

**HALAMAN PENGESAHAN**

**STUDI *IN SILICO* DAN DINAMIKA MOLEKULER PADA SENYAWA  
BIOAKTIF BIDARA LAUT (*Strychnos nux-vomica*) YANG BERPOTENSI  
MENGHAMBAT KANKER PAYUDARA JALUR PI3K/AKT**

**Tesis**

**Untuk memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar M.Biomed pada  
Program Magister Ilmu Biomedis FK Unsoed**

Telah disetujui dan disahkan oleh:

Pembimbing 1

**SARMOKO**

Dr. Sarmoko, S.Farm., Apt., M.Sc  
NIP.198508312010121003

Pembimbing 2

dr. Sindhu Wisesa, Ph.D  
NIP. 198811272014041001

Penelaah 1

Dr. M. Salman Fareza, S.Si., M.Si  
NIP. 198509082014841002

Penelaah 2

Dr. dr. Gita Nawangtantrini, M.Kes.Sp.PA  
NIP. 196704242010012002

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. M. Mukhlis Rudi Prihato, M.Kes, M.Si.Med, Sp.An-KNA  
NIP. 197702062006041002

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Aulia Ayu Rispriandari  
NIM : G2A021002  
Judul Tesis : Studi *In Silico* dan Dinamika Molekuler pada Senyawa Bioaktif Bidara Laut (*Strychnos nux-vomica*) yang Berpotensi Menghambat Kanker Payudara Jalur PI3K/AKT  
Pembimbing Tesis : 1. Dr. Sarmoko, S.Farm., Apt., M.Sc  
2. dr. Sindhu Wisesa, Ph.D

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa penelitian tesis saya ini adalah hasil dari penelitian dan pemikiran saya sendiri. Segala sesuatu yang bukan dari pemikiran saya dan merupakan hasil karya orang lain, dituliskan sebagai sitasi yang ditulis dalam naskah tesis ini.

Demikian pernyataan keaslian naskah tesis ini yang saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari ditemukan sesuatu yang bertentangan dengan pernyataan ini, Saya siap menanggung sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Jenderal Soedirman.

Purwokerto, April 2024



Aulia Ayu Rispriandari

NIM. G2A021002

## KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat iman dan nikmat islam, karena-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **STUDI *IN SILICO* DAN DINAMIKA MOLEKULER PADA SENYAWA BIOAKTIF BIDARA LAUT (*Strychnos nux-vomica*) YANG BERPOTENSI MENGHAMBAT KANKER PAYUDARA JALUR PI3K/AKT** ini dengan lancar. Sholawat serta salam tak lupa penulis haturkan kepada junjungan nabi Muhammad SAW yang telah menyampaikan risalah-Nya.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan program studi magister ilmu biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman. Selama proses penulisan tesis ini, penulis menerima begitu banyak bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

