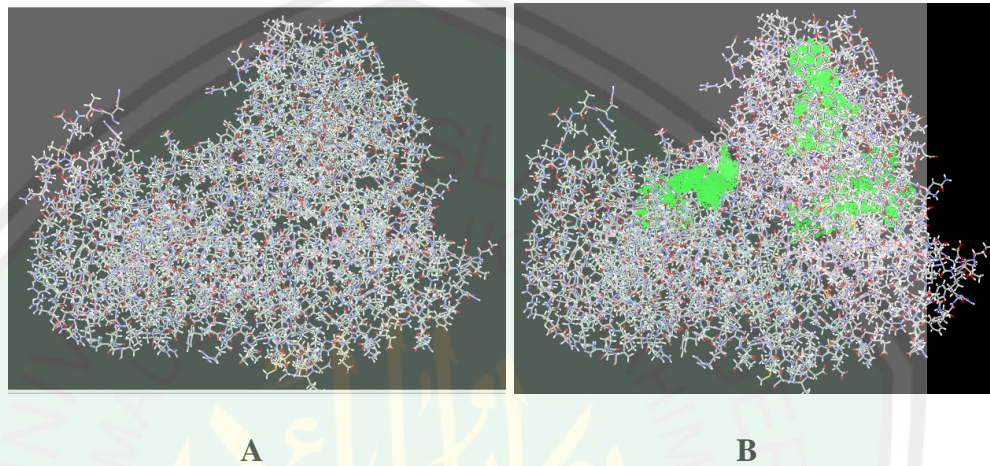
Ligan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur dari *Heliannuol A*, *B*, *C*, *D* dan *E* digambarkan strukturnya dengan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 (*ChambridgeSoft*).



Gambar 4.1 : Struktur 3D Heliannuol (a) A, (b) B, (c) C, (d) D dan (e) E

4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor 5OQ4

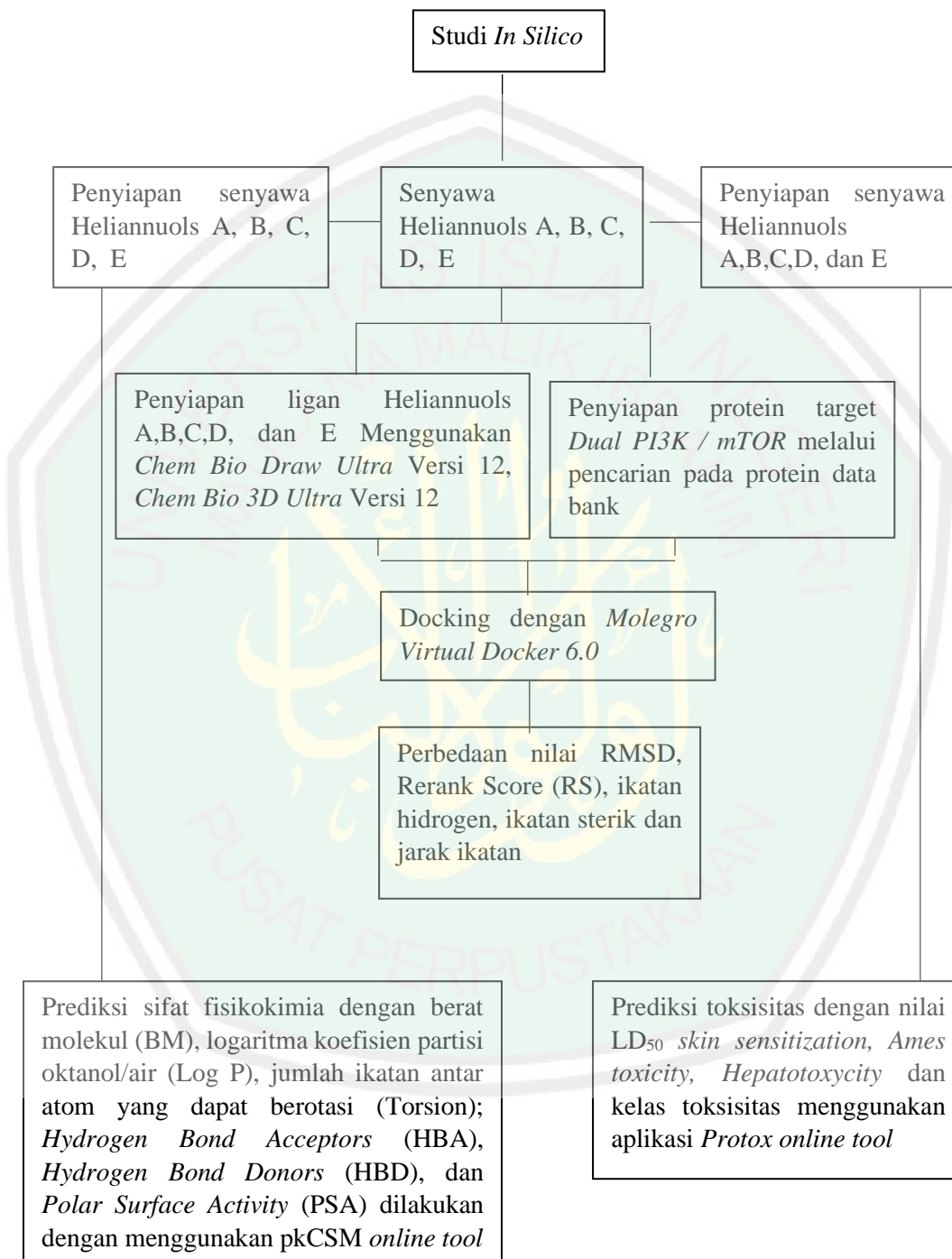
Struktur 3D enzim *Dual PI3K / mTOR* (5OQ4) sebagai protein reseptor antikanker yang diunduh dari situs *protein data bank* (PDB) <http://www.rcsb.org/structure/2r15>.



