

PENAPISAN VIRTUAL SENYAWA AKTIF EKSTRAK BIJI KESUMBA KELING (*Bixa orellana* L.) SEBAGAI AGEN TERAPI ANGIOGENIK

KHANSA DESTIANDANI



**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**

- 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 suatu masalah
 - 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 SKRISI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Penapisan Virtual Senyawa Aktif Ekstrak Biji Kesumba Keling (*Bixa orellana* L.) sebagai Agen Terapi Angiogenik” 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 laporan akhir ini.

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

Bogor, Agustus 2025

Khansa Destiandani
G8401211005



@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 suatu masalah
 - 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

KHANSA DESTIANDANI. Penapisan Virtual Senyawa Aktif Ekstrak Biji Kesumba Keling (*Bixa orellana* L.) sebagai Agen Terapi Angiogenik. Dibimbing oleh INDA SETYAWATI dan DIDAH NUR FARIDAH.

Kanker merupakan penyebab kematian utama secara global, dengan angiogenesis sebagai proses kunci. Terapi yang ada saat ini memiliki keterbatasan, sehingga diperlukan pengembangan agen baru dari sumber alami seperti biji kesumba keling (*Bixa orellana* L.) yang kaya akan senyawa bioaktif. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi afinitas pengikatan senyawa aktif ekstrak biji kesumba keling terhadap protein pro- dan anti- angiogenik melalui pendekatan *in silico*, serta mengidentifikasi ligan multi-target potensial untuk terapi angiogenik. Metode yang digunakan berupa penapisan virtual dengan YASARA *Structure*, serta validasi berdasarkan perhitungan Uni-GBSA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa γ -Tokotrienol memiliki afinitas pengikatan konsisten tinggi terhadap mTOR, PDGFRA, EGFR, dan SIRT3, meski tidak melampaui ligan ko-kristal pada mTOR, PDGFRA, dan EGFR. Visualisasi tiga dimensi memperlihatkan keterlibatan γ -Tokotrienol pada situs katalitik keempat reseptor. Simpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa γ -Tokotrienol berpotensi sebagai multi-target inhibitor yang relevan untuk terapi angiogenik berbasis tanaman herbal.

Kata kunci: *Bixa orellana* L., mTOR, PDGFRA, EGFR, SIRT3, penapisan virtual

ABSTRACT

KHANSA DESTIANDANI. Virtual Screening of Active Compounds in Annatto Seed Extract (*Bixa orellana* L.) as Angiogenic Therapeutic Agent. Supervised by INDA SETYAWATI and DIDAH NUR FARIDAH.

Cancer is a leading cause of global mortality, with angiogenesis as a key process. Current therapies have limitations, so the development of new agents from natural sources such as annatto seeds (*Bixa orellana* L.), which are rich in bioactive compounds is needed. This study aims to predict binding affinity of active compounds from annatto seed extract to pro- and anti- angiogenic protein through an *in silico* approach. The method used are virtual screening with YASARA *Structure*, followed by validation through Uni-GBSA binding free energy calculations. The results showed that γ -Tocotrienol exhibited consistently high binding affinity toward mTOR, PDGFRA, EGFR, and SIRT3, although it did not surpass the co-crystallized ligands for mTOR, PDGFRA, and EGFR. Three-dimensional visualization revealed the involvement of γ -Tocotrienol at the catalytic sites of all four receptors. These findings suggest that γ -Tocotrienol has potential as a multi-target inhibitor relevant for plant-based angiogenic therapy.

Keywords: *Bixa orellana* L., mTOR, PDGFRA, EGFR, SIRT3, virtual screening



@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 suatu masalah
 - 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 2025
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.

PENAPISAN VIRTUAL SENYAWA AKTIF EKSTRAK BIJI KESUMBA KELING (*Bixa orellana* L.) SEBAGAI AGEN TERAPI ANGIOGENIK

KHANSA DESTIANDANI

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
2025**



@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 suatu masalah
 - 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. Ukhradiya Magharaniq Safira P., S.Si., M.Si.

2. Prof. Dr. drh. Hasim, M. Sc.



Judul Skripsi : Penapisan Virtual Senyawa Aktif Ekstrak Biji Kesumba
Keling (*Bixa orellana* L.) sebagai Agen Terapi Angiogenik
Nama : Khansa Destiandani
NIM : G8401211005

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si.

Pembimbing 2:
Prof. Dr. Didah Nur Faridah, S.T.P., M.Si.

Diketahui oleh

 Ketua Departemen Biokimia :
Prof. Dr. Mega Safithri, S.Si., M.Si.
NIP. 197709152005012002



Tanggal Ujian:
1 Agustus 2025

Tanggal Lulus:



- 

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil 'alamin. Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *subhanaahu wa ta'ala* yang telah memberikan segala karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Penapisan Virtual Senyawa Aktif Ekstrak Biji Kesumba Keling (*Bixa Orellana* L.) sebagai Agen Terapi Angiogenik” berhasil diselesaikan sejak Oktober 2024 sampai Juli 2025.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si. selaku pembimbing I dan Prof. Dr. Didah Nur Faridah, S.T.P., M.Si. selaku pembimbing II atas ilmu, bimbingan, arahan, dan motivasi yang membangun dalam penulisan skripsi hingga akhirnya dapat terselesaikan.

