

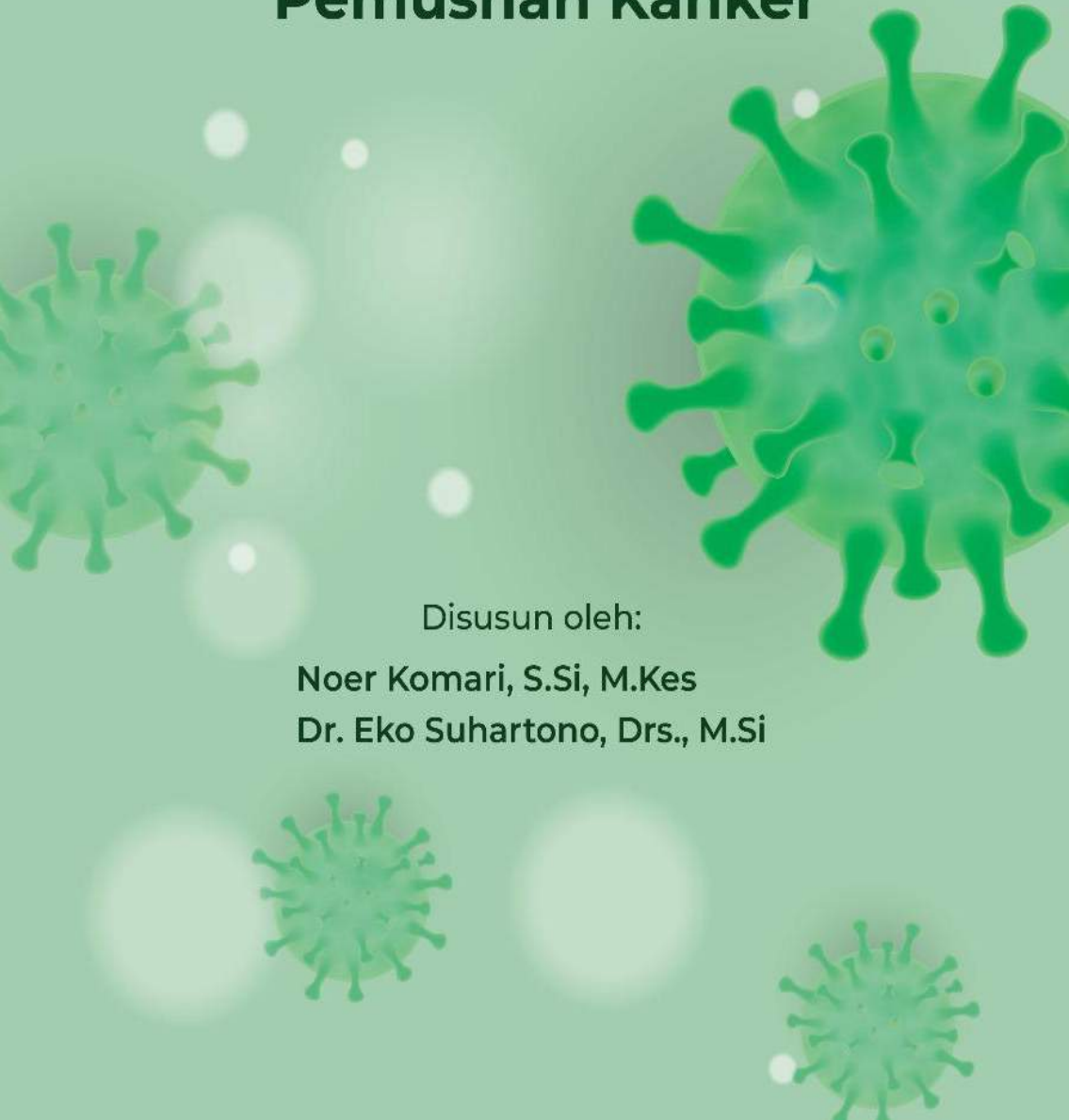
Monograf

Menggagas Harapan Baru : Peptida Ikan Gabus sebagai Pemusnah Kanker

Disusun oleh:

Noer Komari, S.Si, M.Kes

Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si



Monograf

**Menggagas Harapan Baru:
Peptida Ikan Gabus sebagai
Pemusnah Kanker**

Noer Komari, S.Si, M.Kes

Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si



Monograf

**Menggagas Harapan Baru: Peptida
Ikan Gabus sebagai Pemusnah
Kanker**

Noer Komari, S.Si, M.Kes

Dr. Eko Suhartono, Drs., M.Si

PENERBIT:

Diterbitkan oleh: Lambung Mangkurat University Press, 2023

d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM

Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM

Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini

tanpa izin

tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - XI + 125 hal, 15 × 23 cm

Cetakan Pertama: September 2023

ISBN : ...