Gambar 4.2 : A. Struktur 3D *Dual PI3K / mTOR* (5OQ4) B Struktur 3D *Dual PI3K / mTOR* (5OQ4) dengan cavity

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian

4.5.1 Skema Kerja



Gambar 4.3 Skema Kerja Penelitian

4.5.2 Prosedur Penelitian

4.5.2.1 Preparasi Ligan

Ligan dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2-D dengan program *Chem Bio Draw Ultra* versi 12, kemudian dikopi pada program *Chem Bio 3D Ultra* versi 12 untuk membuat struktur 3-D. Program ini dapat digunakan untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan mengatur bentuk yang paling stabil dari senyawa dengan cara meminimalkan energi, seperti MM2, MM3, MMFF94, OPLS dan lainnya. Tetapi yang sering digunakan adalah metode MMFF94. Setelah itu dilakukan minimalisasi energi untuk melihat bentuk stereokimia senyawa dan bentuk yang paling stabil dengan menekan *Calculation MMFF94 Perform MMFF94 Minimization*, kemudian disimpan dalam bentuk mol2 (SYBYL2.*mol2). Setelah disimpan kemudian dilakukan proses *docking* terhadap target enzim.

4.5.2.2 Preparasi Protein Reseptor

Preparasi protein reseptor dilakukan menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0*. Pada tahap ini dilakukan eliminasi molekul air dan ligan referens serta penambahan atom hidrogen.

4.5.2.3 Penambahan *Molecular Docking*

Penambahan *Molecular Docking* dilakukan dengan menggunakan *software Molegro Virtual Docker 6.0 (Molegro ApS)*. Terdapat beberapa langkah dalam proses *docking*, yaitu:

1. Mengunduh enzim dari situs Protein Data Bank. Enzim yang diunduh adalah *Dual PI3K / mTOR (5OQ4)*
2. Deteksi tempat pada enzim dimana obat akan terikat (berinteraksi). Hal ini biasanya dilakukan secara otomatis oleh program komputer.
3. Meletakkan struktur 3D senyawa ke dalam lubang terpilih. Ada beberapa cara untuk meletakkan struktur senyawa dalam lubang, dalam program *Molegro Virtual Docker* dilakukan dengan cara “align” yaitu menempelkan tiga atom senyawa ke tiga atom yang sama pada ligan yang ada pada reseptor. Atom yang terpilih umumnya adalah atom-atom pada gugus farmakofor.
4. Melihat gambaran (view) letak senyawa dalam lubang reseptor (cavities). Ada beberapa gambaran untuk melihat keadaan lingkungan senyawa, antara lain: gambaran hidrofobik, untuk melihat lingkungan hidrofobik senyawa, gambaran elektronik, untuk melihat lingkungan elektronik senyawa, dan gambaran ikatan H senyawa dan reseptor. Asam-asam amino yang terlibat pada proses interaksi obat-reseptor dan gugus-gugus farmakofor dapat dilihat dari gambaran ikatan H senyawa dan reseptor.
5. Melakukan *docking* senyawa pada reseptor, yang dilakukan secara otomatis oleh program *Molegro Virtual Docker*. Hal yang perlu diperhatikan dalam

proses ini adalah pemilihan senyawa yang di *docking* dan *carvity* dimana obat akan berinteraksi. Parameter yang diukur dalam proses *docking* adalah nilai energi yang terlibat, berupa *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *Hbond*. Untuk mengukur kekuatan ikatan obat-reseptor, parameter yang sering digunakan adalah nilai *Rerank Score* (Manual Molegro Virtual Docker, 2013).

4.5.2.4 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dengan digambar struktur molekul 2-D dengan program *Chem BioDraw Ultra Versi 12*, kemudian dikopi pada program *Chem Bio 3D Ultra Versi 12* untuk membuat struktur 3-D, selanjutnya disimpan dalam bentuk file *.sdf atau *.pdb. Berikutnya, *heliannuols A, B, C, D* dan *E* dicari kode SMILES dengan bantuan situs Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Dalam bentuk format SMILES inilah senyawa diproses menggunakan *pkCSM online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkesm/prediction>) untuk memprediksi sifat fisikokimia senyawa dan mendapatkan parameter untuk diklasifikasikan ke dalam Hukum Lima Lipinski. Untuk memprediksi toksisitas (LD_{50}) per oral pada *rodent*, klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) digunakan *Protox online tool* (http://tox.charite.de/protox_II/) dan toksisitas senyawa berdasarkan *skin sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxycity* didapatkan melalui *pkCSM online tool* (Ruswanto *et al.*, 2017).

4.6 Analisa Data

Analisa data dari hasil docking dengan diketahui *RMSD*, *Rerank score*, ikatan hidrogen, ikatan sterik, jarak ikatan, berat molekul, logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), *Polar Surface Activity* (PSA), *LD50*. Maka dapat memprediksi sifat fisikokimia senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus L*) dengan terpeuhi hukum 5 lipinski. Analisis data sifat fisika kimia dengan mengetahui berat molekul, log koefisien oktanol/ air, jumlah gugus OH dan NH, serta jumlah atom O dan N. Analisis data toksisitas senyawa *Heliannuols A, B, C, D, E* berdasarkan *LD50* serta kelas toksisitas ditentukan dengan menggunakan *Protox online tool*.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian studi *in silico* senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus L*) terhadap enzim dual *PI3K/MTOR* (5OQ4) dapat ditarik kesimpulan yaitu :

1. Senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* memenuhi hukum lima lipinski secara *in silico*.
2. Senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* dalam menghambat enzim *Dual PI3K / mTOR* tidak lebih besar dari pada *Bimiralisib* secara *in silico* dengan *rerank score Bimiralisib -99,685 Kkal/mol*.
3. Toksisitas senyawa *Helliannouls A, B, C, E* serta senyawa *Bimiralisib* masuk dalam kelas 4 sedangkan senyawa *Helliannouls D* masuk dalam kelas 5 secara *in silico*.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian studi *in silico* senyawa *Helliannouls A, B, C, D, E* pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus L*) terhadap enzim dual *PI3K/MTOR* (5OQ4) peneliti dapat memberikan saran yaitu dilakukan modifikasi struktur untuk memperbaiki afinitas dengan reseptor dan dilakukan proses docking dengan menggunakan reseptor yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah bin Muhammad bin ‘Abdurrahman bin Ishaq Alu Syaikh. 2008. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 10*, penerjemah M. ‘Abdul Ghoffar E.M., Abu ihsan al- Atsari. Jakarta: Pustaka Imam Syafi’i
- Ariharan Vn, Meena Devi Vn, Parameswaran Nk, Nagendra Prasad P.2016. *Studies On Sunflower Oil (Helianthus annuus Linn) For Its Potential Use As Biodiesel. Asian J Pharm Clin Res. Vol 9 Issue 1*
- Arcella , Antonietta., Giulia Carpinelli,2 Giuseppe Battaglia, Mara D’Onofrio,3 Filippo Santoro, Richard Teke Ngomba, Valeria Bruno, Paola Casolini, Felice Giangaspero, and Ferdinando Nicoletti. 2015. *Pharmacological Blockade of Group II Metabotropic Glutamate Receptors Reduces The Growth of Glioma Cells In Vivo. Neuro-Oncology*
- Akinleye, Akintunde, Parthu Avvaru, Muhammad Furqan, Yongping Song And Delong Liu.2013. *Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitors As Cancer Therapeutics. Journal Of Hematology & Oncology , 6:88*
- Al-Snafi, Ali Esmail.2018. *The Pharmacological Effects Of Helianthus annuus- A Review. Iajps .05 (03)*
- An, Zhenyi, Ozlem Aksoy, Tina Zheng, Qi-Wen Fan, William A. Weiss.2018. *Epidermal Growth Factor Receptor And Egfrviii In Glioblastoma: Signaling Pathways And Targeted Therapies. Oncogene 37:1561–1575*
<https://doi.org/10.1038/S41388-017-0045-7>
- Astawa, INM, 2018. *Dasar-Dasar Patobiologi Molekuler I: Apoptosis dan Onkogenesis/I*. Surabaya: Airlangga University Press
- Babaei, Ghader; Azadeh Aliarab; Sina Abroona; Yusof Rasmia; Shiva Gholizadeh; Ghaleh Aziz.2018.*Application of sesquiterpene lactone: A new promising way for cancer therapy based on anticancer activity.Biomedicine & Pharmacotherapy.106 239–246* <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.131>
- Babu N. Jagadeesh, Palash Sanphui, Naba K. Nath, U. B. Rao Khandavilli and Ashwini Nangia. 2013. *Temozolomide Hydrochloride Dihydrate. CrystEngComm, 15, 666*
- Beaufils, Florent, Natasa Cmiljanovic,Vladimir Cmiljanovic,Thomas Bohnacker, Anna Melone, Romina Marone, Eileen Jackson, Xuxiao Zhang, Alexander Sele, Chiara Borsari, Jurgen Mestan, Paul Hebeisen, Petra Hillmann, Bernd Giese, Marketa Zvelebil, Dorian Fabbro, Roger L. Williams, Denise Rageot,

