

## **PERSETUJUAN PEMBIMBING**

Skripsi yang berjudul:

### **HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR *HUMAN EPIDERMAL RESEPTOR2 – TYROSINE KINASE (HER2-TK)* PADA PENYAKIT KANKER PAYUDARA**

**Oleh:**

**LOLINDAWATY SALZABILLAH H. SALEH**

**NIM. 821 412 136**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji

**Pembimbing 1**



**Dr. Teti S. Tuloli, S.Farm.,M.Si.,Apt**  
**NIP. 19800220 200801 2 007**

**Pembimbing 2**



**La Ode Aman, S.pd.,M.Si**  
**NIP. 19770421 200604 1 002**

**Mengetahui**

**Ketua Jurusan**



**Hamsidar Hasan, S.Si.,M.Si.,Apt**  
**NIP. 19700525 200501 2 001**

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul :

### HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR *HUMAN EPIDERMAL RESEPTOR2 – TYROSINE KINASE (HER2-TK)* PADA PENYAKIT KANKER PAYUDARA

Oleh:

**LOLINDAWATY SALZABILLAH H. SALEH**  
**NIM. 821 412 136**

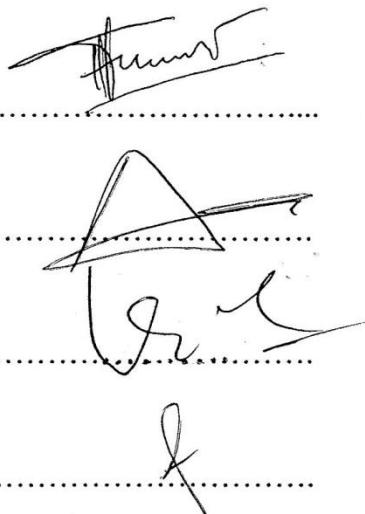
Telah dipertahankan di depan Dewan Pengaji

**Hari / Tanggal** : Rabu / 23 Juli 2014  
**Waktu** : 09.00 – 11.00

Pengaji :

1. Dr. Teti S. Tuloli, S.Farm.,M.Si.,Apt  
NIP. 19800220 200801 2 007
2. La Ode Aman, S.pd.,M.Si  
NIP. 19770421 200604 1 002
3. Dr. Widy Susanti.Abd.Kadir.,M.Si.,Apt  
NIP. 19711217 200012 2 001
4. Nur Rasdianah, S.Si.,M.Si.,Apt  
NIP. 19750513 200812 2 001

1. ....  
2. ....  
3. ....  
4. ....



Gorontalo, 23 Juli 2014

**Dekan Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan dan Keolahragaan  
Universitas Negeri Gorontalo**



## ABSTRAK

Lolindawaty Salzabillah H. Saleh 2014. 821 412 136. Hubungan kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Turunan Flavonoid Sebagai Inhibitor *Human Epidermal Reseptor 2 – Tyrosine Kinase* (HER2-TK) Pada Penyakit Kanker Payudara. Skripsi, Program Studi S1 Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan dan Keolahragaan, Universitas Negeri Gorontalo. Pembimbing 1 Dr. Teti S. Tuloli, S.Farm., M.Si., Apt dan Pembimbing II La Ode Aman, S.Pd., M.Si.

Penelitian ini merupakan penelitian teoritis eksploratif dimana 50 turunan senyawa flavonoid dikembangkan sebagai inhibitor *Human Epidermal Reseptor 2-Tyrosine Kinase* (HER2-TK) pada kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa (HKSA) yang merupakan metode kimia komputasi dalam proses desain obat. Optimasi geometri molekul menggunakan semiempiris PM3 (Parameterized Model 3) untuk menentukan persamaan HKSA terbaik berdasarkan analisis regresi multilinier dengan I/C 50 sebagai variabel tergantung dan variabel bebas adalah kombinasi deskriptor yaitu koefisien partisi (Log P), TPSA, MR, globularitas, PM3\_HF, PM\_HOMO, PM3\_LUMO, volume dan LogS.