RINGKASAN

Ikan gabus adalah ikan yang tersebar luas di Kalimantan. Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan air tawar yang banyak dimanfaatkan pada bidang kesehatan dan farmasi yang digunakan sebagai obat karena kandungan yang dimilikinya telah terbukti secara klinis pada beberapa penyakit. Salah satu komponen utama ikan gabus adalah protein. Protein mengandung peptida aktif yang mempunyai peran kesehatan. Penelitian dalam buku ini bertujuan untuk melakukan skrining virtual peptida aktif dari protein *myosin* ikan gabus (*Channa striata*) dan mempelajari interaksi peptida aktif dengan protein Epidermal Factor Growth Receptor (EFGR) dengan *molecular docking*. Protein Epidermal Factor Growth Receptor (EFGR) adalah protein penting yang berpengaruh pada pertumbuhan kanker. Skrining virtual menggunakan beberapa web server antara lain Uniprot, *PeptidaCutter*, BIOPEP-UWM, Innovagen AB, AllerTOP, ToxinPred, SwissDock dan SwissADME. Hasil skrining virtual menunjukkan bahwa beberapa peptida aktif berpotensi sebagai antikanker antara lain: 6 dipeptida yaitu EA, IR, QK, QK, QR dan AK, 2 tripeptida yaitu VIQ dan AER dan 4 oligopeptida yaitu DTSK, SPEEK, TPEEK dan EEQAEPDGTEAAD. Hasil akhir dari proses docking molekul menunjukkan bahwa peptide AK (*alanillysine*) dengan protein EFGR (PDB ID: 6Z4D) menghasilkan nilai

energi ikatan (ΔG) sebesar -9.72 kkal/mol dan residu asam amino pada ikatan hidrogen berupa Lys-716, Asp-800 dan Glu-804 (2 ikatan) dan ikatan hidrofobik berupa Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 dan Phe-795. Peptida AK secara *in silico* memiliki potensi sebagai obat anti-kanker dengan peran sebagai penghambat protein EFGR.

Kata kunci: *myosin*, peptida aktif, *molecular docking*, *in silico*, anti-kanker

PRAKATA

Rasa terimakasih yang tinggi kami haturkan Kehadapan Allah, Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat anugrah-Nya sehingga buku Monograf Menggagas Harapan Baru: Peptida Ikan Gabus sebagai Pemusnah Kanker dapat kami selesaikan dengan baik. Buku ini berisi hasil kajian atau riset tentang skrining peptida aktif dari ikan gabus sebagai kandidat obat antikanker secara virtual (in silico).

Ikan gabus memiliki kandungan protein yang tinggi. Ikan ini dimanfaatkan pada bidang kesehatan dan farmasi serta telah dimanfaatkan sebagai obat, karena kandungan yang dimilikinya telah terbukti secara klinis pada beberapa penyakit. Peptida merupakan senyawa hasil hidrolisis protein yang dibangun oleh ikatan peptida dari beberapa monomer asam amino. Peptida aktif dapat meningkatkan kesehatan manusia yang berperan sebagai antioksidan, antimikroba, antidiabet, antihipetensi dan antikanker. Peptida antikanker adalah peptida kecil yang bersifat selektif dan beracun bagi sel kanker.

Buku ini membahas teknik screening secara virtual (in silico) menggunakan beberapa web server yang tersedia secara online. Uniprot digunakan sebagai sumber database protein. Peptidacutter dipakai sebagai tools untuk hidrolisis virtual. BIOPEP-UWM dipakai untuk screening peptida aktif. Innovagen AB digunakan untuk perkiraan

kelarutan peptida. ToxinPred digunakan untuk prediksi sifat toksik peptida. Docking molekul menggunakan SwissDock.

Buku monograf ini akan membantu untuk memberikan gambaran bagaimana mencari peptida aktif dari protein ikan gabus sebagai kandidat obat antikanker secara virtual. Kehadiran buku monograf ini merupakan jawaban atas besarnya minat para peneliti, dosen dan mahasiswa yang ingin melakukan skrining peptida sebagai kandidat obat. Buku monograf ini diharapkan dapat membantu untuk mengembangkan pemahaman ilmu kimia dan farmasi terutama skrining peptida aktif sebagai kandidat obat dengan menggunakan perangkat komputer. Buku ini disampaikan dengan gaya yang mudah dipahami baik oleh pemula.

Kami menyadari buku Menggagas Harapan Baru: Peptida Ikan Gabus sebagai Pemusnah Kanker ini masih banyak kekurangan dan memerlukan perbaikan, sehingga kami sangat senang jika para pembaca memberikan kritik dan masukan terhadap buku ini untuk perbaikan di edisi berikutnya. Semoga buku ini dapat bermanfaat.

