

DAFTAR ISI

COVER	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
PERSETUJUAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kanker Usus Besar	4
2.1.1 Patofisiologi Kanker Usus Besar	4
2.1.2 Faktor Resiko Kanker Usus Besar	5
2.1.3 Stadium Klinis dan Pemeriksaan Diagnostik Kanker Usus Besar	6
2.2 Reseptor Protein Kinase B (AKT1)	10
2.2.1 Peran Reseptor Kinase B	10
2.2.2 Proses Pengaktifan Reseptor Kinase B (AKT1)	11
2.2.3 Hubungan Reseptor Kinase B terhadap Kanker	11
2.3 Tanaman <i>Ulva lactuca</i>	12

2.3.1	Morfologi <i>Ulva lactuca</i>	13
2.3.2	Kandungan Metabolit <i>Ulva lactuca</i>	13
2.3.3	Aktivitas Farmakologi <i>Ulva lactuca</i>	15
2.4	Pengembangan Obat dengan <i>In Silico</i>	15
2.5	<i>Lipinski's Rule of Five</i>	16
2.6	<i>Network Pharmacology</i>	16
2.7	Penambatan Molekul	17
2.7.1	Parameter Penambatan Molekul.....	18
2.8	Dinamika Molekul	20
2.8.1	Simulasi Dinamika Molekul.....	20
2.8.2	Parameter Simulasi Dinamika Molekul.....	22
2.9	Perangkat Lunak	24
2.9.1	Avogadro	24
2.9.2	AutoDock	24
2.9.3	SWISS MODEL	26
2.9.4	DSV	26
2.9.5	GROMACS	26
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1	Jenis dan Metode Penelitian.....	27
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.3	Kerangka Penelitian	28
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	29
3.5	Variabel Penelitian	29
3.5.1	Variabel Bebas	29
3.5.2	Variabel Terikat.....	29
3.6	Defenisi Operasional.....	29
3.7	Instrumen Penelitian	30
3.7.1	Instrumen Pengumpulan Data	30
3.7.2	Instrumen Pengolahan Data.....	32
3.8	Prosedur Penelitian	33

3.8.1	Penyaringan Ligan.....	33
3.8.2	<i>Network Pharmacology</i>	34
3.8.3	Preparasi Ligan Uji.....	35
3.8.4	Preparasi Protein Target.....	35
3.8.5	Validasi Prosedur Penambatan Molekul	35
3.8.6	Penambatan Molekul Senyawa Uji	35
3.8.7	Simulasi Dinamika Molekul.....	36
3.8.8	Tahapan Dinamika Molekul	36
3.9	Pengolahan dan Analisis Data.....	37
3.9.1	Analisis Hasil Penambatan Molekul	37
3.9.2	Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekul	38
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
4.1.	Penyaringan Ligan	39
4.2.	<i>Network Pharmacology</i>	40
4.3	Preparasi Protein Target	46
4.4	Validasi Penambatan Molekul.....	52
4.5	Analisis Hasil Penambatan Molekul	55
4.6	Analisis Simulasi Dinamika Molekul	63
4.6.1	Parameter RMSD.....	64
4.6.2	Parameter RMSF	69
4.6.3	Parameter MMGBSA	70
4.6.4	Parameter interaksi ikatan hidrogen	72
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	81
5.1.	Kesimpulan	81
5.2.	Saran	81
DAFTAR PUSTAKA		82
LAMPIRAN.....		95

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Perkembangan kanker usus besar (Sukhla <i>et al.</i> , 2022).....	5
Gambar 2	Struktur reseptor protein Kinase B (AKT1) (3MVH) (RCSB Protein Data Bank, 2024)	10
Gambar 3	Tanaman <i>Ulva lactuca</i> (van Ginneken dan de Vries, 2018).....	12
Gambar 4	Morfologi <i>Ulva lactuca</i> (Cronodon, 2013)	13
Gambar 5	Diagram venn	41
Gambar 6	Hasil visualisasi interaksi protein menggunakan STRING-DB....	43
Gambar 7	Hasil analisis protein paling sentral berdasarkan <i>degree method</i> menggunakan aplikasi Cytoscape	43
Gambar 8	Hasil analisis <i>enrichment</i> berbasis GO dan KEGG menggunakan basis data ShinyGO	44
Gambar 9	Mekanisme penyakit kanker usus besar pada manusia berdasarkan data pada aplikasi ShinyGO	45
Gambar 10	(a) Struktur 3D protein 3MVH sebelum dan (b) sesudah dilakukan permodelan menggunakan SWISS-MODEL	46
Gambar 11	Kesejajaran susunan asam amino protein target dengan protein template menggunakan SWISS-MODEL	47
Gambar 12	Informasi <i>template</i> pada pengaturan SWISS-MODEL.....	48
Gambar 13	QMEAN Z-Scores protein hasil SWISS-MODEL	49
Gambar 14	Grafik posisi antara template dan model dalam sebaran <i>Z-score</i> .	50
Gambar 15	Grafik estimasi kualitas lokal residu asam amino.....	50
Gambar 16	Pemisahan Struktur 3MVH dan ligan alaminya WFE	51
Gambar 17	Hasil <i>overlay</i> ligan alami dan ligan <i>copy</i> hasil <i>redocking</i>	53
Gambar 18	Hasil visualisasi menggunakan DSV dalam bentuk (a) 2D dan (b) 3D dari kompleks 3MVH-WFE	54
Gambar 19	Grafik ΔG dan K_i senyawa hasil penambatan molekul	58
Gambar 20	Visualisasi hasil penambatan molekul dalam bentuk (a) 2D dan (b) 3D dari kode senyawa ligan uji S24	60