- and Matthias P. Wymann.2017. *5-(4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (PQR309), a Potent, Brain-Penetrant, Orally Bioavailable, Pan- Class I PI3K/mTOR Inhibitor as Clinical Candidate in Oncology.**J.Med.Chem.* DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00930
- Bianchi L, E. De Micheli, A. Bricolo, C. Ballini, M. Fattori, C. Venturi, F. Pedata, K. F. Tipton, and L. Della Corte. 2004. *Extracellular Levels of Amino Acids and Choline in Human High Grade Gliomas: An Intraoperative Microdialysis Study.* *Neurochemical Research.* Vol. 29, No. 1
- Bray ,Freddie Bsc, Msc, Phd ; Jacques Ferlay, ME ; Isabelle Soerjomataram, MD, Msc, Phd3; Rebecca L. Siegel, MPH4 ; Lindsey A. Torre, MSPH5 ; Ahmedin Jemal, Phd, DVM.2018. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries.* *CA Cancer J Clin.* Volume 68 (6).
- Choi, Bo-Hyun and Jonathan L. Colo. 2019. *The Diverse Functions of Non-Essential Amino Acids in Cancer.* *Cancers*, 11, 675; doi:10.3390/cancers11050675
- DeBerardinis RJ and T Cheng.2010. Q's next: *The Diverse Functions of Glutamine in Metabolism, Cell Biology and Cancer.* *Oncogene* 29, 313–324
- Dermawan,Doni; Riyadi Sumirtanurdin; Deti Dewantisari.2019. *Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer.* *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 6(2),65-76
- Fitriatuzzakiyyah, Nur; Rano K. Sinuraya, Irma M. Puspitasari.2017. Terapi Kanker Dengan Radiasi: Konsep Dasar Radioterapi Dan Perkembangannya Di Indonesia. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 6 No. 4, Hlm 311–320 [Http://Ijcp.Or.Id](http://Ijcp.Or.Id) ISSN: 2252–6218
- Fiorot, Rodolfo G., Regina Westphal, Bárbara C. Lemos, Rodrigo A. Romagna, Paola R. Gonçalves, Maruska R. N. Fernandes, Carmen V. Ferreira, Alex G. Tarantoe and Sandro J. Greco. 2019. *Synthesis, Molecular Modelling and Anticancer Activities of New Molecular Hybrids Containing 1, 4-Naphthoquinone, 7-Chloroquinoline, 1,3,5-Triazine and Morpholine Cores as PI3K and AMPK Inhibitors in the Metastatic Melanoma Cells.* *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 00, No. 00, 1-14, <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20190096>
- Hodgson, E., Levi P.E., 2000, *A Textbook of Modren Toxicology*, Mc Graw-Hill Higher Education, Singapore.

- Hardjono, S., 2012. *Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi) urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya*. Universitas Airlangga, Disertasi, Surabaya
- Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; Gunzner, J.; Lesnick, J.; Lewis, C.; Mathieu, S.; Nonomiya, J.; Shuttleworth, S.; Sutherlin, D. P.; Wan, N. C.; Wang, S.; Wiesmann, C.; Zhu, B. Y. *Rational design of phosphoinositide 3-kinase α inhibitors that exhibit selectivity over the phosphoinositide 3-kinase*. *J Med Chem.* 54, 7815- 7833
- Hinchiliffi A, 2008. *Molecular Modeling for Beginners 2nd ed.* Chichester: John Willey and Sons Ltd
- Jensen F. 2007. *Introduction to Computational Chemistry*. 2nd ed. John Willey & Sons Ltd, pp 415-416.
- Kuntala, Telu J, Anireddy dan Pal. 2017. *A Brief Overview on Chemistry and Biology of Benzoxepine*. *Letters in Drug Design & Discovery*. 14, 1-13
- Kesuma, Dini; Siswandono, Bambang Tri Purwanto dan Suko Hardjono.2018. Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N²-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. DOI: 10.20961/jpscr.v3i1.16266.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2017.Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak.
- Li , Xiaoman, Changjing Wu, Nianci Chen, Huadi Gu, Allen Yen, Liu Cao, Enhua Wang and Liang Wang.2016. *PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for Glioblastoma*.*Oncotarget*.7(22)
- Marsni, Zouhir El; Ascension Torres; Rosa M. Varela; JoséM. G. Molinillo; Lourdes Casas; Casimiro Mantell, Enrique J. Martinez de la Ossa, and Francisco A. Mac.2015. *Isolation of Bioactive Compounds from Sunflower Leaves (Helianthus annuus L.) Extracted with Supercritical Carbon Dioxide*. *J. Agric. Food Chem.* XXXX, XXX, XXX–XXX. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02261
- Macias, Francisco A., Rosa M. Varela, Ascensih Torres, and Jo& M.G. Molinillo.1993.Novel Sesquiterpens from Bioactive Fraction of Cultivar Sunflowers. *Tetrahedron Letters* Vol 34 No 12

