

R ASRI NURHANIFAH

**STUDI *IN SILICO*: PENCARIAN SENYAWA AKTIF TEMU
MANGGA (*Curcuma amada*) SEBAGAI ANTIKANKER
KOLOREKTAL**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm
NIP : 197607112005012001

**STUDI *IN SILICO*: PENCARIAN SENYAWA AKTIF TEMU
MANGGA (*Curcuma amada*) SEBAGAI ANTIKANKER
KOLOREKTAL**

TUGAS AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas Garut

Garut, November 2023

Oleh :

R Asri Nurhanifah
24041119085

Disetujui oleh :



apt. Meilia Suherman, M. Farm
Pembimbing Utama



apt. Effan Cahyati Junaedi, M. Farm
Pembimbing Serta



Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

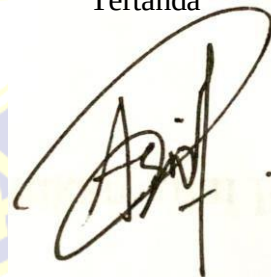
DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “ **STUDI IN SILICO: PENCARIAN SENYAWA AKTIF TEMU MANGGA (*Curcuma amada*) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL** ” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang tidak berlaku dengan masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, November 2023

Yang membuat pernyataan

Tertanda



R ASRI NURHANIFAH

STUDI *IN SILICO*: PENCARIAN SENYAWA AKTIF TEMU MANGGA (*Curcuma amada*) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL

R Asri Nurhanifah

24041119085

ABSTRAK

Kanker kolorektal merupakan tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum, tumor ini muncul dari jaringan epitel pada kolon atau rektum. Salah satu tanaman tradisional yang dapat berpotensi sebagai antikanker kolorektal yaitu temu mangga (*Curcuma amada*). Temu mangga secara lokal dikenal sebagai "temu pauh" atau "kunyit mangga", yang berarti kunyit seperti mangga, adalah ramuan rimpang dari keluarga *Zingiberaceae*. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mencari potensi senyawa aktif dari tanaman temu mangga (*Curcuma amada*) sebagai kandidat obat antikanker kolorektal dalam menghambat reseptor Bcl-2 menggunakan pendekatan *in silico*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tahapan *screening* aktivitas antikanker, *molecular docking*, analisis sifat fisikokimia berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, analisis farmakokinetika untuk mengetahui profil absorpsi, distribusi dan metabolisme menggunakan situs *Pre-ADMET*, analisis toksisitas dengan *software Toxtree* serta *molecular dynamic*. Digunakan reseptor target berupa *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2) dengan kode ID PDB 4LXD. Hasil simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*), senyawa *alpha-Terpineol* menunjukkan nilai ΔG paling rendah dibandingkan dengan ligan pembanding (*5-Fluorourasil*) pada reseptor Bcl-2 dan diduga berpotensi sebagai inhibitor kanker kolorektal. Selain itu, didapatkan juga tiga senyawa terbaik hasil *docking* yang memiliki nilai ΔG terendah pada reseptor Bcl-2 secara berturut-turut yaitu (*4-Terpineol* -6.0 kkal/mol; *beta-Terpineol* -5.8 kkal/mol; dan *1-Pentadecanol* -5.1 kkal/mol). Hasil simulasi *molecular dynamic* (MD) yang dilakukan selama 15 ns pada *Google colab* dengan menggunakan *OpenMM* tidak mengindikasikan kestabilan pengikatan ligan uji *alpha-Terpineol* terhadap reseptor Bcl-2. Meskipun berdasarkan nilai RMSD ligan uji *alpha-Terpineol* memenuhi rentang yaitu $< 2 \text{ \AA}$, namun nilai RMSF dan RG yang diperoleh tidak memenuhi rentang.