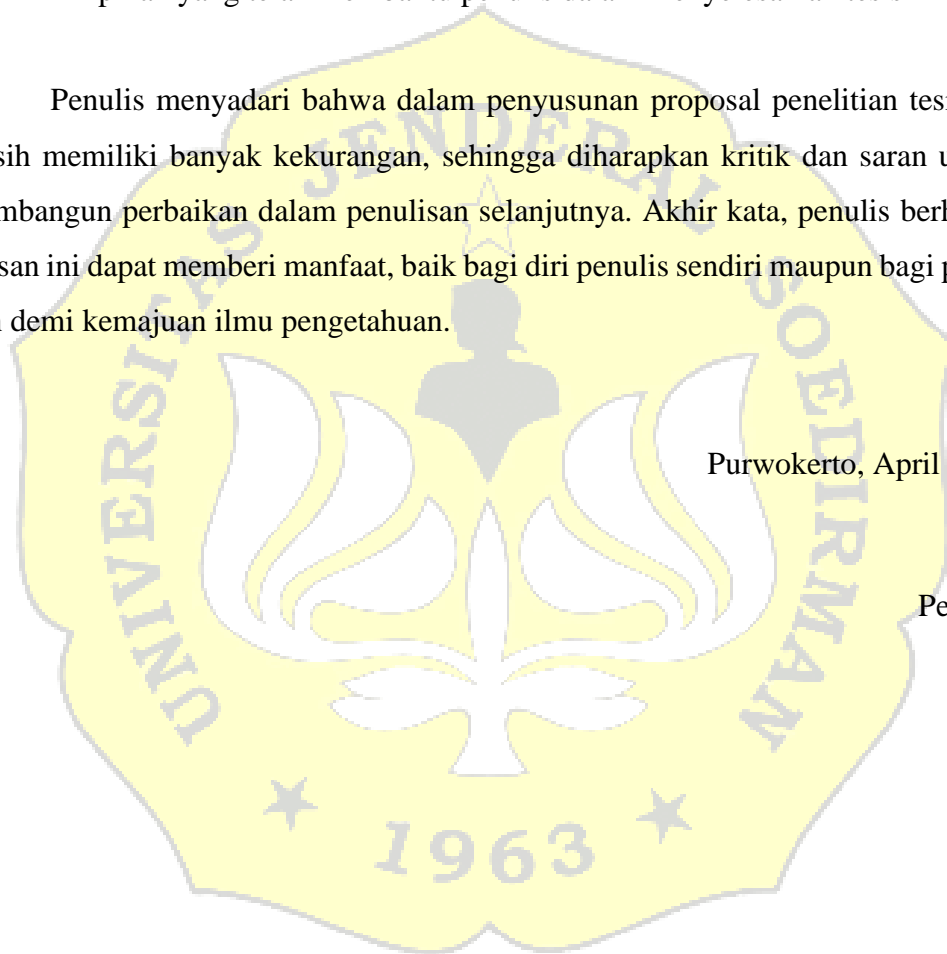
1. Prof. Dr. Ir. Akhmad Sodiq, M.Sc. Agr selaku Rektor Universitas Jenderal Soedirman.
2. Dr. dr. M.M. Rudi Prihatno, M.Kes., M.Si.Med., SpAn-KNA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman.
3. Dr. Dr. V.M. Wahyu Siswandari, M.Si.Med., Sp.PK selaku Ketua Program Studi S2 Ilmu Biomedis Universitas Jenderal Soedirman.
4. Dr. Sarmoko, S.Farm., Apt., M.Sc selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, tambahan ilmu, masukan dan tambahan referensi dalam penyusunan tesis ini.
5. Dr. dr. Joko Setyono, M.Sc (alm.) dan dr. Sindhu Wisesa, PhD selaku pembimbing II yang juga telah memberikan bimbingan, tambahan ilmu, masukan serta motivasi dalam penyusunan tesis ini.
6. Dr. Muhamad Salman Fareza, S.Si., M.Si selaku penelaah I
7. Dr. dr. Gita Nawangtantrini, Sp.PA., M.Kes. selaku penelaah II
8. Dr. dr. Setiawati, M.Sc selaku wakil komisi tesis
9. Dr. dr. Joko Setyono, M.Sc (alm.) dan dr. Sindhu Wisesa, PhD selaku pembimbing akademik

10. Teristimewa untuk kedua orang tua yang telah memberikan doa dan dukungan, baik moril maupun materiil.
11. Kedua orang tua baru, yang juga telah memberikan doa dan dukungannya.
12. Orang tersayang yang telah sabar dalam memberikan dukungan dan doa dalam menyelesaikan tesis ini.
13. Seluruh teman-teman S2 Ilmu Biomedis angkatan 2021 serta semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal penelitian tesis ini masih memiliki banyak kekurangan, sehingga diharapkan kritik dan saran untuk membangun perbaikan dalam penulisan selanjutnya. Akhir kata, penulis berharap tulisan ini dapat memberi manfaat, baik bagi diri penulis sendiri maupun bagi pihak lain demi kemajuan ilmu pengetahuan.

