



ANALISIS DINAMIKA STRUKTURAL DEHIDROPIPERNONALIN SEBAGAI INHIBITOR POTENSIAL VEGFR2 UNTUK TERAPI KANKER ANTI-ANGIOGENIK

MAULY CHRISTY



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.

PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Analisis Dinamika Struktural Dehidropiiperonalin sebagai Inhibitor Potensial VEGFR2 untuk Terapi Kanker Anti-Angiogenesis” 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 2025

Maully Christy
G8401211097

- 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.



@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

MAULY CHRISTY. Analisis Dinamika Struktural Dehidropipernonalin sebagai Inhibitor Potensial VEGFR2 untuk Terapi Kanker Anti-Angiogenik. Dibimbing oleh UKHRADIYA MAGHARANIQ SAFIRA PURWANTO dan INDA SETYAWATI.

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Salah satu ciri sel kanker adalah induksi angiogenesis untuk memenuhi kebutuhan nutrisinya. VEGFR2 merupakan reseptor faktor pertumbuhan endotelial yang paling lazim dalam proses pembentukan pembuluh darah baru. Beberapa obat kanker dengan mekanisme anti-angiogenesis telah tersedia di pasaran namun masih memiliki efek samping seperti hipertensi dan telah menghadapi resistensi dari sel kanker yang beradaptasi. Dehidropipernonlin diekstrak dari tanaman rempah lada hitam (*Piper nigrum*). Mekanisme inhibisi VEGFR2 oleh dehidropipernonalin adalah dengan mengikat *loop* DFG pada sisi aktif dari domain katalitik tirosin kinase. Simulasi dinamika molekular menunjukkan kompleks dehidropipernonalin-VEGFR2 yang stabil, posisi ligan yang stabil pada sisi aktif protein, pose pengikatan ligan yang memimik hasil studi sebelumnya yang juga sudah diuji secara *in vitro*, serta energi bebas Gibbs total bernilai negatif untuk delta kompleks dengan ligan dan protein.

Kata kunci: angiogenesis, dehidropipernonalin, dinamika molekular, kanker, VEGFR2

ABSTRACT

MAULY CHRISTY. Analysis of Dehidropipernonalin Structural Dynamics as Potential VEGFR2 Inhibitor for Anti-Angiogenic Cancer Therapy. Supervised by UKHRADIYA MAGHARANIQ SAFIRA PURWANTO and INDA SETYAWATI.

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. One of the characteristics of cancer cells is the induction of angiogenesis to meet their nutritional needs. VEGFR2 is the most common endothelial growth factor receptor in the process of new blood vessel formation. There have been several cancer drugs with anti-angiogenesis mechanisms on the market but they still have side effects such as hypertension and have faced resistance from cancer cells that adapt. Dehydroperipernonaline is extracted from black pepper (*Piper nigrum*) plants. The mechanism of VEGFR2 inhibition by dehydroperipernonaline is by binding to the DFG loop on the active site of the tyrosine kinase catalytic domain. Molecular dynamics simulations show a stable dehydroperipernonaline-VEGFR2 complex, a stable ligand position on the active site of the protein, a ligand binding pose that mimics the results of previous studies that have also been tested *in vitro*, and a negative total Gibbs free energy for the delta complex with ligand and protein.

Key words: angiogenesis, dehydroperipernonaline, cancer, molecular dynamics, VEGFR2.



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 2025¹
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.



ANALISIS DINAMIKA STRUKTURAL DEHIDROPIPERNONALIN SEBAGAI INHIBITOR POTENSIAL VEGFR2 UNTUK TERAPI KANKER ANTI-ANGIOGENIK

MAULY CHRISTY

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 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 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 Dr. Popi Asri Kurniatin, S.Si., Apt., M.Si.**
- 2 Prof. Dr. Waras Nurcholis, S.Si., M.Si.**

Judul Skripsi : Analisis Dinamika Struktural Dehidropiipernonalin sebagai
Inhibitor Potensial VEGFR2 untuk Terapi Kanker Anti-
Angiogenesis

Nama : Maully Christy

NIM : G8401211097

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Ukhradiya Magharaniq Safira P., S.Si., M.Si.