Kata Kunci: kanker kolorektal, temu mangga (*Curcuma amada*), studi *in silico*, *molecular docking*, *molecular dynamic*

IN SILICO STUDY: SEARCH FOR ACTIVE COMPOUNDS OF TEMU MANGGA (*Curcuma amada*) AS A ANTI-COLORECTAL CANCER

R Asri Nurhanifah

24041119085

ABSTRACT

Colorectal cancer is a malignant tumor found in the colon and rectum, this tumor arises from epithelial tissue in the colon or rectum. One of the traditional plants that can have potential as colorectal anticancer is temu mangga (*Curcuma amada*). Temu mango locally known as "temu pauh" or "kunyit mangga", meaning turmeric like mango, is a rhizome herb from the Zingiberaceae family. The purpose of this study was to find the potential of active compounds from the temu mangga plant (*Curcuma amada*) as a colorectal anticancer drug candidate in inhibiting Bcl-2 receptors using an in silico approach. The methods used in this study include the stages of anticancer activity screening, molecular docking, analysis of physicochemical properties based on Lipinski's Rule of Five, pharmacokinetic analysis to determine absorption, distribution and metabolism profiles using the Pre-ADMET site, toxicity analysis with Toxtree software and molecular dynamic. The target receptor is B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) with PDB ID code 4LXD. The results of molecular docking simulation, alpha-Terpineol compound showed the lowest ΔG value compared to the comparator ligand (5-Fluorouracil) on the Bcl-2 receptor and was thought to have potential as a colorectal cancer inhibitor. In addition, the three best docking compounds that have the lowest ΔG value on the Bcl-2 receptor are (4-Terpineol -6.0 kcal/mol; beta-Terpineol -5.8 kcal/mol; and 1-Pentadecanol -5.1 kcal/mol). The results of molecular dynamic (MD) simulations conducted for 15 ns on Google colab using OpenMM did not indicate the stability of the binding of the test ligand alpha-Terpineol to the Bcl-2 receptor. Although based on the RMSD value, the alpha-Terpineol test ligand meets the range of $< 2 \text{ \AA}$, the RMSF and RG values obtained do not meet the range.

Keywords: colorectal cancer, temu mangga (*Curcuma amada*), in silico study, molecular docking, molecular dynamic

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT., yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan judul **“STUDI *IN SILICO*: PENCARIAN SENYAWA AKTIF TEMU MANGGA (*Curcuma amada*) SEBAGAI ANTIKANKER KOLOREKTAL”**. Tugas ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Penulis menyadari bahwa selesainya penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, baik bantuan moal maupun materil. Pada kesempatan ini pula penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Ibu apt. Meilia Suherman, M. Farm selaku dosen pembimbing utama dan ibu apt. Effan Cahyati Junaedi, M. Farm selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan kesabaran dalam membimbing, memberikan masukan dan petunjuk serta meluangkan waktu bagi penulis dalam mengatasi masalah selama menyelesaikan penyusunan skripsi tugas akhir ini.
3. Seluruh dosen pengajar, staff akademik dan perpustakaan FMIPA Universitas Garut khususnya yang telah memberikan ilmu bermanfaat sehingga turut membantu dalam penyelesaian skripsi tugas akhir ini.

4. Kedua orang tua serta keluarga tercinta yang selalu mendoakan dan memberikan dukungannya baik moril maupun materil.
5. Rekan-rekan seperjuangan angkatan 2019 terutama teman-teman sesama penelitian *in silico* Trina, Puput, Adilla, Nawadhir, Ade Rena dan Refi yang senantiasa selalu memberikan bantuan dan masukan dalam penyusunan tugas akhir ini.
6. Sahabat-sahabat tersayang Melisa, Intan, Putri Lisana, Putri J.S., Tasya, Hashina, Elena, Virsa, Zhulfa, Redia dan Ananda yang selalu membantu, mendukung dan memberikan semangat dalam menyelesaikan penyusunan skripsi tugas akhir ini.
7. Seluruh anggota grup *Bangtan Sonyeondan* yang telah memberikan dukungan secara tidak langsung kepada penulis melalui karya-karyanya.
8. Serta seluruh pihak terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi tugas akhir ini.
9. Dan yang paling utama untuk diriku sendiri, terimakasih karena sudah bekerja keras dan berusaha sebaik mungkin untuk menyelesaikan skripsi tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi tugas akhir ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan kesehatan untuk masyarakat, semoga Allah SWT. memberikan limpah rahmat, taufik dan hidayah-Nya kepada kita semua. Aamiin Ya Rabbal Alaamiin.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kanker Kolorektal	4
2.1.1 Pengertian	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Etiologi dan Patogenesis	5
2.1.4 Patofisiologi	6
2.2 Tinjauan Botani	8
2.2.1 Klasifikasi Tanaman	8
2.2.2 Nama Daerah dan Sinonim	9
2.2.3 Morfologi	9
2.2.4 Penyebaran	11
2.2.5 Khasiat	12
2.2.6 Kandungan Senyawa dan Aktivitas Farmakologi	12
2.3 Penemuan dan Pengembangan Obat Baru	12