Purwokerto, April 2024

Penulis



## DAFTAR ISI

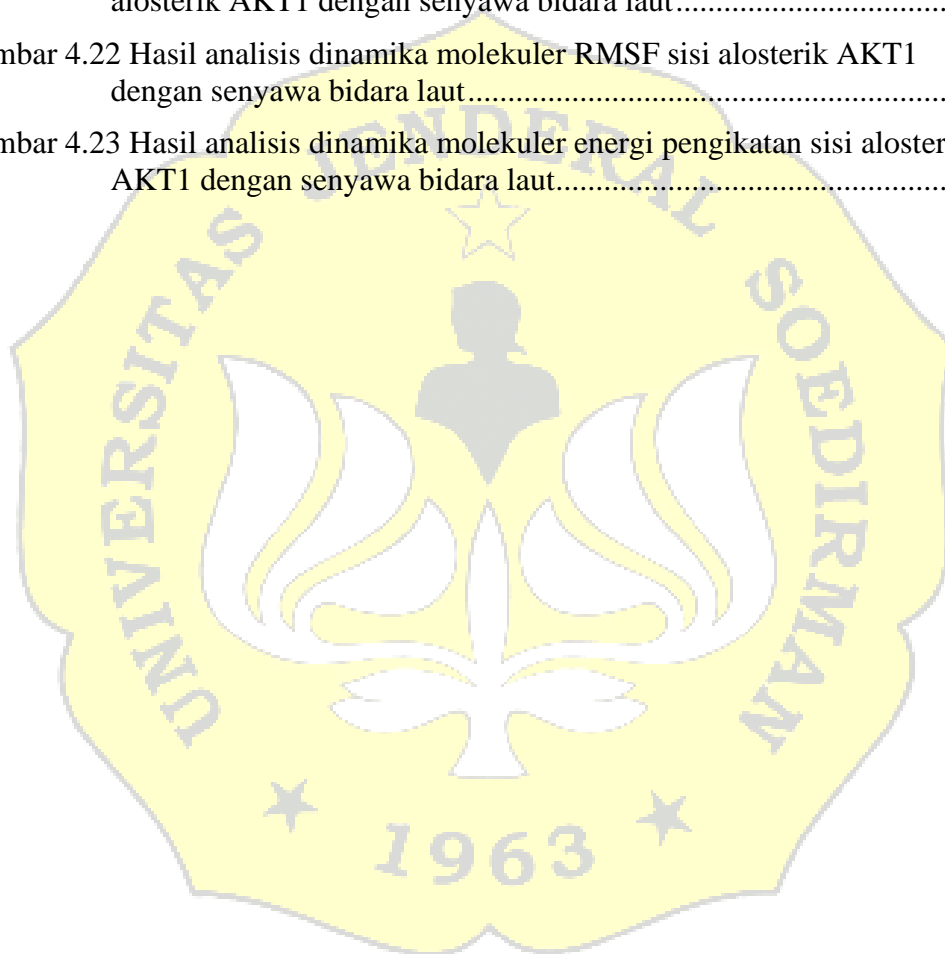
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KEASLIAN PENELITIAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	8
C. Tujuan Penelitian.....	9
D. Manfaat Penelitian.....	9
E. Keaslian Penelitian .....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	16
A. Landasan Teori .....	16
1. Kanker Payudara .....	16
1.1 Karsinogenesis.....	16
1.2 Jalur Pensinyalan PI3K/AKT .....	19
1.3 Subtipe molekuler kanker payudara .....	23
1.4 Angiogenesis .....	27
1.5 Metastasis .....	28
1.6 Inflamasi kronis .....	29
1.7 Pengobatan kanker payudara.....	31
2. Bidara Laut .....	32
3. Bioinformatika.....	38
B. Kerangka Teori .....	45
C. Kerangka Konsep .....	46
D. Hipotesis .....	46
BAB III METODE PENELITIAN .....	47
A. Rancangan Penelitian .....	47
B. Populasi dan Sampel.....	47

