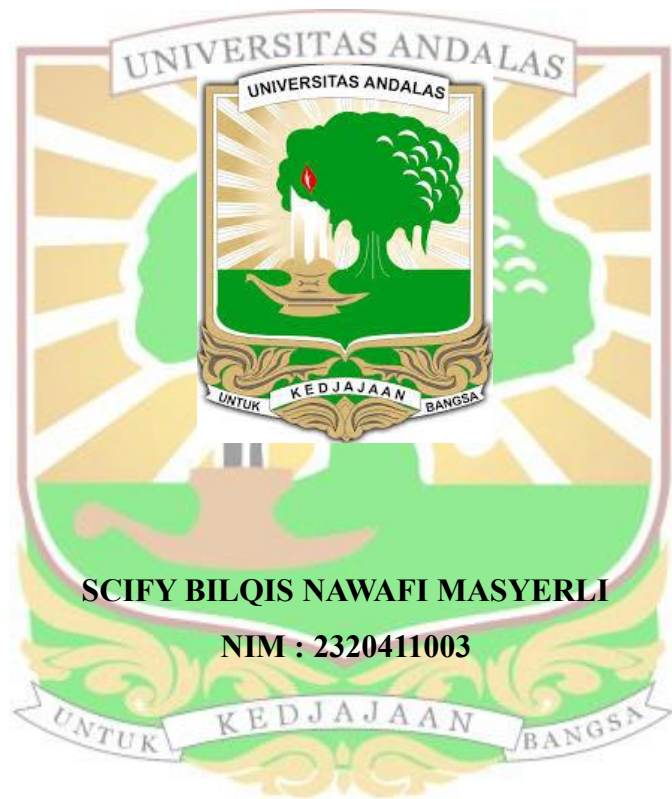


**SITOTOKSISITAS DAN PROFIL METABOLIK
FRAKSI-FRAKSI JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT
Aptos suberitoides SERTA MEKANISME INTERAKSI SENYAWA AKTIF
DENGAN PROTEIN TARGET KARSINOGENESIS
PADA KANKER PAYUDARA**

TESIS



SCIFY BILQIS NAWAFI MASYERLI

NIM : 2320411003

**PROGRAM STUDI MAGISTER
DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2025**

**SITOTOKSISITAS DAN PROFIL METABOLIK
FRAKSI-FRAKSI JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT
Aptos suberitoides SERTA MEKANISME INTERAKSI SENYAWA AKTIF
DENGAN PROTEIN TARGET KARSINOGENESIS
PADA KANKER PAYUDARA**

SCIFY BILQIS NAWAFI MASYERLI

2320411003



**PROGRAM STUDI MAGISTER
DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2025**

**SITOTOKSISITAS DAN PROFIL METABOLIK
FRAKSI-FRAKSI JAMUR *Aspergillus unguis* SIMBION SPONS LAUT
Aaptos suberitoides SERTA MEKANISME INTERAKSI SENYAWA AKTIF
DENGAN PROTEIN TARGET KARSINOGENESIS PADA KANKER
PAYUDARA**

Oleh : Scify Bilqis Nawafi Masyerli (2320411003)
(Di bawah bimbingan Dr. rer. nat. Syafrizayanti dan Prof. Dr. Mai Efdi)

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyakit paling mematikan di dunia setelah kanker paru-paru dengan angka kematian paling tinggi pada perempuan. Salah satu penanganan kanker secara sistemik adalah dengan terapi target menggunakan inhibitor protein penting karsinogenesis seperti kelompok kinase. Pengembangan obat untuk terapi target adalah dengan eksplorasi bahan alam laut. Spons laut *Aaptos suberitoides* telah dilaporkan mengandung senyawa *aaptamine* dengan kemampuan sitotoksik yang kuat. Namun, eksploitasi berlebihan terhadap spons dapat mengganggu ekosistem laut. Alternatifnya, digunakanlah mikroorganisme simbiosis spons laut yaitu jamur *Aspergillus unguis* yang telah diisolasi pada penelitian sebelumnya. Akan tetapi, sampai saat ini belum dipelajari sitotoksitas, profil metabolit, dan interaksi penghambatan jalur seluler karsinogenesis oleh senyawa aktif dari fraksi-fraksi *A. unguis* terhadap protein target kanker payudara. Penelitian ini pertama kali melaporkan profil metabolik, sitotoksitas fraksi-fraksi *A. unguis* dan mekanisme interaksinya terhadap protein target PARP, EGFR, CDK4/6, MDM2, HER2, dan AKT sehingga dapat berkontribusi dalam penemuan serta pengembangan desain obat baru berbasis struktur untuk kanker payudara. Identifikasi metabolit menggunakan LC-MS/MS, penentuan sitotoksitas dengan metode *MTT Assay* terhadap sel kanker T47D, serta simulasi *molecular docking* dan *dynamics* menggunakan software AutoDockVina dan GROMACS, didukung dengan data bioavailabilitas dan farmakokinetik. Profil metabolik fraksi-fraksi *A. unguis* menunjukkan keberadaan senyawa alkaloid, fenolik, fenilpropanoid, terpenoid, kumarin, steroid, dan flavonoid yang mempengaruhi kemampuan sitotoksiknya. Sitotoksitas terhadap sel kanker T47D dari fraksi heksana dan etil asetat tergolong kuat (IC_{50} berurutan; 8,74 $\mu\text{g/mL}$; 7,36 $\mu\text{g/mL}$), fraksi kloroform tergolong sedang (IC_{50} 26,43 $\mu\text{g/mL}$), sedangkan fraksi butanol tergolong non-sitotoksik (IC_{50} 103,70 $\mu\text{g/mL}$). Fraksi etil asetat merupakan fraksi paling sitotoksik. Interaksi molekuler terbaik senyawa-senyawa fraksi etil melalui virtual skrining dengan protein target EGFR, CDK4, MDM2 adalah isochamaejasmin, sedangkan dengan protein PARP, CDK6, HER2 adalah flazin, dan dengan protein AKT adalah endralazin. Senyawa dengan afinitas pengikatan yang hampir sama dengan senyawa obat pembanding dilanjutkan simulasi molekuler dinamisnya. Senyawa yang paling berpotensi sebagai kandidat senyawa untuk terapi target kanker payudara adalah flazin dengan nilai afinitas pengikatan sebesar -10,1136 kkal/mol. Oleh karena itu, diharapkan senyawa flazin dapat dijadikan sebagai kandidat dalam pengembangan obat baru berbasis struktur untuk terapi target kanker payudara.