2.4 Studi <i>In Silico</i>	13
2.5 Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	15
2.6 Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamic</i>)	15
2.7 Reseptor	16
2.8 Target Kerja Obat	17
2.9 Obat Antikanker Kolorektal	19
2.10 Program Komputasi	19
2.10.1 <i>Protein Data Bank</i> (PDB)	19
2.10.2 <i>AutoDock Tools</i> ®	20
2.10.3 <i>AutoDock Vina</i> ®	20
2.10.4 <i>Discovery Studio Visualizer</i> ®	21
2.10.5 KNApSACk	21
2.10.6 <i>PubChem</i>	22
2.10.7 <i>PASS Online</i>	23
2.10.8 <i>ChemDraw</i> ®	23
2.10.9 <i>Padre, the Perl IDE</i>	24
2.10.10 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	25
2.10.11 <i>PreADMET</i>	25
2.10.12 <i>ToxTree</i> ®	26
2.10.13 <i>Google Colab</i> (<i>Google Colab</i>)	26
2.10.14 <i>OpenMM</i>	27
III METODE PENELITIAN	28
IV PENELITIAN	32

4.1 Alat	32
4.1.1 Perangkat Keras (<i>Hardware</i>)	32
4.1.2 Perangkat lunak (<i>Software</i>)	32
4.2 Bahan	33
4.2.1 Struktur Senyawa Uji	33
4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor	34
4.2.3 Struktur Ligan Pembanding	35
4.3 Prosedur Kerja	35
4.3.1 Pencarian Senyawa Aktif	35
4.3.2 Skrining Aktivitas Antikanker	35
4.3.3 Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	36
4.3.4 Analisis Fisikokimia (<i>Lipinski's Rule of Five</i>)	41
4.3.5 Analisis Farmakokinetika (ADME)	41
4.3.6 Analisis Toksisitas	42
4.3.7 Simulasi Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamic</i>)	42
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
5.1 Skrining Aktivitas Antikanker Senyawa Uji	44
5.2 Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	45
5.3 Analisis Fisikokimia (<i>Lipinski's Rule of Five</i>)	63
5.4 Analisis Farmakokinetika (ADME)	65
5.5 Analisis Toksisitas	68
5.6 Simulasi Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamic</i>)	69
VI SIMPULAN DAN SARAN	79

6.1 Simpulan	79
6.2 Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	89



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN SIMULASI <i>MOLECULAR DOCKING</i> SENYAWA AKTIF TEMU MANGGA (<i>Curcuma amada</i>)	89
2 ALUR PENELITIAN SIMULASI <i>MOLECULAR DYNAMIC</i> (MD)	92
3 ALUR PENCARIAN SENYAWA AKTIF, SKRINING AKTIVITAS ANTIKANKER, ANALISIS FISIKOKIMIA, ANALISIS FARMAKOKINETIKA DAN ANALISIS TOKSISITAS	93
4 SITUS DAN APLIKASI	96
5 HASIL PENAMBATAN SIMULASI <i>MOLECULAR DOCKING</i>	103
6 HASIL ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA	122
7 HASIL ANALISIS FARMAKOKINETIKA	129
8 HASIL ANALISIS TOKSISITAS	136
9 STRUKTUR 2D LIGAN PEMBANDING	147