Gambar 21	Visualisasi hasil penambatan molekul dalam bentuk (a) 2D dan (b) 3D dari kode senyawa ligan uji S64	61
Gambar 22	Visualisasi hasil penambatan molekul dalam bentuk (a) 2D dan (b) 3D dari kode senyawa ligan uji S92	62
Gambar 23	Visualisasi hasil penambatan molekul dalam bentuk (a) 2D dan (b) 3D dari kode senyawa obat pembanding MK-2206.....	62
Gambar 24	Plot hasil RMSD ligan alami WFE	64
Gambar 25	Plot hasil RMSD ligan uji S24	65
Gambar 26	Plot hasil RMSD ligan uji S64	66
Gambar 27	Plot hasil RMSD ligan uji S92	67
Gambar 28	Plot hasil RMSD Obat Pembanding.....	68
Gambar 29	Fluktuasi hasil RMSF berbagai residu asam amino	69
Gambar 30	Plot nilai MMGBSA dari berbagai komponen energi.....	71
Gambar 31	Plot ikatan hidrogen kompleks ligan alami-protein saat proses simulasi dinamika molekuler	73
Gambar 32	Plot ikatan hidrogen kompleks ligan S24-protein saat proses simulasi dinamika molekuler	75
Gambar 33	Plot ikatan hidrogen kompleks ligan S64-protein saat proses simulasi dinamika molekuler	76
Gambar 34	Plot ikatan hidrogen kompleks ligan S92-protein saat proses simulasi dinamika molekuler	78
Gambar 35	Plot ikatan hidrogen kompleks ligan pembanding-protein saat proses simulasi dinamika molekuler	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Faktor resiko kanker usus besar (Sukhla <i>et al.</i> , 2022)	6
Tabel 2	Stadium kanker usus besar (Engin, 2020).....	7
Tabel 3	Jenis-jenis kemoterapi (NCCN, 2017)	9
Tabel 4	Skrining fitokimia berbagai ekstrak <i>Ulva lactuca</i> (Manjusha <i>et al.</i> , 2016).	14
Tabel 5	Identifikasi senyawa berbagai ekstrak <i>Ulva lactuca</i>	14
Tabel 6	Aktivitas Farmakologi <i>Ulva lactuca</i>	15
Tabel 7	Hasil skrining ligan uji berdasarkan <i>Lipinski's rule of five</i>	40
Tabel 8	Pengaturan <i>gridbox</i> dan parameter validasi penambatan molekul.....	53
Tabel 9	Data hasil penambatan protein target 3MVH dengan ligan alami WFE	54
Tabel 10	Nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi hasil penambatan docking	56
Tabel 11	Nilai RMSF Residu Asam Amino	70
Tabel 12	Hasil perhitungan komponen energi MMGBSA.....	71
Tabel 13	Okupansi ikatan hidrogen kompleks ligan alami-protein	74
Tabel 14	Okupansi ikatan hidrogen kompleks ligan S24-protein	75
Tabel 15	Okupansi ikatan hidrogen kompleks ligan S64-protein	77
Tabel 16	Okupansi ikatan hidrogen kompleks ligan S92-protein	78
Tabel 17	Okupansi ikatan hidrogen kompleks ligan pembanding-protein	80

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	KETERANGAN
AKT1/PKB	Protein Kinase B
RMSD	<i>Root-Mean-Square Deviation</i>
RMSF	<i>Root-Mean-Square Fluctuation</i>
ΔG	Perubahan energi bebas
K _i	Konstanta inhibisi
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
GO	<i>Gene Ontology</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
DSV	<i>Discovery Studio Visualizer</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Nama senyawa dan kode SMILE	95
Lampiran 2	Struktur senyawa 2D dan 3D ligan metabolit sekunder <i>Ulva lactuca</i>	101
Lampiran 3	Visualisasi hasil penambatan molekul ligan uji dan ligan pembanding	109
Lampiran 4	Analisis pergerakan kompleks ligan alami-protein per-ns hasil simulasi dinamika molekuler.....	117
Lampiran 5	Analisis pergerakan kompleks ligan uji S24-protein per-ns hasil simulasi dinamika molekuler.....	118
Lampiran 6	Analisis pergerakan kompleks ligan uji S64-protein per-ns hasil simulasi dinamika molekuler.....	119
Lampiran 7	Analisis pergerakan kompleks ligan uji S92-protein per-ns hasil simulasi dinamika molekuler.....	120
Lampiran 8	Analisis pergerakan kompleks ligan pembanding MK-2206-protein per-ns hasil simulasi dinamika molekuler	121
Lampiran 9	Bukti cek plagiarisme	122
Lampiran 10	Bimbingan tugas akhir	123
Lampiran 11	<i>Curriculum Vitae</i>	124