C.	Variabel Penelitian .....	47
D.	Definisi Operasional .....	48
E.	Alat dan Bahan .....	49
F.	Teknik Pengumpulan Data .....	50
G.	Tata Urutan Kerja .....	50
H.	Pengolahan dan Analisis Data .....	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		55
A.	Hasil.....	55
1.	Analisis Target Protein dari Senyawa Aktif.....	55
2.	Prediksi ADMET dan <i>Drug-likeness</i> .....	60
3.	Penambatan Molekuler .....	63
4.	Dinamika Molekuler.....	71
B.	Pembahasan .....	80
1.	Analisis Target Protein dari Senyawa Aktif.....	81
2.	Prediksi <i>Drug-likeness</i> dan ADMET.....	85
3.	Penambatan Molekuler .....	88
4.	Simulasi Dinamika Molekuler.....	92
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....		99
A.	Kesimpulan.....	99
B.	Saran .....	99
DAFTAR PUSTAKA .....		100
LAMPIRAN.....		120
RIWAYAT HIDUP .....		166

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Karsinogenesis Subtipe Molekuler Kanker Payudara.....	24
Gambar 2.2 Perbedaan ER $\alpha$ dan ER $\beta$ .....	25
Gambar 2.3 Jalur pensinyalan ER.....	26
Gambar 2.4 Jalur pensinyalan HER2.....	26
Gambar 2.5 Jalur pensinyalan VEGF dalam angiogenesis.....	28
Gambar 2.6 Tahap metastasis kanker payudara.....	29
Gambar 2.7 Peran mediator inflamasi dalam progresi tumor.....	30
Gambar 2.8 <i>Strychnos nux-vomica</i> .....	33
Gambar 2.9 Struktur senyawa <i>Struchnos nux-vomica</i> .....	34
Gambar 2.10 Kerangka Teori.....	45
Gambar 2.11 Kerangka Konsep.....	46
Gambar 4.1 Hasil PTTG senyawa bioaktif bidara laut.....	56
Gambar 4.2 Hasil analisis <i>gene ontology</i> kategori proses biologis dengan Webgestalt.....	56
Gambar 4.3 Hasil analisis <i>gene ontology</i> kategori komponen seluler dengan Webgestalt.....	57
Gambar 4.4 Hasil analisis <i>gene ontology</i> kategori fungsi molekuler dengan Webgestalt.....	57
Gambar 4.5 Hasil analisis <i>KEGG pathway</i> dengan Webgestalt.....	58
Gambar 4.6 Hasil analisis <i>drug association</i> dengan Webgestalt.....	59
Gambar 4.7 10 gen dengan derajat interaksi paling tinggi hasil analisis Cytoscape.....	60
Gambar 4.8 Hasil penambatan molekuler ligan natif sisi aktif.....	65
Gambar 4.9 Hasil penambatan molekuler <i>capivasertib</i> sisi aktif.....	66
Gambar 4.10 Hasil penambatan molekuler <i>brucine</i> sisi aktif.....	66
Gambar 4.11 Hasil penambatan molekuler ligan natif sisi alosterik.....	69
Gambar 4.12 Hasil penambatan molekuler MK-2206 sisi alosterik.....	69
Gambar 4.13 Hasil penambatan molekuler <i>lupeol</i> sisi alosterik.....	70
Gambar 4.14 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD total sisi aktif AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	71
Gambar 4.15 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD Ca sisi aktif AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	72
Gambar 4.16 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD pergerakan ligan sisi aktif AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	73

