



RANCANGAN MOLEKULER KANDIDAT OBAT ANTIKANKER SERVIKS DARI TANAMAN HERBAL INDONESIA: EKSPLORASI KOMPUTASI

FARAH ADILA



**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Rancangan Molekuler Kandidat Obat Antikanker Serviks dari Tanaman Herbal Indonesia: Eksplorasi Komputasi” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2024

Farah Adila
G8401201098

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



ABSTRAK

FARAH ADILA. Rancangan Molekuler Kandidat Obat Antikanker Serviks Dari Tanaman Herbal Indonesia: Eksplorasi Komputasi. Dibimbing oleh DJAROT SASONGKO HAMI SENO dan INDA SETYAWATI.

Kanker serviks adalah penyakit yang menyebabkan sekitar 300.000 kematian di seluruh dunia, sebagian besar disebabkan oleh human papillomavirus (HPV), yang ditularkan melalui hubungan seksual. Pengobatan saat ini untuk pra-kanker serviks adalah ablasi dan eksisi, keduanya merupakan metode bedah dengan risiko tinggi. Oleh karena itu, diperlukan alternatif obat untuk menghambat angiogenesis. Penelitian ini menyeleksi kandidat obat antikanker serviks dengan mekanisme penghambatan angiogenesis secara *in silico* melalui *virtual screening* dari 100 senyawa dari tanaman herbal Indonesia yang diprediksi memiliki aktivitas inhibisi angiogenesis. Ligan uji dengan nilai afinitas tertinggi diseleksi untuk penelitian lebih lanjut tentang bioavailabilitas dan toksisitasnya. Tiga senyawa terpilih adalah *isogemichalcone C* (-12,53 kcal/mol), *jasmolactone D* (-12,37 kcal/mol), dan *jasmolactone C* (-12,07 kcal/mol), yang memiliki nilai afinitas lebih tinggi dibandingkan tivozanib (-12,05 kcal/mol), obat paten untuk inhibisi angiogenesis kanker.

Kata kunci: kanker serviks, penapisan virtual, penghambat tirosin kinase, angiogenesis.

ABSTRACT

FARAH ADILA. Molecular Design of Cervical Cancer Drug Candidate from Indonesian Herbal Plants: Computational Exploration. Supervised by DJAROT SASONGKO HAMI SENO and INDA SETYAWATI.

Cervical cancer is a disease that causes around 300,000 deaths worldwide, mainly caused by human papillomavirus (HPV), which is transmitted through sexual intercourse. Current treatment for pre-cervical cancer is ablation and excision, both of which are surgical methods with high risks. Therefore, alternative drugs are needed to inhibit angiogenesis. This study aims to select anti-cervical cancer drug candidates with an angiogenesis inhibition mechanism *in silico* through virtual screening of 100 compounds from Indonesian herbal plants predicted to have angiogenesis inhibition activity. Test ligands with the highest affinity values were selected for further research on their bioavailability and toxicity properties. Three selected compounds are *isogemichalcone C* (-12.53 kcal/mol), *jasmolactone D* (-12.37 kcal/mol), and *jasmolactone C* (-12.07 kcal/mol), which have higher affinity values compared to tivozanib (-12.05 kcal/mol), a patented drug for cancer angiogenesis inhibition.

Keywords: cervical cancer, virtual screening, tyrosine kinase inhibitor, angiogenesis.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
2. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

RANCANGAN MOLEKULER KANDIDAT OBAT ANTIANKER SERVIKS DARI TANAMAN HERBAL INDONESIA: EKSPLORASI KOMPUTASI

FARAH ADILA

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana pada
Program Studi Biokimia

**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Skripsi:

- 1 Prof. Dr. drh. Hasim, DEA.
- 2 Syaefudin, S.Si., M.Si., Ph.D.



Judul Skripsi : Rancangan Molekuler Kandidat Obat Antikanker Serviks dari
Tanaman Herbal Indonesia: Eksplorasi Komputasi
Nama : Farah Adila
NIM : G8401201098

@HakCipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Disetujui oleh

Pembimbing 1:

Dr. Drs. Djarot Sasongko Hami Seno, M.S.
NIP. 196011061989031001

Pembimbing 2:

Dr. Ina Setyawati, S.T.P., M.Si.
NIP. 198405242012122004

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:

Dr. Mega Safithri, S.Si., M.Si.
NIP. 197709152005012002



Tanggal Ujian:
2 Agustus 2024

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Januari 2024 sampai bulan April 2024 ini ialah seleksi obat antikanker dengan judul “Rancangan Molekuler Kandidat Obat Antikanker Serviks dari Tanaman Herbal Indonesia: Eksplorasi Komputasi.”

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Dr. Drs. Djarot Sasongko Hami Seno, MS dan Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si yang telah membimbing, mengajari, dan memberi saran dan *wisdom* untuk penulis. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada Bapak Rahardjo W dan Ibu Ella E yang telah memberikan cinta kasih, karakter luhur, dan hidupnya untuk penulis. Semoga kebaikan dan ketulusan Anda untuk Penulis dibalas dengan indah oleh Allah Swt.