Kata Kunci: *Aspergillus unguis*; Kanker Payudara; LC-MS/MS, *Molecular Docking*, Molekuler Dinamis; Sitotoksik

**CYTOTOXICITY AND METABOLIC PROFILING OF FRACTIONS
Aspergillus unguis SYMBIONT SEA SPONGE *Aaptos suberitoides* AND THE
MECHANISM OF ACTIVE COMPOUNDS INTERACTING WITH
CARCINOGENESIS TARGET PROTEINS IN BREAST CANCER**

By : Scify Bilqis Nawafi Masyerli (2320411003)
(Under the guidance of Dr. rer. nat. Syafrizayanti and Prof. Dr. Mai Efdi)

ABSTRACT

Breast cancer is the second deadliest disease globally after lung cancer, with the highest mortality rate among women. One systemic approach to cancer treatment is targeted therapy using inhibitors of target proteins in carcinogenesis, such as kinases. Drug development for targeted therapy involves exploring natural marine resources. The marine sponge *Aaptos suberitoides* has been reported to contain aaptamine, a compound with potent cytotoxic activity. However, overexploitation of sponges can disrupt marine ecosystems. As an alternative, sponge-associated microorganisms such as the fungus *Aspergillus unguis*, isolated in previous studies, have been utilized. To date, the cytotoxicity, metabolite profile, and inhibition of cellular carcinogenesis pathways by active compounds from *A. unguis* fractions against breast cancer target proteins have not been studied. This study is the first to report the metabolic profile, cytotoxicity of *A. unguis* fractions, and their interaction mechanisms with target proteins, including PARP, EGFR, CDK4/6, MDM2, HER2, and AKT then these findings contribute to the discovery and development of new structure-based drug designs for breast cancer. Metabolite identification was conducted using LC-MS/MS, cytotoxicity assessment with the MTT assay on T47D cancer cells, and molecular docking and dynamics simulations using AutoDockVina and GROMACS software, supported by bioavailability and pharmacokinetic data. The metabolite profile of *A. unguis* fractions revealed the presence of alkaloids, phenolics, phenylpropanoids, terpenoids, coumarins, steroids, and flavonoids, which influence their cytotoxic potential. The cytotoxicity against T47D cancer cells showed that the hexane and ethyl acetate fractions exhibited strong cytotoxic (IC₅₀ : 8,74 µg/mL and 7,36 µg/mL respectively), the chloroform fraction showed moderate activity (IC₅₀ 26,43 µg/mL), while the butanol fraction was non-cytotoxic (IC₅₀ 103,70 µg/mL). The ethyl acetate fraction was the most cytotoxic. Molecular interactions from virtual screening revealed that isochamaejasmin demonstrated the best interactions with EGFR, CDK4, and MDM2 proteins; flazin with PARP, CDK6, and HER2; and endralazin with AKT. Compounds with binding affinities comparable to reference drugs were further subjected to molecular dynamic simulations. Among these, flazin showed the most potential as a candidate compound for breast cancer targeted therapy with binding affinity –10,1136 kcal/mol. Therefore, flazin is expected to serve as a candidate for the development of new structure-based drugs for breast cancer targeted therapy.

Key words: *Aspergillus unguis*, Breast Cancer, Cytotoxic, LC-MS/MS, Molecular Docking, Molecular Dynamics