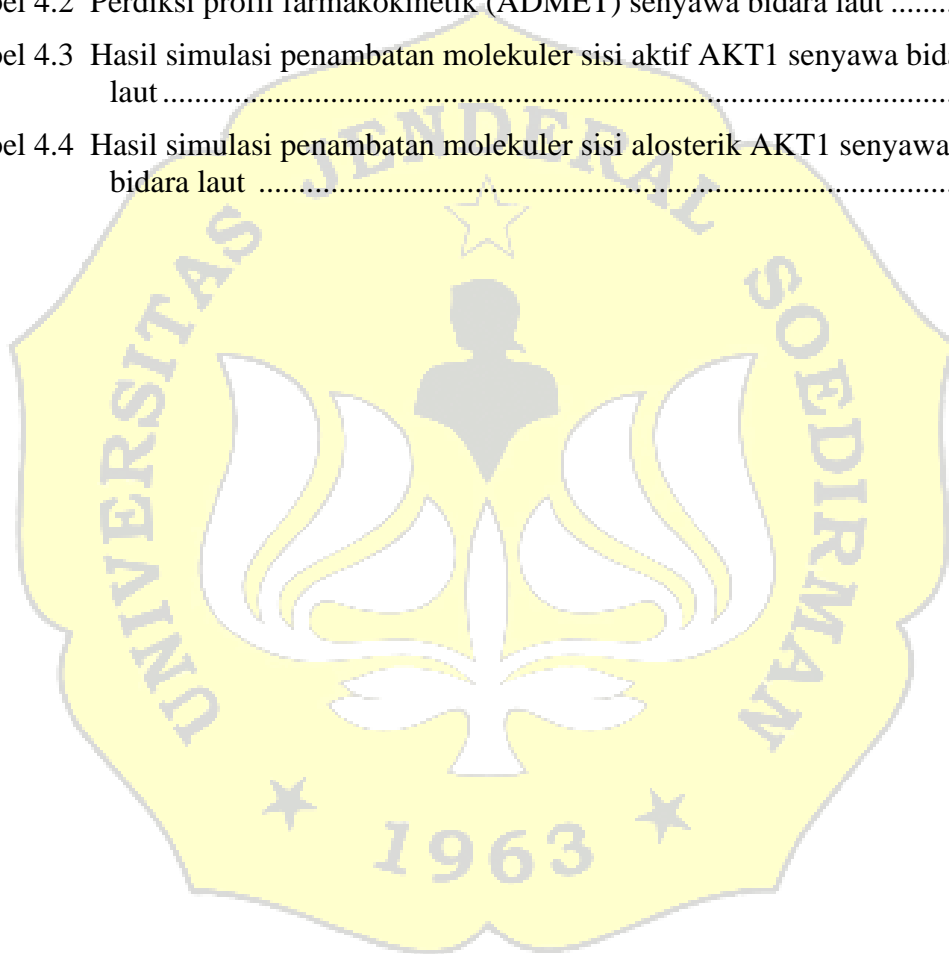
Gambar 4.17 Hasil analisis dinamika molekuler RMSF sisi aktif AKT1 dengan senyawa bidara laut .....	74
Gambar 4.18 Hasil analisis dinamika molekuler energi pengikatan sisi aktif AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	75
Gambar 4.19 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD total sisi alosterik AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	76
Gambar 4.20 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD Ca sisi alosterik AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	77
Gambar 4.21 Hasil analisis dinamika molekuler RMSD pergerakan ligan sisi alosterik AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	78
Gambar 4.22 Hasil analisis dinamika molekuler RMSF sisi alosterik AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	79
Gambar 4.23 Hasil analisis dinamika molekuler energi pengikatan sisi alosterik AKT1 dengan senyawa bidara laut.....	80



