

**PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA ANDROGRAFOLID  
DARI TANAMAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS TERHADAP RESEPTOR  
TIROSIN KINASE C-SRC, SIRTUIN 3, DAN EUKROMATIK  
HISTON LISIN METILTRANSFERASE-2**

**SKRIPSI**

**CAMELIA YASMIN NAFISAH RACHMI  
A191098**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

**PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA ANDROGRAFOLID  
DARI TANAMAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS TERHADAP RESEPTOR  
TIROSIN KINASE C-SRC, SIRTUIN 3, DAN EUKROMATIK  
HISTON LISIN METILTRANSFERASE-2**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat memperoleh Sarjana Farmasi

**CAMELIA YASMIN NAFISAH RACHMI  
A191098**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2023**

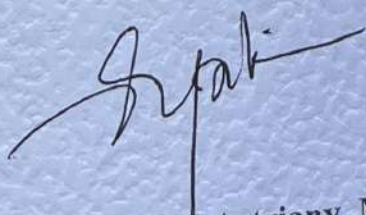
**PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA ANDROGRAFOLID  
DARI TANAMAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata*)  
SEBAGAI ANTIKANKER SERVIKS TERHADAP RESEPTOR TIROSIN  
KINASE C-SRC, SIRTUIN 3, DAN EUKROMATIK HISTON LISIN  
METILTRANSFERASE-2**

**CAMELIA YASMIN NAFISAH RACHMI  
A191098**


**Agustus 2023**

**Disetujui oleh:**

**Pembimbing**

  
**Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si.**

**Pembimbing**

  
**Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek.**

Kutipan atau saduran baik Sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini penulis persembahkan kepada Allah SWT. Sebagai rasa syukur atas ridho dan karunia-Nya serta kedua orangtua tercinta, Ayah dan Mamah yang doanya tak pernah putus untukku, kakak dan adikku, orang terkasih yang menjadi teman dalam mewarnai hari, dan sahabat-sahabat, yang menerimaku seindah Pelangi.

## ABSTRAK

Pada tahun 2015 menurut *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, terdapat 14,1 juta kasus baru kanker dan 8,2 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Sedangkan di Asia, dilaporkan terdapat 312.990 kasus dimana 59% merupakan kanker serviks. Kanker serviks adalah tumor ganas primer yang terjadi pada serviks, berasal dari sel epitel skuamosa. Tanaman sambiloto memiliki manfaat untuk pengobatan karena telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia. Pada tanaman sambiloto terdapat kandungan senyawa andrografolid yang memiliki aktivitas farmakologi untuk antikanker dengan mekanisme menghambat *Nuclear factor-kappa B (NFkB)* yaitu pada DNA yang mampu meningkatkan *Tumor Necrosis Factor Alfa* yang dapat mengapoptosis. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dilaporkan bahwa Tirosin Kinase C-SRC, Sirtuin 3 (SIRT3), dan G9a mempunyai peran penting dalam perkembangan kanker serviks. Namun, saat ini belum diketahui potensi penambatan molekul dari senyawa andrografolid terhadap reseptor tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi dari senyawa andrografolid yang terdapat pada tanaman sambiloto terhadap aktivitasnya sebagai antikanker dengan menghambat sinyal reseptor Tirosin Kinase c-Src, Sirtuin 3 dan G9a dengan metode penambatan molekuler. Penambatan antara reseptor dengan andrografolid pada penelitian ini menghasilkan nilai  $\Delta G$  sebesar -7,09 kkal/mol untuk reseptor SIRT3, -6,58 kkal/mol untuk Tirosin Kinase c-Src, dan -5,20 kkal/mol untuk G9a. Kemudian dapat disimpulkan bahwa senyawa andrografolid yang berasal dari tanaman sambiloto memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor SIRT3 dibandingkan dengan Tirosin Kinase c-Src dan G9a.