Banjarbaru, September 2023

Noer Komari (nkomari@ulm.ac.id)

DAFTAR ISI

RINGKASAN.....	iv
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II PEPTIDA AKTIF IKAN GABUS.....	8
2.1 Ikan Gabus (<i>Channa striata</i>).....	8
2.2 Peptida aktif.....	10
2.3 Peptida Aktif Anti-kanker.....	12
2.4 Protein Myosin sumber peptide aktif ikan Gabus.....	14
BAB III INSTRUMEN SKRINING VIRTUAL PEPTIDA AKTIF.....	16
3.1 UniprotKB.....	16
3.2 Peptida Cutter.....	19
3.3 Biopep-UWM.....	22
3.4 Innovagen AB.....	26
3.5 ToxinPred.....	29
3.6 ProtParam.....	32
3.7 AllerTOP.....	33
3.8 SwissADME.....	35
BAB IV MOLEKULAR DOCKING PEPTIDA AKTIF ANTIKANKER.....	38

4.1	Protein Penyebab Kanker	38
4.2	Molecular Docking pada Protein Penyebab Kanker ..	41
4.3	Preparasi Ligan dan Protein Antikanker	42
4.4	Molecular Docking dengan SwissDock	44
BAB V SKRINING PEPTIDA AKTIF IKAN GABUS		48
5.1	Memilih Sekuen Protein Ikan Gabus.....	48
5.2	Sifat Fisika Kimia Protein Myosin Ikan Gabus	51
5.3	Hidrolisis Protein Myosin Ikan Gabus.....	56
5.4	Sekuen Peptida Aktif Anti-Kanker Ikan Gabus.....	62
5.5	Skrining Sifat Kelarutan Peptida Aktif	68
5.6	Skrining Sifat Alergen Peptida Aktif.....	72
5.7	Skrining Sifat Toksisitas Peptida Aktif	77
5.8	Skrining dengan Simulasi Docking	78
5.9	Preparasi Protein dan Ligan Peptida Aktif untuk Docking.....	81
5.10	Molecular Docking dengan Web Server SwissDock ..	86
5.11	Analisis Peptida Aktif dengan SwissADME	94
5.12	Penutup.....	102
DAFTAR PUSTAKA		103
Glossarium		121
Indeks.....		124

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil pencarian myosin <i>Channa striata</i> di Uniprot	49
Tabel 2. Sifat fisikokimia sekuen protein.....	51
Tabel 3. Komposisi asam amino sekuen protein (T1QW49)	54
Tabel 4. Komposisi asam amino sekuen protein (I6VKR6)	55
Tabel 5. Peptida hasil hidrolisis myosin (T1QW49).....	57
Tabel 6. Peptida hasil hidrolisis myosin (I6VKR6).....	59
Tabel 7. Skrining peptida antikanker (T1QW49).....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ikan Gabus (<i>Channa striata</i>) (Asfar et al., 2014)	9
Gambar 2. Struktur Filamen Myosin (Brooks & Fahey, 1985..	15
Gambar 3. Tampilan web server database Uniprot	19
Gambar 4. Tampilan web server PeptidaCutter	22
Gambar 5. Web web database BIOPEP-UWM.....	26
Gambar 6. Tampilan hasil analisis dengan web server AntiCp	26
Gambar 7. Tampilan web server Innovagen.....	28
Gambar 8. Tampilan Web Server ToxinPred	31
Gambar 9. Tampilan web server Prot Param.....	33
Gambar 10. Tampilan web server AllerTOP	35
Gambar 11. Tampilan web server SwissADME	37
Gambar 12. Mekanisme kerja aktivasi reseptor tirosin kinase (Suharsono & Sumarno, 2017).....	40
Gambar 13. Protein dengan kode 6Z4D pada RSCB PDB	43
Gambar 14. Tampilan hasil docking pada SwissDock.....	47
Gambar 15. Sekuen Protein dalam Format FASTA, a. kode T1QW49, b. kode I6VKR6.....	50
Gambar 16. Struktur 3D protein tirosin kinase.....	81
Gambar 17. Hasil preparasi ligan dengan USCF Chimera1.14 (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK dan (f) Ligan TPEEK.....	85

Gambar 18. Hasil docking peptida terhadap tirosin kinase (PDB ID 6Z4D) dengan (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK (f) Ligan TPEEK dan (g) Mavelertinib 92

BAB I PENDAHULUAN

Ikan gabus merupakan ikan air tawar yang umumnya ditemukan di Kalimantan dan seluruh perairan Indonesia. Ikan ini dimanfaatkan pada bidang kesehatan dan farmasi serta telah diasosiasikan sebagai obat, karena kandungan yang dimilikinya telah terbukti secara klinis pada beberapa penyakit (Jamaluddin et al., 2011). Ikan gabus memiliki kandungan protein yang tinggi terutama albumin dan asam amino esensial, lemak khususnya asam lemak esensial, mineral khususnya seng (Zn) dan beberapa vitamin yang sangat baik untuk kesehatan (Asfar et al., 2014). Kandungan asam amino pada daging ikan gabus diantaranya asam amino *arginine* (3,55%), *valine* (7,58%), *isoleucine* (5,36%), asam aspartat (16,09%), *alanine* (15,62%), dan *tyrosin* (2,68%) (Firlianty et al., 2014).