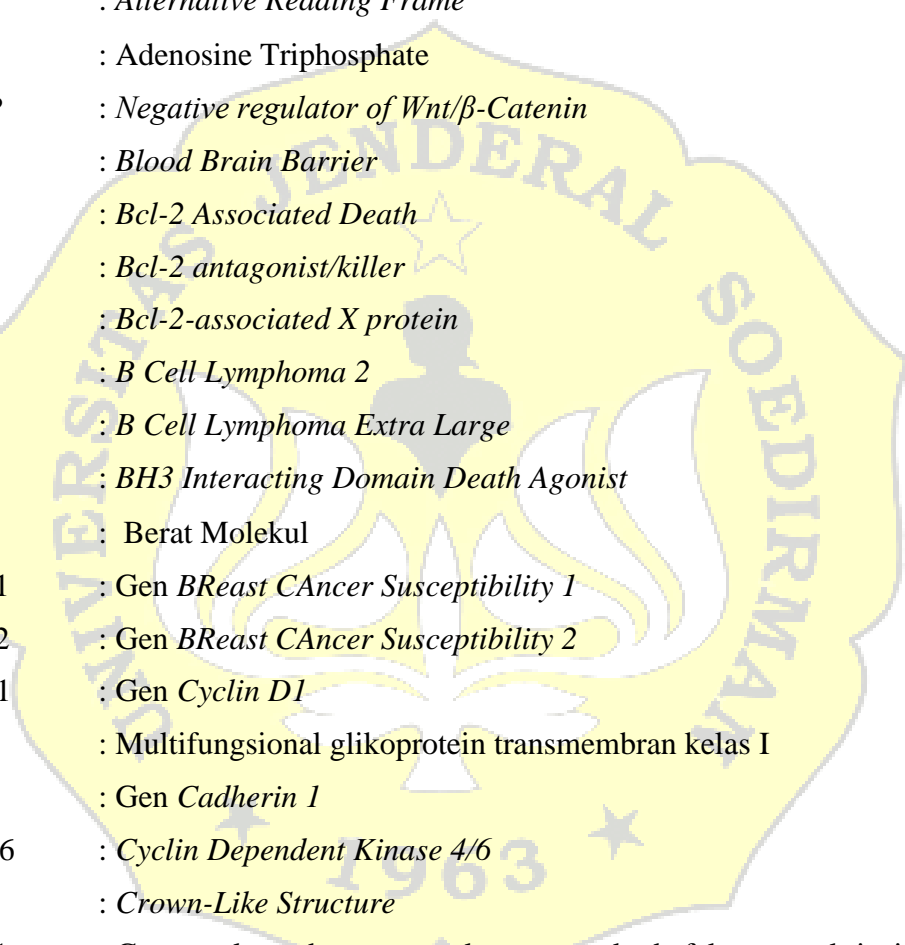


## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian .....	10
Tabel 2.1 Peran Onkogen, TSG, dan Anti-apoptosis.....	17
Tabel 2.2 Klasifikasi Subtipe Molekuler Kanker Payudara.....	24
Tabel 2.3 Terapi Target Berdasarkan Klasifikasi Kanker Payudara.....	32
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	48
Tabel 4.1 Prediksi profil fisikokimia ( <i>drug-likeness</i> ) senyawa bidara laut .....	61
Tabel 4.2 Perdiksi profil farmakokinetik (ADMET) senyawa bidara laut .....	62
Tabel 4.3 Hasil simulasi penambatan molekuler sisi aktif AKT1 senyawa bidara laut .....	64
Tabel 4.4 Hasil simulasi penambatan molekuler sisi alosterik AKT1 senyawa bidara laut .....	67