Persamaan HKSA terbaik dalam penelitian adalah :

$$\text{Log I/C 50}_{\text{pred}} = 9.761 * \text{glob} \pm 6.079 - 0.430 * \text{mr} \pm 0.087 + 0.025 * \text{TPSA} \pm 0.004 + 0.830 * \text{LogP} \pm 0.122 + 2.737 \pm 0.761 \quad \text{dengan } n = 33, r = 0.895, r^2 = 0.801, F_{\text{hit}} = 28.272, SE = 0.25334, q^2 = 1.9864.$$

Modifikasi struktur senyawa penuntun menggunakan metode Skema *Topliss* dan dihasilkan senyawa baru yaitu FD01, FD07, FD09, FD10, FD11, dan FD12 dengan tiap nilai I/C 50 prediksi 2.687  $\mu\text{g/ml}$ , 2.384  $\mu\text{g/ml}$ , 2.583  $\mu\text{g/ml}$ , 2.385  $\mu\text{g/ml}$ , 2.664  $\mu\text{g/ml}$ , dan 2.443  $\mu\text{g/ml}$ .

Hasil *docking* antara interaksi senyawa baru dengan reseptor adalah adalah  $\Delta G$  FD01 (-7.94093 kcal/mol),  $\Delta G$  FD07 (-7.68009 kcal/mol),  $\Delta G$  FD09 (-7.94234 kcal/mol),  $\Delta G$  FD10 (-8.06115 kcal/mol),  $\Delta G$  FD11 (-8.49593 kcal/mol), dan  $\Delta G$  FD12 (-7.09570 kcal/mol).

Kata Kunci: HKSA, Flavonoid, HER2-TK, Kanker Payudara.

## **ABSTRACT**

Lolindawaty Salzabillah H. Saleh 2014. 821 412 136. Quantitatif Structur Activity Relationship Derivate Flavonoid As Inhibitor *Human Epidermal Reseptor 2 – Tyrosine Kinase* (HER2-TK) (HER2-TK) In Breast Cancer. Skripsi, SI Program Pharmachy, Department of Pharmachy, Faculty of Health Sciences and Sports, State University Gorontalo. Guide 1 Dr. Teti S. Tuloli, S.Farm., M.Si., Apt and Guide II La Ode Aman, S.Pd., M.Si.

This studi is eksploratif descriptif were 50 derivate flavonoid compound proposed to be used as inhibitor HER2-TK in breast cancer. This research using Quantitatif Structur Activity Relationship (QSAR) method which was a computational chemistry method in medicine design process. Molecul geometri optimisation was done using semiempirical PM3 (Parameterized Model 3) for determine the best QSAR equation pursuant to multilinear regression analysize, I/C 50 as dependent variable and independent variable descriptor combination were coefficient partion (Log P), TPSA, MR, globularitas, PM3\_HF, PM\_HOMO, PM3\_LUMO, volume and LogS.

The best QSAR equation in this research was :

$\text{Log I/C 50}_{\text{pred}} = 9.761 * \text{glob} \pm 6.079 - 0.430 * \text{mr} \pm 0.087 + 0.025 * \text{TPSA} \pm 0.004 + 0.830 * \text{LogP} \pm 0.122 + 2.737 \pm 0.761$  with  $n = 33$ ,  $r = 0.895$ ,  $r^2 = 0.801$ ,  $F_{\text{hit}} = 28.272$ ,  $SE = 0.25334$ ,  $q^2 = 1.9864$ .

Modification structur of lead compound was done using Topliss scheme and its result prediction compound were FD01, FD07, FD09, FD10, FD11, dan FD12 with each I/C 50 theoretical value 2.687  $\mu\text{g/ml}$ , 2.384  $\mu\text{g/ml}$ , 2.583  $\mu\text{g/ml}$ , 2.385  $\mu\text{g/ml}$ , 2.664  $\mu\text{g/ml}$ , and 2.443  $\mu\text{g/ml}$ .

Docking result between interaction of prediction compound with reseptor HER2-TK were  $\Delta G$  FD01 (-7.94093 kcal/mol),  $\Delta G$  FD07 (-7.68009 kcal/mol),  $\Delta G$  FD09 (-7.94234 kcal/mol),  $\Delta G$  FD10 (-8.06115 kcal/mol),  $\Delta G$  FD11 (-8.49593 kcal/mol), and  $\Delta G$  FD12 (-7.09570 kcal/mol).

Key Words : QSAR, Flavonoid, HER2-TK, Breast Cancer.