Albumin ikan gabus memiliki peran penting dalam peredaran dan farmakodinamik obat antikanker (He et al., 2017). Albumin pada ikan tersebut dapat digunakan untuk penderita hipoalbumin (rendah albumin) dan penyembuhan luka pasca operasi dan luka bakar (Fitriyani & Deviarni, 2013). Ikan gabus dapat digunakan sebagai anti-radang, anti-mikroba, anti-nyeri nosisepsi (*nociception*) dan sifat anti-kanker (He et al., 2017). Ikan gabus memiliki kemampuan yang baik dalam proses penyembuhan luka (Shafri & Manan, 2012) karena mengandung asam amino dan asam lemak yang penting dalam sintesis serat kolagen

yaitu *glycine* (Jais, 2007). Menurut Kwan et al. (2019) protein *myosin* pada ikan gabus dapat membantu proses penyembuhan luka dengan adanya korelasi antara rantai ringan *myosin* (*myosin light chain*) dan rantai berat *myosin* (*myosin heavy chain*) untuk merangsang proses angiogenesis. Ikan gabus juga memiliki protein calponin sebagai sumber asam amino. Struktur protein calponin telah dimodelkan menggunakan tools pemodelan secara *in silico* (Ahmad & Komari, 2022)

Secara umum, protein ikan dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis diantaranya protein miofibril sebesar 65-75%, sarkoplasma 20-30%, dan stroma 1-3% (Samsundari, 2007). Protein miofibril merupakan golongan protein larut garam dengan kandungan protein terbesar pada ikan yang terdiri atas *myosin*, aktin dan protein regulasi. Menurut penelitian Gultom *et al* (2015) diperoleh protein miofibril pada ikan gabus sebesar 3,65 mg/g. Protein miofibril yang merupakan rangkaian asam amino, dimana didalamnya berisikan ikatan antara *myosin* dan aktin yang dapat berperan sebagai peptida antikanker (ACP). *Myosin* adalah sekelompok protein khusus yang digunakan untuk kontraksi otot dan gerakan pada sel eukariotik dengan adenosin trifosfat (ATP) sebagai energi (McMahon, 1984). Peptida antikanker adalah peptida kecil yang mengandung urutan asam amino, bersifat selektif dan beracun bagi sel kanker (Tyagi et al., 2015).

Peptida merupakan senyawa alami dari ikatan peptida atau amida dari gabungan beberapa monomer

asam amino. Peptida bioaktif dapat meningkatkan kesehatan manusia dan hewan (Sanchez & Vasquez, 2017). Peptida bioaktif dapat berperan sebagai anti-hipertensi, anti-oksidan, anti-mikroba, anti-trombotik, anti-adipogenik (anti-obesitas), anti-kanker, aktifitas opioid, anti-hiperkolesterol, immuno-modulator dan anti-diabet (kencing manis) (Abdelhadi *et al.*, 2017). Peptida bioaktif dapat diperoleh secara *in vivo* maupun *in vitro*, seperti ekstraksi pelarut, hidrolisis enzimatis atau langkah-langkah pengolahan makanan seperti fermentasi dengan mikroba (Kim & Wijesekara, 2010).

Di sisi lain, kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang tidak normal yang mempunyai kemampuan untuk menyerang dan menyebar ke organ tubuh lainnya (Frimayanti *et al.*, 2021). Kanker adalah salah satu penyakit tidak menular yang meningkat setiap tahunnya dan menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Berdasarkan data dari Global Burden of Cancer (GLOBOCAN), jumlah kasus dan kematian yang disebabkan oleh kanker pada tahun 2018 yaitu sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian. Diperkirakan kasus kematian yang disebabkan oleh kanker akan terus bertambah hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 (Pangribowo, 2019).

Pengobatan kanker yang banyak diaplikasikan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien yaitu dengan terapi serta obat-obatan. Jenis terapi pada penyakit kanker yaitu berupa radioterapi, kemoterapi, terapi hormon serta

terapi target (Prasetiawati et al., 2021). Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) merupakan reseptor tirosin kinase yang terdapat pada beberapa jenis kanker. Aktivitas EGFR berpengaruh terhadap pertumbuhan sel kanker, sehingga salah satu strategi rasional dalam terapi antikanker yaitu dengan menghambat aktivitas EGFR (Sangande & Uneputty, 2021).