**Kata Kunci:** Andrografolid, penambatan molekul, reseptor, kanker serviks

## **ABSTRACT**

*In 2015 according to the International Agency for Research on Cancer (IARC), there were 14.1 million new cases of cancer and 8.2 million cancer deaths worldwide. While in Asia, 312,990 cases were reported, of which 59% were cervical cancer. Cervical cancer is a primary malignant tumor that occurs in the cervix, originating from squamous epithelial cells. The sambiloto plant has benefits for treatment because the people of Indonesia have widely used it. The sambiloto plant contains andrographolide compounds with pharmacological activity for anticancer with the mechanism of inhibiting Nuclear factor-kappa B (NFkB), which is on DNA that can increase Tumor Necrosis Factor Alpha which can apoptosis. Previous studies reported that tyrosine kinase c-Src, Sirtuin 3 (SIRT3), and G9a are essential in developing cervical cancer. However, the molecular tethering potential of andrographolide compounds against these receptors is currently unknown. This study was conducted to determine the potential of andrographolide compounds found in the sambiloto plant for their activity as an anticancer by inhibiting tyrosine kinase c-Src, Sirtuin 3, and G9a receptor signals by molecular tethering method. The tethering between the receptor and andrographolide in this study resulted in a  $\Delta G$  value of -7.09 kcal/mol for the SIRT3 receptor, -6.58 kcal/mol for tyrosine kinase c-Src, and -5.20 kcal/mol for G9a. It can then be concluded that andrographolide compounds derived from the sambiloto plant have a higher affinity for the SIRT3 receptor than tyrosine kinase c-Src and G9a.*

**Keywords:** *Andrographolide, molecular docking, receptor, cervical cancer*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Alhamdulillah tibalah saat pekerjaan besar itu selesai. Entah berapa emosi yang terbuang, berapa kekecewaan yang terpendam, berapa keprihatinan yang tersimpan, dan berapa harapan yang terenggam, mengiringi hari-hari penulisan karya besar saya yang pertama ini. Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Penambatan Molekul Senyawa Andrografolid dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) sebagai Antikanker Serviks terhadap Reseptor Tirosin Kinase c-Src, Sirtuin 3, dan Eukromatik Histon Lisin Metiltransferase-2”**.

Tulisan ini adalah sebuah aktivitas berpikir. Supaya otak bekerja dan membiarkan jutaan sel dalam tubuh bereaksi. Menjalani kegilaan terindah dalam beberapa bulan, seolah berenang di dalam pikiran sendiri. Sulaman kata yang banyak makna dan sebenarnya tidak akan pernah selesai. Hanya untuk mencoba melihat realitas. Menemukan kesadaran bahwa manusia sebagai subyek yang terus bergerak.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. apt. DewiAstriany, M.Si. dan Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Sri Gustini Husein, M.Farm. selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Pada orang-orang terdekat, saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan kepada; keluarga tercinta, terutama Ayah dan Mamah yang terus mendorong saya menyelesaikan skripsi dan tak putus mendoakan,
7. Serta teman-teman angkatan 2019 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.



Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2023  
Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	i
KUTIPAN .....	ii
PERSEMBAHAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Kegunaan Penelitian .....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.2 Andrografolid .....	5
2.3 Kanker Serviks .....	6
2.4 Tirosin Kinase C-Src .....	7
2.5 Sirtuin 3 (SIRT3) .....	8
2.6 Eukromatik Histon Lisin Metiltransferase-2 (G9a) .....	9
2.7 Penambatan Molekul .....	10
BAB III TATA KERJA .....	11
3.1 Alat .....	11
3.2 Bahan .....	11
3.3 Metode Penelitian .....	11
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	13
4.1 Preparasi Reseptor dan Ligan .....	13
4.2 Validasi Metode .....	14
4.3 Penambatan Molekul Andrografolid terhadap Senyawa Target .....	16
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA .....	21
5.1 Simpulan .....	21
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya .....	21
DAFTAR PUSTAKA .....	22
LAMPIRAN .....	25

## DAFTAR TABEL

Gambar	Halaman
4.1 Hasil Validasi Metode.....	16
4.2 Nilai $\Delta G$ Dan Konstanta Inhibisi.....	17
4.3 Interaksi Asam Amino Yang Terbentuk.....	19

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tumbuhan Daun Sambiloto ( <i>Andrographis paniculata</i> ).....	4
2.2 Struktur Kimia Andrografolid.....	6
4.1 Hasil Visualisasi Pemisahan Ligan dan Reseptor Ligan ANP dan reseptor Tirosin Kinase c- Src, Ligan 1NQ dan reseptor SIRT3, Ligan 9HJ dan reseptor G9a.....	15
4.2 Hasil Validasi Tirosin Kinase c-Src, Sirtuin 3, dan G9a .....	16
4.3 Hasil Visualisasi Penambatan a). Tirosin Kinase C-Src (2SRC) dengan Andrografolid, b). Tirosin Kinase c-Src (2SRC) dengan Ligan <i>Native</i> , c). Sirtuin 3 (SIRT3) dengan Andrografolid, d). Sirtuin 3 (SIRT3) dengan Ligan <i>Native</i> , e). G9a (5VSC) dengan Andrografolid, dan f). G9a (5VSC) dengan Ligan <i>Native</i> .....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Reseptor Tirosin Kinase c-Src.....	27
2. Reseptor Sirtuin 3.....	28
3. Reseptor Eukromatik Histon Lisin Metiltransferase-2 (G9a) .....	29
4. Hasil Penambatan Molekuler.....	30
5. Alur Kerja Penelitian.....	31