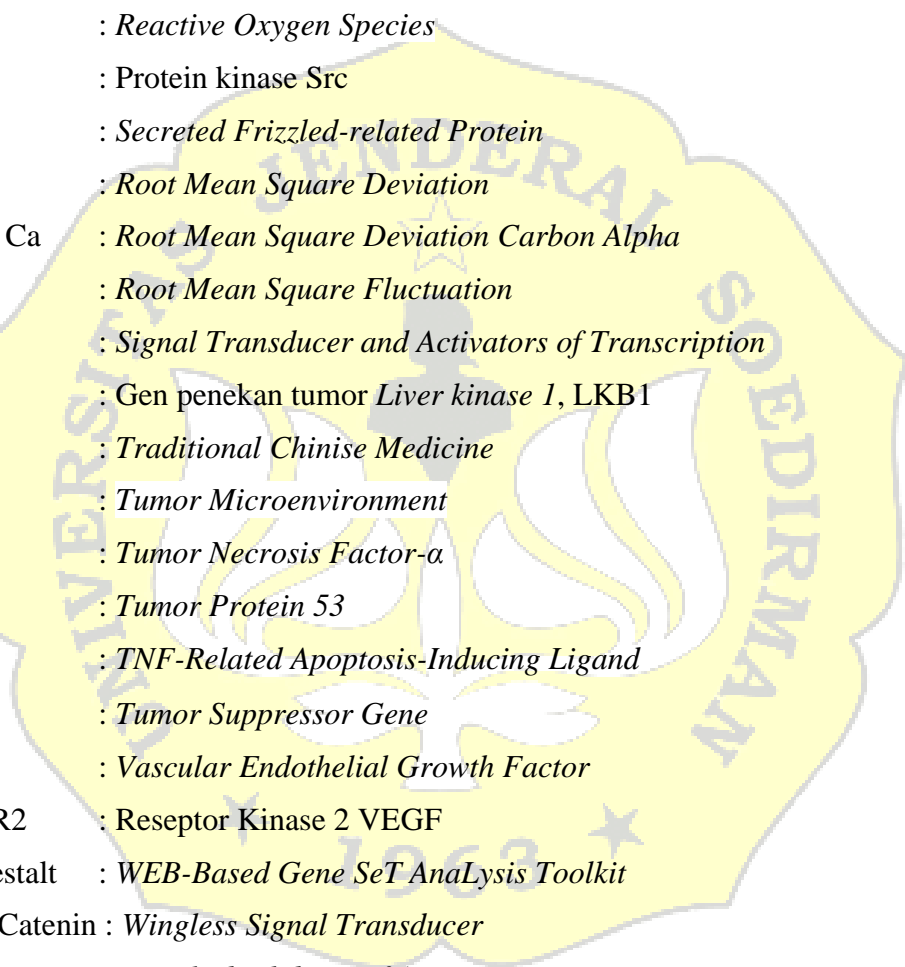
## DAFTAR SINGKATAN



%	: Persen
4E-BP1	: 4E-Binding Protein 1
Å	: Angstrom
AKT1	: <i>AKT Serine/Threonine Kinase 1</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
ARF	: <i>Alternative Reading Frame</i>
ATP	: Adenosine Triphosphate
β-TrCP	: <i>Negative regulator of Wnt/β-Catenin</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
Bad	: <i>Bcl-2 Associated Death</i>
Bak	: <i>Bcl-2 antagonist/killer</i>
Bax	: <i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	: <i>B Cell Lymphoma 2</i>
Bcl-xL	: <i>B Cell Lymphoma Extra Large</i>
BID	: <i>BH3 Interacting Domain Death Agonist</i>
BM	: Berat Molekul
BRCA1	: Gen <i>BReast CAncer Susceptibility 1</i>
BRCA2	: Gen <i>BReast CAncer Susceptibility 2</i>
CCND1	: Gen <i>Cyclin D1</i>
CD44	: Multifungsional glikoprotein transmembran kelas I
CDH1	: Gen <i>Cadherin 1</i>
CDK4/6	: <i>Cyclin Dependent Kinase 4/6</i>
CLS	: <i>Crown-Like Structure</i>
c-MYC	: Gen regulator dan proto-onkogen pengkode faktor transkripsi
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CTNNB1	: <i>Catenin (Cadherin-Associated Protein) Beta 1</i>
CYP	: Cytochrome P450
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DKK	: Inhibitor Wnt Dickkopf
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>