Peptida bioaktif dapat menjadi alternatif sebagai penghambat aktivitas EGFR. Peptida telah dikembangkan untuk diagnosis dan terapi pada dunia penanganan kanker (Awaludin, 2006). Pengembangan obat berbasis peptida sangat potensial karena peptida dikenal sebagai bahan yang selektif, efektif, dan relatif lebih aman ditinjau dari tingkat toksisitasnya serta dapat ditoleransi oleh tubuh. Peptida merupakan senyawa alami yang terdiri dari beberapa monomer asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida atau amida yang bermanfaat dalam memberikan efek fisiologis pada tubuh (Kusumaningtyas, 2018). Aktivitas fungsional dari peptida bioaktif diantaranya adalah sebagai antikanker, antihipertensi, antimikroba, antioksidan, imunomodulasi dan aktivitas hipoglikemik (Fakih et al., 2020). Peptida antikanker (ACP) merupakan peptida yang mengandung kurang dari 50 asam amino bersifat selektif dan beracun bagi sel kanker (Tyagi et al., 2015).

Beberapa penelitian terhadap keberadaan peptida bioaktif sebagai antikanker telah dilakukan diantaranya oleh Lehmann et al. (2005) yaitu mendapatkan ACP α -

heliks pertama yang menghambat sel kanker paru sebesar 110 $\mu\text{g ml}^{-1}$ pada katak bercakar afrika. Hsu et al. (2011) melaporkan bahwa hidrolisis produk sampingan dari otot tuna menunjukkan adanya aktivitas antiproliferasi yaitu dua peptida, LPHVLTPEAGAT dan PTAEGVYMT. Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2009) melaporkan bahwa peptida antimikroba mirip hepsidin yang diisolasi dari ikan nila menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel karsinoma epitel dan sel fibrosarkoma manusia.

Pengembangan peptida anti-kanker sangat diperlukan untuk memperoleh obat anti-kanker dengan efek yang minim bagi penderita karena saat ini belum terdapat obat anti-kanker yang efektif tanpa menimbulkan efek samping. Proses perolehan peptida anti-kanker dapat menggunakan pendekatan kimia komputasi (*in-silico*), sebelum melakukan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Kajian *in silico* dilakukan untuk memudahkan mempelajari secara maksimal interaksi molekul dengan reseptor, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas dari suatu penemuan bahan obat baru (Nursamsiar *et al.*, 2016). Interaksi antara senyawa bioaktif dan protein target dapat diprediksi melalui metode komputasi sehingga mekanisme kerja dari peptida anti-kanker dapat dipahami dan diperoleh gambarannya yang selanjutnya dapat dikembangkan menjadi obat anti-kanker. Jika tersedia model dari target obat melalui teknik komputasi maka pengembangan obat anti-kanker dapat

dirancang dengan bantuan komputer (*Computer-Aided Drug Design*) yang berbasiskan struktur (*Structure Based Drug Design*) untuk mensimulasi penambatan (*docking*) senyawa uji ke dalam struktur protein target dengan berbagai posisi, konformasi dan orientasi. Salah satu program simulasi *docking* yang umum digunakan adalah AutoDock (Kusuma, 2019). Selain itu banyak simulasi *docking* dilakukan melalui web server *docking*. *Docking molecular* dapat dilakukan antara peptida anti-kanker sebagai ligan dengan reseptor protein yang berperan pada regulasi sel kanker.

Identifikasi peptida baru penghambat aktivitas sel kanker dari myosin ikan gabus (*Channa striata*) dapat dilakukan melalui pendekatan *in silico*. Pendekatan *in silico* dilakukan untuk mempelajari interaksi molekul dengan reseptor, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas dari suatu penemuan bahan obat baru (Nursamsiar et al., 2016). Metode yang digunakan pada pendekatan *in silico* yang dilakukan adalah dengan virtual screening dan molecular docking. Virtual screening merupakan metode yang dipakai untuk menemukan kandidat struktur desain obat dengan menyeleksi peptida secara komputasi (Juliana et al., 2016). Molecular docking berguna dalam membantu untuk mempelajari ligan dan interaksi reseptor. Peptida antikanker berperan sebagai ligan dengan reseptor proteinnya adalah protein yang berperan pada regulasi sel kanker. Metode ini berperan dalam menjelaskan interaksi dengan afinitas terbaik dari

peptida bioaktif, sehingga didapatkan peptida acuan sebagai kandidat antikanker alami. Kelebihan dari pendekatan secara *in silico* yaitu dapat menekan biaya penelitian serta mampu mencari senyawa yang kemungkinan besar berpotensi sebagai obat dengan waktu yang relatif singkat (Hamzah et al., 2015)

Kandidat obat antikanker dari peptida aktif myosin ikan gabus (*Channa striata*) yang memiliki aktivitas antikanker perlu dicari sehingga dapat menjadi alternatif obat antikanker. Kajian ini juga diharapkan dapat menjadi acuan untuk kajian *in vitro* dan *in vivo* lanjutan dalam rangka pengembangan obat antikanker.