## DAFTAR PUSTAKA

- Anggraito, Y.U. *et al.* (2018) 'Metabolit Sekunder Dari Tanaman : Aplikasi dan Produksi', *Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang*.
- Athharani, N.S., Sutadipura, N. and Susanti, Y. (2021) 'Studi Penambatan Molekul Senyawa Curcuma longa pada Bakteri Resisten Carbapenem Acinetobacter baumannii dengan Metode In Silico', *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 3(1), pp. 124–130.
- Cahyawati, P.N. (2021) 'A Mini Review: Efek Farmakologi Andrographis Paniculata (Sambiloto)', *WICAKSANA: Jurnal Lingkungan dan Pembangunan*, 5(1), pp.19-24.
- Cheng, L., Zhang, D. and Yan, W. (2021) 'Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated overexpression of Sirtuin 3 inhibits the progression of ovarian cancer', *Oncology Reports*, 46(4), pp. 1–12.
- Cheng, Y. *et al.* (2018) 'Vascular endothelial growth factor C promotes cervical cancer cell invasiveness via regulation of microRNA-326/cortactin expression', *Gynecological Endocrinology*, 34(10), pp. 853–858.
- Damai, S. (2021) 'Hubungan Pengetahuan Wus Tentang Kanker Serviks Dengan Pemeriksaan Papsmear', *Hubungan Pengetahuan WUS tentang Kanker Serviks dengan Pemeriksaan Papsmear*, X(X), pp. 26–35.
- Farmasi, F., Gadjah, U. and Yogyakarta, M. (2012) 'Kurkumin merupakan suatu kandungan dari', 13(2), pp. 55–60.
- Firsty, Y. *et al.* (2018) 'Kajian Pola Pengobatan Penderita Kanker Serviks Pada Pasien Rawat Inap Di Instalasi Rsud Abdul Wahab Sjahranie Periode 2014–2015', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(8), pp. 448–455.
- Hou, T. *et al.* (2013) 'Artikel asli c-Src terfosforilasi adalah prediktor baru untuk kekambuhan pada pasien kanker sel skuamosa serviks', 6(6), pp. 1121–1127.
- Illah, Z.A. *et al.* (2014) 'Ekstraksi Hidrotopi Dengan Magnetic Stirrer Untuk Mendapatkan Senyawa Andrographolide Dari Tanaman Sambiloto (Andrographis paniculata)', *Momentum*, 10(1), pp. 38–42.
- Indrayani, S., Megantara and Saputri (2020) 'Review: Sintesis Turunan Andrografolid pada', *Jurnal Pharmascience*, 07(02), pp. 1–11.
- Jan, S. *et al.* (2021) 'Targeting EHMT2/ G9a for cancer therapy: Progress and perspective', *European Journal of Pharmacology*, 893(December 2020), p.173827.
- Jiang, B. *et al.* (2022) 'Resveratrol Enhances the Anti-Cancer Effects of Cis-Platinum on Human Cervical Cancer Cell Lines by Activating the SIRT3 Relative Anti-Oxidative Pathway', *Frontiers in Pharmacology*, 13(July), pp. 1–8.