Ungkapan terima kasih juga penulis khususkan kepada orang tua penulis almarhum Bapak Dani Supriadi dan almarhumah Ibu Neneng Sutinah atas segala hal yang diberikan kepada penulis hingga akhir hayatnya. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada kepada Teh Upha, A Agil, Teh Nta, Teh Imut, Kak Prita, A Dhani, Om Anwar, Bi Tini, Billa, Abel, Yaya, dan seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan studi. Berikutnya, penulis ungkapkan terima kasih yang mendalam kepada para sahabat, yaitu Dita, Ashila, Nurul, Shyma, Safa, Nabilla, Ayu, Nadya, Elva, Annisa, Lava, Arbi, Ical, Hafidhz, Haqiqi, dan Bintang atas dukungan kepada penulis selama menjalani perkuliahan. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada kakak-kakak yang telah membantu dan memberikan masukan kepada penulis dalam penyusunan skripsi.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh dosen dan staf Departemen Biokimia atas ilmu dan arahan yang diberikan selama penulis menempuh pendidikan sarjana. Terima kasih juga untuk teman-teman seperjuangan di Departemen Biokimia IPB angkatan 2021 atas doa dan dukungannya.

Bogor, Agustus 2025

Khansa Destiandani

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 suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xii
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 Biji Kesumba Keling	3
2.2 Mekanisme Molekuler Kanker dan Angiogenesis	4
2.3 Peran <i>mechanistic target of rapamycin</i> (mTOR) dalam Angiogenesis	5
2.4 Peran PDGFRA dalam Angiogenesis	6
2.5 Peran EGFR dalam Angiogenesis	7
2.6 Peran Sirtuin 3 (SIRT3) dalam Angiogenesis	8
2.7 Penambatan Molekuler dan Penapisan Virtual	9
2.8 Metode MM/GBSA dalam Perhitungan Uni-GBSA	10
III METODE	11
3.1 Waktu dan Tempat	11
3.2 Bahan dan Alat	11
3.3 Prosedur Kerja	11
IV HASIL	13
4.1 Hasil Identifikasi Senyawa Aktif Ektrak Biji Kesumba Keling	13
4.2 Hasil Simulasi Penambatan Molekuler terhadap mTOR	14
4.3 Hasil Simulasi Penambatan Molekuler terhadap PDGFRA	16
4.4 Hasil Simulasi Penambatan Molekuler terhadap EGFR	17
4.5 Hasil Simulasi Penambatan Molekuler terhadap SIRT3	19
4.5 Visualisasi Tiga Dimensi	20
V PEMBAHASAN	22
VI SIMPULAN DAN SARAN	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN	33
RIWAYAT HIDUP	37



DAFTAR TABEL

1	Klasifikasi golongan 54 senyawa aktif ekstrak biji kesumba keling	13
2	Validasi <i>grid box</i> mTOR melalui penambatan ulang ligan ko-kristal	14
3	Energi pengikatan sepuluh ligan uji terbaik terhadap reseptor mTOR	15
4	Validasi <i>grid box</i> PDGFRA melalui penambatan ulang ligan ko-kristal	16
5	Energi pengikatan sepuluh ligan uji terbaik terhadap reseptor PDGFRA	17
6	Validasi <i>grid box</i> EGFR melalui penambatan ulang ligan ko-kristal	18
7	Energi pengikatan sepuluh ligan uji terbaik terhadap reseptor EGFR	19
8	Validasi <i>grid box</i> SIRT3 melalui penambatan ulang ligan ko-kristal	19
9	Energi pengikatan sepuluh ligan uji terbaik terhadap reseptor SIRT3	20
10	Visualisasi tiga dimensi ligan potensial terhadap keempat reseptor	21

DAFTAR GAMBAR

1	<i>Bixa orellana</i> L., (A) pohon, (B) daun, (C) buah, (D) bunga, (E) biji	3
2	Diagram interaksi silang (<i>crosstalk</i>) berbagai jalur persinyalan selama angiogenesis	5
3	Struktur domain, target pensinyalan hilir (<i>downstream</i>), serta peran fungsional mTORC1 dan mTORC	6
4	Target pensinyalan hilir (<i>downstream</i>) terapi yang disetujui saat ini untuk GIST	7
5	Peran dan pensinyalan EGFR pada NSCLC (Maity <i>et al.</i> 2020)	8
6	Mekanisme SIRT3 dalam memodulasi HIF-1 α	8
7	Pose rapamycin pada kristal 3FAP dan hasil penambatan ulang dengan ukuran <i>grid box</i> 2 Å	15
8	Pose imatinib pada kristal 6JOL dan hasil penambatan ulang dengan ukuran <i>grid box</i> 5 Å	16
9	Pose ligan ko-kristal 5FED dan hasil penambatan ulang dengan ukuran <i>grid box</i> 2 Å	18
10	Pose 4'-bromo-resveratrol pada kristal 4C7B dan hasil penambatan ulang dengan ukuran <i>grid box</i> 5 Å	19

DAFTAR LAMPIRAN

1	Lampiran 1 Bagan alir penelitian	34
2	Lampiran 2 Penapisan virtual senyawa biji kesumba keling terhadap keempat reseptor	35