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V. 1 Makromolekul Hasil Preparasi Menggunakan Aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer®</i>	46
V. 2 Hasil <i>Molecular Docking Native Ligand</i> terhadap Reseptor pada Validasi Metode Menggunakan <i>Autodock Vina</i>	52
V. 3 Hasil <i>Molecular Docking</i> dan Residu Asam Amino Senyawa Uji terhadap Reseptor ID PDB 4LXD	58
V. 4 Hasil RMSF pada Residu Asam Amino Ligan terhadap Reseptor ID PDB 4LXD	75
VII. 1 Hasil <i>Molecular Docking</i> dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Tanaman Temu Mangga (<i>Curcuma amada</i>) Terhadap Reseptor ID PDB 4LXD.....	103
VII. 2 Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Tanaman Temu Mangga (<i>Curcuma amada</i>) Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	122
VII. 3 Hasil Analisis Farmakokinetika Senyawa Aktif Tanaman Temu Mangga (<i>Curcuma amada</i>) Berdasarkan Pre-ADMET	129
VII. 4 Hasil Analisis Toksisitas Senyawa Aktif Tanaman Temu Mangga (<i>Curcuma amada</i>) Berdasarkan <i>Toxtree</i>	136
VII. 5 Struktur 2D Ligan Pembanding.....	147

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II. 1 Prevalensi global	5
II. 2 Prevalensi di Indonesia	5
II. 3 Peran p53 pada sel normal dan sel yang mengalami mutasi	7
II. 4 Temu Mangga (<i>Curcuma amada</i>)	9
V. 1 Struktur 3D reseptor Bcl-2 ID PDB 4LXD	45
V. 2 <i>Grid box</i> dan file config.txt pada reseptor ID PDB 4LXD	47
V. 3 Tampilan proses <i>running</i> validasi metode <i>docking</i> menggunakan <i>Autodock Vina</i>	48
V. 4 Hasil <i>running</i> validasi metode <i>docking</i> ID PDB 4LXD	49
V. 5 Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode <i>docking</i> dan nilai RMSD ID PDB 4LXD	51
V. 6 Visualisasi struktur 3D residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambahan <i>native ligand</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	52
V. 7 Visualisasi struktur 2D residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambahan <i>native ligand</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	53
V. 8 Tampilan folder khusus untuk <i>running docking</i> senyawa uji dan ligan pembanding	55
V. 9 Tampilan proses <i>running docking</i> senyawa uji dan ligan pembanding menggunakan <i>Software Autodock Vina®</i>	56
V. 10 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambahan molekuler <i>5-Fluorourasil</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	60
V. 11 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambahan molekuler <i>alpha-Terpineol</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	60

V. 12 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambatan molekuler <i>4-Terpineol</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	61
V. 13 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambatan molekuler <i>beta-Terpineol</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	62
V. 14 Visualisasi struktur 3D (a) dan 2D (b) residu asam amino serta interaksi ikatan kimia pada penambatan molekuler <i>1-Pentadecanol</i> terhadap reseptor ID PDB 4LXD	62
V. 15 Grafik nilai RMSD kompleks ligan - reseptor 4LXD	72
V. 16 Grafik nilai RMSF kompleks ligan - reseptor 4LXD	74
V. 17 Grafik nilai RG kompleks ligan - reseptor 4LXD	77
VII. 1 Alur penelitian <i>molecular docking</i> senyawa aktif temu mangga (<i>Curcuma amada</i>)	89
VII. 2 Alur penelitian <i>molecular dynamic</i> (MD) senyawa aktif temu mangga (<i>Curcuma amada</i>)	92
VII. 3 Alur penelitian pencarian senyawa aktif temu mangga (<i>Curcuma amada</i>)	93
VII. 4 Alur penelitian skrining aktivitas antikanker	93
VII. 5 Alur penelitian analisis fisikokimia	94
VII. 6 Alur penelitian analisis farmakokinetika	94
VII. 7 Alur penelitian analisis toksisitas	95
VII. 8 Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i>	96
VII. 9 Tampilan <i>Software Autodock Tools</i>	96
VII. 10 Tampilan <i>Software Autodock Vina</i>	97
VII. 11 Tampilan <i>Software Discovery Studio Visualizer</i>	97
VII. 12 Tampilan situs KNApSACk	98
VII. 13 Tampilan situs <i>PASS Online</i>	98

VII. 14 Tampilan situs <i>PubChem</i>	99
VII. 15 Tampilan <i>Software ChemDraw</i>	99
VII. 16 Tampilan situs <i>Lipinski's Rule of Five</i>	100
VII. 17 Tampilan situs <i>PreADMET</i>	100
VII. 18 Tampilan <i>Software Toxtree</i>	101
VII. 19 Tampilan <i>Software Padre, the Perl IDE</i>	101
VII. 20 Tampilan situs <i>Google Colab</i>	102