- Malik, N. (2014) 'Pertumbuhan Tinggi Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*. Ness) Hasil Pemberian Pupuk Dan Intensitas Cahaya Matahari Yang Berbeda', *JURNAL AGROTEKNOS Nopember*, 4(3), pp. 189–193.
- Mandik, Y.I. *et al.* (2022) 'Studi Potensi Antikanker dari Senyawa Bioaktif Mikroalga *Chlorella* sp . dengan Pendekatan Penambatan Molekuler Anticancer Potential Study of Bioactive Compounds of Microalgae *Chlorella* sp . with Molecular Docking Approach', 7(2), pp. 19–26.
- Novri, D.A. (2014) 'Gambaran Pemeriksaan Inpeksi Visual Asetat Sebagai Deteksi Lesi Prakanker Serviks Di Hotspot Jalan Tuanku', pp. 1–30.
- Purnomo, R.Y. *et al.* (no date) 'Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat Lactate Dehydrogenase: Studi In silico Antimalarial Potential of Azadiractin, Gedunin, and Nimbolideto Bind PfATP6and Inhibit Lactate Dehydrogenase':
- Putri Damayanti, I. (2013) 'Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Serviks di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru Tahun 2008-2010', *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 2(2), pp. 88–93. Available at: <https://doi.org/10.25311/keskom.vol2.iss2.51>.
- Rahayu, P.M., Hermawan, O. and Fitriyah, N.N. (2021) 'Tingkat Pemahaman Siswi SMAN 1 Sindang Indramayu Mengenai Kanker Serviks dan Faktor Penyebabnya', *Muhammadiyah Journal of Midwifery*, 2(1), p. 21.
- Rahman, Z. *et al.* (2021) 'Targeting H3K9 methyltransferase G9a and its related molecule GLP as a potential therapeutic strategy for cancer', *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(3), pp. 1–11.
- Ratnasari, A.A. *et al.* (2016) 'Hubungan Ekspresi NFκB dengan Respons Radiasi Kanker Serviks Stadium Lokal Lanjut', *eJournal Kedokteran Indonesia*, 4(1).
- Retno Winarti, S.H. (2020) 'Gambaran Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Penyakit Kanker Serviks Di Wilayah Jakarta Timur', *Jurnal Ilmiah Keperawatan Altruistik*, 3(1), pp. 1–15.
- Royani, J.I., Hardianto, D. and Wahyuni, S. (2014) 'Analisa Kandungan Andrographolide Pada Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Dari 12 Lokasi Di Pulau Jawa', *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi)*, 1(1), p. 15.
- Setiawan, H. and Irawan, M.I. (2017) 'Kajian Pendekatan Penempatan Ligan Pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika', *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 6(2), pp. 2–6.
- Simangungsong, Dewi., Elly Julia., & Tumiur Gulton. (2022) 'Tumbuhan Penghasil Pestisida Alami di Kawasan Toba', Medan: Yayasan Kita Menulis. Hal 83.
- Suherlan, S., Rohayah, R. and Fakhri, T.M. (2021) 'Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto

- (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Secara In Silico', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), pp. 39–50.
- Suherlan, S., Rohayah, R. and Fakih, T.M. (2021) 'Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her-2) Secara In Silico', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), pp. 39–50.
- Sulianti, A. and Arafah, S.M. (2019) 'Interaksi Pengetahuan dan Perceived Severity Kanker Serviks dengan Perilaku Pemilihan Pembalut Mahasiswi', *Psychopathic : Jurnal Ilmiah Psikologi*, 6(1), pp. 53–64.
- Takiguchi, E. *et al.* (2017) 'Growth inhibitory effect of the Src inhibitor dasatinib in combination with anticancer agents on uterine cervical adenocarcinoma cells', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(5), pp. 4293–4299.
- Tanjung, G. *et al.* (2021) 'Potensi Anti-Adhesi Kelopak Bunga Rosella Terhadap Bakteri *Campylobacter jejuni* Menggunakan Studi In Silico Anti-Adhesion Potential of Rosella Petals Against *Campylobacter jejuni* Using In Silico Studies', pp. 1–12.
- Ulfah Nuraini Karim, A.D. (2021) 'Analisa faktor resiko kanker serviks dikaitkan dengan kualitas hidup pasien di rsia bunda jakarta', *Ilmu Keperawatan dan Kebidanan Universitas Binawan* [Preprint].
- Xu *et al.* (2019) 'SIRT3 Promotes the Invasion and Metastasis of Cervical Cancer Cells by Regulating Fatty Acid Synthase', *Molecular and Cellular Biochemistry*, 464(2020), pp. 11-20.
- Zarah, J. *et al.* (2022) 'Aktivitas Antibakteri Jamur Endofitik Rs-2 Yang Diisolasi Dari Tumbuhan Sambiloto ( *Andrographis paniculata* ) ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ENDOPHYTIC FUNGUS RS-2 ISOLATED FROM SAMBILOTO ( *Andrographis paniculata* )', *Jurnal Zarah*, 10(1), pp. 1–5.
- Zhang, J. *et al.* (2020) 'Mitochondrial Sirtuin 3: New emerging biological function and therapeutic target', *Theranostics*, 10(18), pp. 8315–8342.