Pembimbing 2:
Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si



Diketahui oleh

Ketua Departemen Biokimia:
Prof. Dr. Mega Safithri S.Si., M.Si.
NIP 19770915 200501 2 002




Tanggal Ujian:
05 Agustus 2025

Tanggal Lulus:



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

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.

Perpustakaan IPB University

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan November 2024 sampai bulan April 2025 ini ialah investigasi potensi senyawa anti-kanker, dengan judul “Analisis Dinamika Struktural Dehidropiipernonalin sebagai Inhibitor Potensial VEGFR2 untuk Terapi Kanker Anti-Angiogenesis”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Ukhradiya Magharaniq Safira P., S.Si., M.Si. dan Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si. yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing akademik, moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada kak Ghiyas yang telah membantu selama proses simulasi MD. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah, ibu, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya.

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

Bogor, Agustus 2025

Maully Christy



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

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.

Perpustakaan IPB University

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xi
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	2
1.5 Hipotesis	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Angiogenesis	4
2.2 Kanker	7
2.3 VEGFR2	10
2.4 Dehidropipernonalin	15
2.5 Dinamika Molekular	15
III METODE	18
3.1 Waktu dan Tempat	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.3 Prosedur Kerja	18
3.4 Analisis Data	22
IV HASIL	24
4.1 Dinamika Konformasi Protein	24
4.2 Dinamika Posisi Ligan	25
4.3 Hasil Analisis PCA	28
4.4 Hasil Analisis Energi Bebas Pengikatan Sistem	31
V PEMBAHASAN	34
VI SIMPULAN DAN SARAN	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	51
RIWAYAT HIDUP	57



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 GAMBAR

1	Progresi pertumbuhan angiogenesis tumor	4
2	Macam-macam mode angiogenesis pada sel tumor	6
3	Ciri-ciri dari sel kanker	8
4	Perbandingan pembuluh darah normal dan pembuluh darah tumor	9
5	Representasi skema keluarga VEGF dan jalur pensinyalan VEGFR2	11
6	Struktur molekul VEGF/VEGFR2	12
7	Model transisi konformasi penghambatan otomatis menjadi aktif untuk JM dan DFG	13
8	Struktur kristal domain kinase VEGFR2	14
9	Struktur kimia dehidropipernonalin	15
10	Rata-rata RMSD (<i>Root Mean Square Deviation</i>) ulangan 1–3 sepanjang waktu simulasi dinamika molekular	25
11	Grafik rata-rata hasil analisis jarak ligan terhadap residu <i>cys189</i>	26
12	Grafik rata-rata hasil analisis jarak ligan terhadap residu <i>phe191</i>	27
13	Grafik rata-rata hasil analisis RMSF (<i>Root Mean Square Fluctuation</i>) ulangan 1-3	28
14	Plot FEL ulangan 1 simulasi MD kompleks protein-ligan VEGFR2 dan dehidropipernonalin	29
15	Kompleks VEGFR-2 dan dehidropipernonalin pada daerah minima	30
16	Pose kompleks VEGFR-2 dan tivozanib pada daerah pengikatan DFG <i>loop</i>	31
17	Delta energi bebas ikatan (kompleks–[protein+ligan]) ulangan 1	32
18	Grafik hasil dekomposisi energi bebas pengikatan (ΔG kompleks – [ΔG protein + ΔG ligan]) ulangan 1	32
19	Macam-macam hasil visualisasi FEL berbasis PCA	37

DAFTAR LAMPIRAN

1	Bagan alir penelitian	52
2	Grafik RMSD Ulangan 1	53
3	Grafik RMSD Ulangan 3	53
4	Grafik RMSD Ulangan 3	54
5	Grafik RMSD Ulangan 1–3	54
6	Grafik analisis jarak ligan dengan residu <i>cys189</i> Ulangan 1–3	55
7	Grafik analisis jarak ligan dengan residu <i>phe191</i> Ulangan 1–3	55
8	Grafik FEL kompleks VEGFR-2 dan dehidropipernonalin Ulangan 2	56
9	Grafik FEL kompleks VEGFR-2 dan dehidropipernonalin Ulangan 3	56