- Macias, Francisco A; Jose M. G. Molinillo; Rosa M. Varela, and Ascensidn Torres.1994. Structural Elucidation and Chemistry of a Novel Family of Bioactive Sesquiterpenes: Heliannuols. *J. Org. Chem Vol. 59, No. 26*
- Macias, Francisco A., Rosa M. Varela, Ascensih Torres, and Jo& M.G. Molinillo.1999. Heliannuol E. A Novel Bioactive Sesquiterpene of the Heliannane Family. *Tetrahedron Letters* 40 4725-4728
- Maus, Andreas, Godefridus J. Peters. 2016. *Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. Open access at Springerlink.com.* DOI 10.1007/s00726-016-2342-9
- McBrayer et al., 2018. *Transaminase Inhibition by 2-Hydroxyglutarate Impairs Glutamate Biosynthesis and Redox Homeostasis in Glioma, Cell,* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.038>
- Muttaqin, Fauzan Zein; Halim Ismail; Hubbi Nasrullah Muhammad.2019. Studi *Molecular Docking, Molecular Dynamic,* Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript Volume 2 No. 1*
- Nie Cunxi, Ting He, Wenju Zhang, Guolong Zhang and Xi Ma. 2018. *Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. Int. J. Mol. Sci.,* 19, 954; doi: 10.3390/ijms19040954
- Oxtoby, David. 2001. *Prinsip Kimia Modern.* Jakarta: Erlangga.
- Prasad, N.K., Tandon, M., Badve, S., Snyder, P.W., and Nakshatri, H. 2008. *Phosphoinositol phosphatase SHIP2 promotes cancer development and metastasis coupled with alterations in EGF receptor turnover. Carcinogenesis.* 29 (1). 2
- Pelkonen, O., Turpeinen, M., dan Raunio, H. 2011. “*In Vivo In Vitro In Silico Pharmacokinetic Modelling in Drug Development*”, *Clinical Pharmacokinetics,* 50 (8): 483-491.
- Priyanto, 2009, *Toksikologi: Mekanisme, Terapi Antidotum dan Penilaian Resiko.* Depok: Leskonfi
- Purba, Michael. 2007. *Kimia Untuk SMA Kelas XI.* Jakarta: Erlangga
- Purwanto, Bambang Tri. 2018. Sintesis Senyawa *N-(2-Klorobenzoil)-N'-Fenilurea* Dan Uji Aktivitas Anti Kanker Terhadap Sel Hela. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia,* Vol.16, No.2 Hlm. 159-165 ISSN 1693-1831

- Puspanistyas, Ayik Rosita. 2013. Docking Molekul dengan Molegro Virtual Docker dari Ekstrak Air Psidium guajava, Linn dan Citrus sinensis, Peels seabagai inhibitor pada Tirosinase untuk Pemutih Kulit. *JKTI* (15)1
- Rakad M. Kh. Al-Jumaily, Nawal.M.J. Al-Shamma, Mohammed M. F. Al-Halbosiy, Laith .M.J. Al-Shamma.2013. *Anticancer Activity of Sunflower (Helianthus annuus L.) Seeds oil against cell lines. Iraqi Journal of Science*. Vol 54, Supplement No.4
- Qutub, Sayid. 2011. Sumber-Sumber Ilmu Pengetahuan Dalam Al Qur'an Dan Hadits. *Humaniora*. Vol.2 No.2 1339-1350
- Riswiyanto.2015. *Kimia Organik Ed II*. Jakarta: Erlangga
- S. Chander, C-R. Tang, H.M. Al-Maqtari, J. Jamalis, A. Penta, T.B. Hadda, H.M. Sirat, Y-T. Zheng, M. Sankaranarayanan, *Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-benzoyl 4-methyl-1, 3,4,5- tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives, Bioorganic Chemistry* (2017), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.013>
- Scihlick, T. 2010. *Molecular Modeling and Stimulation, An Interdisciplinary Guide*. 2nd ed. New York: Springer Science + Business Media
- Savitri, E. S, 2008. *Rahasia Tumbuhan Berkhasiat Obat Perspektif Islam*. Malang: UIN-Malang Press
- Saifuddin, Ahmad; Siswandono dan Bambang Prayjogo E,W.2014. Studi In Silio Gendarusin A, B, C, D, Dan E Untuk Prediksi Absorpsi Dan Aktifitas Terhadap Hialuronidase (Ec 3.2.135). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol 1(2)
- Shihab, M. Quraish. 2002. *Tafsir Al Mishbah: Pesan, Kesan Dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati
- Shoaib, Mohammad; Ismail Shah , Niaz Ali , Achyut Adhikari, Muhammad Nawaz Tahir, Syed Wadood Ali Shah, Saiqa Ishtiaq , Jahangir Khan , Shahzeb Khan and Mohammad Naveed Umer.2017. *Sesquiterpene lactone! a promising antioxidant, anticancer and moderate antinociceptive agent from Artemisia macrocephala jacquem. Sesquiterpene lactone! a promising antioxidant, anticancer and moderate antinociceptive agent from Artemisia macrocephala jacquem*. 17:27
- Siswandono.2016. *Kimia Medisinal I Edisi II*. Surabaya: Airlangga University Press