BAB II PEPTIDA AKTIF IKAN GABUS

2.1 Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ikan gabus (*Channa striata*) dikelompokkan ke dalam ordo Pleuronectiformes dan famili *Channidae* (Kottelat, *et al.*, 1993). Ciri-ciri ikan gabus memiliki sisik sikloid dan stenoid yang menutupi seluruh bagian tubuh dan kepala serta dikenal sebagai ikan berkepala ular (*snakehead*) karena bentuk badannya hampir bundar di bagian depan dan pipih tegak ke arah belakang. Ikan gabus termasuk dalam golongan ikan yang memiliki sirip mengkilat/bersinar (*Actinopterygii*), menyerupai jenis ikan *perch* (*perciformes*) dan berkepala ular (*channidae*). Taksonomi ikan gabus menurut Kottelat *et al* (1993) dan Courtenay & Williams (2004) sebagai berikut:

Domain	: Eukaryota
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Grade	: Teleostomi
Kelas	: Actinopterygii
Sub kelas	: Neopterygii
Divisi	: Teleostei
Super ordo	: Acanthopterygii
Seri	: Percomorpha
Ordo	: Perciformes
Sub ordo	: Channoidei

Family : Channidae
Sub family : Channiae
Genus : *Channa*
Spesies : *Channa striata*

Ikan gabus memiliki karakteristik bagian bawah kepala tanpa sisik dengan ukuran mulut besar, bibir bawah tanpa cuping, rahang lebih rendah dengan 4-7 gigi taring di belakang gigi villiform yang melebar menjadi 6 baris rahang *symphysis* gigi *villiform* pada bagian prevomer dan palatines. Morfologi ikan gabus dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Ikan Gabus (*Channa striata*) (Asfar et al., 2014)

Letak mata ikan gabus berada di bagian depan kepala dengan sirip dada kira-kira setengah panjang kepala. Mulut ikan gabus besar dengan gigi-gigi besar dan tajam serta terdapat gigi kecil di langit-langit mulut (Courtenay et al., 2004).

Selain menjadi bahan pangan, ikan gabus telah digunakan sebagai bagian perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian karena kandungan nutrisinya yang baik untuk kesehatan. Kandungan nutrisi berupa protein seperti albumin dan asam amino esensial, lemak khususnya asam lemak esensial, mineral dan beberapa vitamin yang sangat baik untuk kesehatan (Asfar *et al.*, 2014). Menurut Hue *et al* (2017) manfaat biomedik menguntungkan dari ikan gabus antara lain sebagai antiradang, antijasad renik, antinyeri nosisepsi (*nociception*) dan sifat antikanker.

Habitat ikan gabus berada di sungai, rawa, telaga, kanal, danau dan lahan persawahan (Hossain *et al.*, 2008). Pada kondisi air kotor dan kekeringan ikan gabus masih dapat bertahan karena memiliki alat pernafasan yang disebut *labyrinth*. Persebaran ikan gabus terdapat di seluruh Indonesia, terutama di Sumatera, Jawa, dan Kalimantan. Daerah sebaran ikan gabus di dunia meliputi India, Myanmar, Banglades, Laos, Vietnam, Thailand, Kamboja, dan Malaysia (Courtenay *et al.*, 2004).

2.2 Peptida aktif

Peptida didefinisikan sebagai senyawa alami yang tersusun dari beberapa monomer asam amino yang tergabung dan saling berikatan melalui ikatan peptida atau amida. Beberapa peptida secara biologi aktif dan berguna untuk meningkatkan status kesehatan manusia dan hewan yang biasa disebut sebagai peptida bioaktif. Meskipun

beberapa peptida bebas sudah tersedia secara alamiah, kebanyakan peptida bioaktif masih terikat dalam protein asal dan dilepaskan melalui proses enzimatik atau hidrolisis (Sanchez & Vasquez, 2017).

Komposisi dan urutan asam amino menentukan aktivitas peptida setelah dilepaskan dari prekursor protein di mana mereka dienkripsi. Proses alami di dalam tubuh dimodulasi oleh interaksi urutan asam amino tertentu yang merupakan bagian dari protein. Protein dari tumbuhan dan hewan merupakan sumber potensial dari berbagai macam peptida bioaktif yang dienkripsi dalam strukturnya (Castilla *et al.*, 2012).