Terima kasih juga penulis ucapkan untuk Iman, Natalhia, Shelomita, Fitri, Marcelina, Desty, Riska, Gloria, Faozi, Dzikril, Fahbel, Tiara, Djuanita, Bening, Salma, Sekar, Isna, Bilal, Rezki, teman-teman KKN dan warga Banjarnegara Desa Bakal, Biokimia 57, dan segenap jajaran dosen dan staf Departemen Biokimia yang telah memberikan perspektif baru, bantuan dalam berbagai aspek kehidupan, dan telah menjadi keluarga bagi penulis selama menempuh pendidikan di IPB. Terakhir, penulis ucapkan terima kasih untuk Leonard dan Hajjar yang telah membersamai hidup penulis sejak remaja.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2024

Farah Adila

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

| | |
|--|----|
| DAFTAR TABEL | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xi |
| I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3 Tujuan | 2 |
| 1.4 Manfaat | 2 |
| 1.5 Hipotesis | 2 |
| II TINJAUAN PUSTAKA | 3 |
| 2.1 Struktur Genom Human Papillomavirus | 3 |
| 2.2 Siklus Replikasi Human Papillomavirus | 5 |
| 2.3 <i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i> | 6 |
| 2.4 Angiogenesis Kanker Serviks | 8 |
| 2.5 <i>Molecular Docking dan Virtual Screening</i> | 8 |
| III METODE | 10 |
| 3.1 Waktu dan Tempat | 10 |
| 3.2 Alat dan Bahan | 10 |
| 3.3 Prosedur Kerja | 10 |
| IV HASIL | 12 |
| 4.1 Situs Pengikatan Ligan pada Reseptor | 12 |
| 4.2 Ukuran <i>Grid Box</i> Ligan Pembanding/Komersial | 13 |
| 4.3 Hasil <i>Virtual Screening</i> Ligan Sampel | 14 |
| 4.4 Interaksi Ligan dengan Reseptor | 16 |
| 4.5 Bioavailabilitas Ligan | 21 |
| V PEMBAHASAN | 22 |
| VI SIMPULAN DAN SARAN | 28 |
| 6.1 Simpulan | 28 |
| 6.2 Saran | 28 |
| DAFTAR PUSTAKA | 29 |
| LAMPIRAN | 34 |
| RIWAYAT HIDUP | 36 |



DAFTAR TABEL

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Protein HPV yang beresiko menginduksi kanker serviks dan perannya | 3 |
| 2 | Genom dan elemen pengatur transkripsi HPV tertentu dan virus papiloma hewan | 4 |
| 3 | Dua puluh senyawa terbaik hasil penapisan virtual AutoDock Vina | 14 |
| 4 | Dua puluh senyawa terbaik hasil penapisan virtual AutoDock 4 | 15 |
| 5 | Ligan dan <i>contacting residue</i> -nya | 19 |
| 6 | Properti bioavailabilitas tiga senyawa terbaik hasil penapisan virtual AutoDock 4 | 21 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Struktur genom HPV16 (Yu <i>et al.</i> 2022) | 4 |
| 2 | Siklus replikasi HPV (Mac dan Moody 2020) | 5 |
| 3 | Pathway VEGFR2 (Geindreau <i>et al.</i> 2021) | 7 |
| 4 | Ikhtisar proses penapisan virtual interaksi reseptor-ligan (Vazquez <i>et al.</i> 2020) | 9 |
| 5 | Ikhtisar proses penapisan virtual (Vazquez <i>et al.</i> 2020) | 9 |
| 6 | Seluruh pocket hasil identifikasi fpocket | 12 |
| 7 | Visualisasi pocket 0 VEGFR ditampilkan dengan bentuk <i>surface</i> | 12 |
| 8 | Struktur 2D (a) dan 3D (b) tivozanib | 13 |
| 9 | Pose perbandingan kristal dan AutoDock4 tivozanib | 14 |
| 10 | Visualisasi dua dimensi dari tiga ligan dengan nilai afinitas tertinggi (a) <i>isogemichalcone C</i> , (b) <i>jasmolactone D</i> , dan (c) <i>jasmolactone C</i> | 16 |
| 11 | Visualisasi dua dimensi interaksi ligan pembanding-residu reseptor dari ligan ko-kristal (tivozanib) | 17 |
| 12 | Visualisasi dua dimensi interaksi ligan-residu reseptor dari <i>isogemichalcone C</i> . | 17 |
| 13 | Visualisasi dua dimensi interaksi ligan-residu reseptor dari <i>jasmolactone D</i> . | 18 |
| 14 | Visualisasi dua dimensi interaksi ligan-residu reseptor dari <i>jasmolactone C</i> . | 18 |
| 15 | Pose ligan tanpa dan dengan VEGFR, (a) dan (b): <i>isogemichalcone C</i> , (c) dan (d): <i>jasmolactone D</i> , (e) dan (f): <i>jasmolactone C</i> | 20 |
| 16 | Struktur kompleks VEGFR2 dengan VEGF (Brozzo <i>et al.</i> 2012) | 22 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Bagan alir penelitian | 34 |
| 2 | Penghitungan druggability dengan <i>web server</i> PockDrug | 34 |

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.