- Strong, Michael ; Juanita Garces; Juan Carlos Vera; Mansour Mathkour; Noah Emerson⁵ And Marcus L Ware.2015. *Brain Tumors: Epidemiology And Current Trends In Treatment. Brain Tumors Neurooncol* 1:1 DOI: 10.4172/2475-3203.1000102
- Susanti, N. M. P., D. P. D. Saputra, P. L. Hendrayati, I. P. D. N. Parahyangan, I. A. D. G. Swandari.2018. *Molecular Docking Sianidin Dan Peonidin Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Silico. Jurnal Farmasi Udayana* Vol 7,No.1
- Syamsul, E.S., Dkk., 2015. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) Terhadap Mencit Putih. *Jurnal Imiah Manuntung. Akademi Farmasi Samarinda.*
- Utama, 2003. *Peranan Bioinformatika dalam Dunia Kedokteran.* Jakarta.: UI Press
- Yang Bing, Xiaobo Li, Lu He and Yu Zhu.2018. *Computer-Aided Design of Temozolomide Derivatives Based On Alkylglycerone Phosphate Synthase Structure With Isothiocyanate And Their Pharmacokinetic/Toxicity Prediction And Anti-Tumor Activity In Vitro. Biomedical Reports.* 8: 235-240, Doi: 10.3892/Br.2018.1051
- Zaidan, Sarah; Syamsudin; Deni Rahmat; Ratna Djamil. 2019. Aktivitas Senyawa Sargassum Sp. Sebagai Anti-Aterosklerosis Dengan Perbandingan Ligan-Reseptor Hmg-Coa Reduktase- Simvastatin (1hw9) Dan Uji Toksisitas Secara In-Silico. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 17, No. 1
- Zhang Jihong, Malcolm F.G. Stevens and Tracey D. Bradshaw. 2012. *Temozolomide: Mechanisms of Action, Repair and Resistance. Current Molecular Pharmacology,* Vol. 5, No. 1
- Zhao, Hua-Fu; Jing Wang²; Wei Shao; Chang-Peng Wu; Zhong-Ping Chen²; Shing-Shun Tony To And Wei-Ping Li.2017. *Recent Advances In The Use Of PI3K Inhibitors For Glioblastoma Multiforme: Current Preclinical And Clinical Development. Molecular Cancer* 16:100 DOI 10.1186/S12943-017-0670-3



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkk.uin-malang.ac.id> E-mail: fkk@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Jamilah Damaiyanti
NIM : 16670018
Judul : **STUDI IN SILICO SENYAWA HELIANNUOLS A, B, C, D, E pada TANAMAN BUNGA MATAHARI (*Helianthus annuus L*) TERHADAP ENZIM DUAL PI3K/mTOR (5OQ4)**

Tanggal Ujian Skripsi : 15 Mei 2020

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta diperkenankan untuk melanjutkan ke tahap penelitian.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	apt. Tanaya Jati Dharma, M. Farm., Apt	04 Juni 2020	
2.	apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm., Apt.	12 Juni 2020	
3.	apt. Yen Yen Ari I, M.Farm.Klin.	09 Juni 2020	
4.	Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.	11 Juni 2020	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang, 12 Juni 2020
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm.
NIP.19761214 200912 1 002



Certificate No: ID08/1219

Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlaq, Keluasan Ilmu dan Kematangan Profesional