Peptida dikenal sebagai bahan yang selektif dan efektif sekaligus relatif lebih aman dan dapat ditoleransi oleh tubuh karena berasal dari protein sehingga tidak dianggap sebagai benda asing sebagaimana obat kimia (Fosgerau & Hoffmann, 2015). Selain itu, peptida dapat dimetabolisme lebih cepat daripada senyawa organik sehingga dapat mengurangi risiko kontaminasi residu pada produk hewan seperti susu, telur dan daging. Pada hewan yang diberikan pengobatan kimia lebih berisiko meninggalkan residu pada produknya yang disebabkan oleh senyawa obat yang sulit dimetabolisme atau didegradasi oleh tubuh. Saat ini, kemajuan teknologi dan metode analisis yang ada memfasilitasi penemuan dan identifikasi peptida baru yang berpotensi untuk pengobatan. Teknologi dan metode tersebut memungkinkan modifikasi peptida yang telah ada secara

alamiah atau membuat varian peptida yang sepenuhnya tiruan atau sintesis dengan aktivitas yang dapat diatur sesuai dengan yang diinginkan (Kusumaningtyas, 2018).

Selain aplikasi untuk meningkatkan kesehatan hewan, peptida juga digunakan untuk memperbaiki performans hewan seperti meningkatkan bobot badan dan meningkatkan kerja enzim pencernaan. Selain sebagai obat, peptida bioaktif mempunyai fungsi lain yaitu merangsang sistem imunitas dan penyembuhan luka (Fosgerau & Hoffmann, 2015). Beberapa peptida sintesis atau yang telah mengalami modifikasi menunjukkan aktivitas yang jauh lebih tinggi daripada peptida dalam bentuk alamiahnya. Sebagai contoh, busserelin merupakan modifikasi hormon peptida yang mempunyai aktivitas jauh lebih tinggi daripada hormon alamiahnya (Mergler, 2016).

2.3 Peptida Aktif Anti-kanker

Peptida anti-kanker (ACP) sebagai peptida kecil yang mengandung urutan asam amino, bersifat selektif dan beracun bagi sel kanker (Tyagi *et al.*, 2015). Peptida aktif diklasifikasikan menjadi tiga jenis tergantung pada kerjanya, antara lain:

1. Peptida yang ditargetkan secara molekuler, yang secara langsung bekerja pada sel kanker melalui sitotoksik, anti-proliferatif dan aktivitas apoptosis
2. Peptida '*guiding missile*' atau peptida pengikat merupakan peptida pengikat obat yang digunakan untuk mengangkut obat ke target sel kanker

3. Peptida perangsang sel yang secara tidak langsung mempengaruhi sel perangsang lain untuk membunuh sel kanker, seperti melalui aktivitas imunomodulator dan hormon reseptor (Bohmova *et al.*, 2018).

Peptida yang ditargetkan secara molekuler yang spesifik untuk target sel kanker dapat menembus, mengikat kemudian menghambat atau membunuh sel kanker yang berada dalam tahap penting karsinogenesis atau proliferasi (Asao *et al.*, 2019). Peptida sel target dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu:

1. Peptida hanya melawan sel kanker dan tidak melawan sel sehat (Zhang *et al.*, 2019)
2. Peptida melawan kanker dan sel sehat (Jiang *et al.*, 2014). Banyak peptida memiliki selektivitas untuk sel kanker tetapi tidak sel sehat seperti peptida yang berasal dari defensin diantaranya laktoferrisin B, cecropin, magainin-2 dan chrysophsin-1 (Roudi *et al.*, 2017).

Mayoritas ACP menggunakan *database* CancerPPD untuk memprediksi struktur peptida dan mengidentifikasi ACP terbaik untuk studi lebih lanjut (Tyagi *et al.*, 2015). Selain itu, ACP diidentifikasi melalui metode komputasi yang mempertimbangkan komposisi asam amino, profil biner dan metode berbasis urutan (Hajisharifi *et al.*, 2014). Desain ACP membranolitik dibuat secara otomatis berdasarkan peptida kationik α -heliks untuk melawan sel kanker (Grisoni *et al.*, 2018). Molekul anionik dalam sel-sel kanker yang bermuatan negatif berbeda dari membran sel

mamalia normal yang muatannya netral (Schweizer, 2009). Kandungan kolesterol tinggi dalam sel sehat dapat menghalangi masuknya peptida kationik, hal tersebut menyebabkan sel sehat memiliki lebih sedikit cairan dibandingkan dengan sel kanker (Sok *et al.*, 1999). Selanjutnya peptida dapat meresap ke dalam sel kemudian menyebabkan pembengkakan mitokondria dengan pelepasan sitokrom c, diikuti oleh apoptosis. Misalnya, Mastoparan I, peptida dengan struktur α -heliks, dapat bekerja pada muatan negatif dipermukaan sel kanker prostat dan hati yang menyebabkan sel cedera, pembengkakan sel, pecahnya sel dan kemudian nekrosis (Zhang *et al.*, 2010).