DR5	: <i>Death Receptor 5</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
eIf4E	: <i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchimal Transition</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
ER $\alpha$	: <i>Estrogen Receptor <math>\alpha</math></i>
ER $\beta$	: <i>Estrogen Receptor <math>\beta</math></i>
ESR1	: <i>Estrogen Receptor 1</i>
EZH2	: <i>Enhancer of Zeste Homologue 2</i>
FAK	: <i>Focal Adhesion Kinase</i>
Fas	: <i>Fas (juga dikenal sebagai CD95)</i>
FASL	: <i>Fas ligand</i>
FOXO	: <i>Forkhead Family of Transcription Factors</i>
GADPH	: <i>Gyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase</i>
GI	: <i>Gastro Intestinal</i>
GO	: <i>Gene Ontology</i>
GT3-TKB	: <i>Human Gastric Cancer Cell Line</i>
HBA	: <i>Hydrogen Bond Acceptor</i>
HBD	: <i>Hydrogen Bond Donor</i>
HCT	: <i>Colon Carcinoma Cells</i>
HEP-2	: <i>Human Epdermoid Larynx Carcinoma Cells</i>
HepG2	: <i>Hepatocellular Carcinoma Cells</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptors 2</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HIFA-1	: <i>Hypoxia Inducible Factor Alpha</i>
HL-60	: <i>Human Promyelocytic Leukemia Cells</i>
HO-1	: <i>Heme Oxygenase 1</i>
HSC-2	: <i>Human Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
HSP90	: <i>Heat Shock Protein 90</i>
Hst578-T	: <i>Epithelial Cell Line Breast Cancer</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>

IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
INS	: Insulin (gene)
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
kJ	: <i>Kilo Joule</i>
LRP	: <i>Low-density Lipoprotein Receptor-related</i>
logBB	: Logarithm [drug in the Brain]/[drug in the Blood]
log ml/min/kg	: Logarithm mililiter/minutes/kilogram
logPS	: Logarithm Permeability Surface-area Product
MAPK	: <i>Mitogen Activated Kinase</i>
MCF-7	: <i>Breast Carcinoma Cell Line</i>
MDA-MB-231	: <i>Epithelial cell line Adenocarcinoma</i>
MMP2	: <i>Matriks Metalloproteinase-2</i>
MMP7	: <i>Matriks Metalloproteinase-7</i>
MMP9	: <i>Matriks Metalloproteinase-9</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics with Poisson Boltzmann and Surface Area Solvation</i>
MMGBSA	: <i>Molecular Mechanics with Generalised Born and Surface Area Solvation</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NF $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOX	: <i>NADPH Oxidase</i>
ns	: <i>nanosecond</i>
NST	: <i>No Special Type</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
p53	: <i>Protein 53</i>
P70S6K1	: <i>70 kDa Ribosomal Protein S6 Kinase 1</i>
PARP	: <i>Poly(ADP-ribose) polymerase</i>
PDK1	: <i>Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase 1</i>
PERP	: <i>P53 apoptosis effector related to PMP-22</i>
PH	: <i>Pleckstrin Homology</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen/Power of Hydrogen, derajat keasaman</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase/Protein Kinase B/Akt</i>



PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tension homolog deleted on chromosome ten</i>
PTP	: <i>Protein Tyrosin Phosphatase</i>
RANK	: <i>Reseptor RANKL</i>
RANKL	: <i>receptor Activator of Nuclear Factor-<math>\kappa</math>B-ligand</i>
Ras	: <i>Rat Sarcoma</i>
RCSB PDB	: <i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Src	: <i>Protein kinase Src</i>
SFRP	: <i>Secreted Frizzled-related Protein</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RMSD Ca	: <i>Root Mean Square Deviation Carbon Alpha</i>
RMSF	: <i>Root Mean Square Fluctuation</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activators of Transcription</i>
STK11	: <i>Gen penekan tumor Liver kinase 1, LKB1</i>
TCM	: <i>Traditional Chinise Medicine</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
TP53	: <i>Tumor Protein 53</i>
TRAIL	: <i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
TSG	: <i>Tumor Suppressor Gene</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR2	: <i>Reseptor Kinase 2 VEGF</i>
WebGestalt	: <i>WEB-Based Gene SeT AnaLysis Toolkit</i>
Wnt/ $\beta$ -Catenin	: <i>Wingless Signal Transducer</i>
XIAP	: <i>X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein</i>