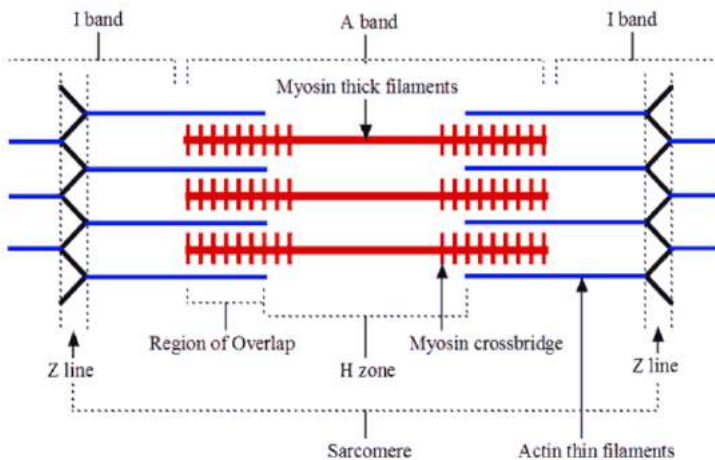
2.4 Protein Myosin sumber peptide aktif ikan Gabus

Myosin merupakan senyawa/kompleks protein yang berikatan dengan aktin. Jenis miosin yang terdapat di otot adalah dalam bentuk *myosin* II dengan dua kepala berbentuk globular serta ekor yang panjang dan memiliki aktivitas ATPase. Molekul *myosin* I memiliki sebuah kepala dan sebuah ekor yang panjangnya bervariasi. Bersama aktin, *myosin* I sering berikatan dengan membran sel (Ganong, 1999).

Filamen *myosin* terdiri dari 200 molekul *myosin* dengan berat molekul 1480.000. Molekul miosin terdiri dari 6 (enam) rantai polipeptida yang terdiri dari 2 rantai berat (*heavy chains*) dan 4 rantai ringan (*light chains*). Rantai-rantai tipis dan bagian N terminal rantai tebal bergabung

membentuk kepala globular (*myosin head*). Pada kepala globular ini terdapat tempat-tempat yang dapat berikatan dengan aktin (*aktin binding site*) dan bagian-bagian yang bersifat katalik yang dapat menghidrolisis ATP. Molekul *myosin* tersusun simetris di kedua sisi tengah sarkomer dan susunan inilah yang membentuk gambaran daerah terang dipseudo-H. Adanya garis M disebabkan oleh adanya tonjolan (*bulge*) di tengah filament tebal (Guyton & Hall, 1995).

Di tempat tersebut ditemukan penghubung melintang yang tipis dan mengikat menjaga keteraturan susunan filament tebal. Terdapat ratusan molekul *myosin* dalam segmen tebal. Filamen tipis terdiri dari dua rantai unit globular yang membentuk *double heliks* yang panjang (Ganong, 1999). Struktur filamen *myosin* dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Struktur Filamen Myosin (Brooks & Fahey, 1985)

BAB III INSTRUMEN SKRINING VIRTUAL PEPTIDA AKTIF

3.1 UniprotKB

Virtual screening merupakan salah satu metode yang terdapat dalam desain obat berbantuan komputer yang berperan dalam penemuan senyawa baru (Kumalo et al., 2015). Desain obat berbantuan komputer terdiri atas desain obat berbasis struktur dan ligan (Arba, 2019). Dengan metode virtual screening proses pengembangan dan sintesis obat menjadi lebih cepat, efisien, dan terarah (Kusuma & Hadi, 2019). Proses virtual screening obat dapat memanfaatkan database yang berhubungan dengan obat tersebut. Database dapat berupa senyawa kecil atau suatu peptida aktif tertentu sedangkan tools atau alat untuk virtual screening sangat banyak tersedia secara online dalam bentuk web server.

UniProtKB diproduksi oleh UniProt Consortium, kolaborasi antara European Bioinformatics Institute (EBI), Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) dan Protein Information Resource (PIR) yang dapat diakses melalui *website* <https://www.uniprot.org/>. Uniprot digunakan untuk mengetahui berbagai informasi fungsional protein dengan penjelasan yang akurat. Data yang diperoleh berupa nama protein dan taksonominya, gen, organisme, pengenalan taksonomi (*taxonomic identifier*), garis keturunan taksonomi, lokasi subseluler, interaksi protein-protein,

keluarga dan domain, urutan, protein serupa dan referensi silang (*cross-references*) seperti sekuen *databases*, struktur 3D *databases*, *family* dan domain *databases* (Uniprot, <https://www.uniprot.org/>).

UniProtKB berisi catatan urutan protein beranotasi manual dan non-redundan berkualitas tinggi. Anotasi manual terdiri dari analisis, perbandingan, dan penggabungan semua urutan yang tersedia untuk protein tertentu, serta tinjauan kritis terhadap data eksperimental dan prediksi terkait. Kurator UniProt mengekstrak informasi biologis dari literatur dan melakukan berbagai analisis komputasi (Uniprot, <https://www.uniprot.org/>).

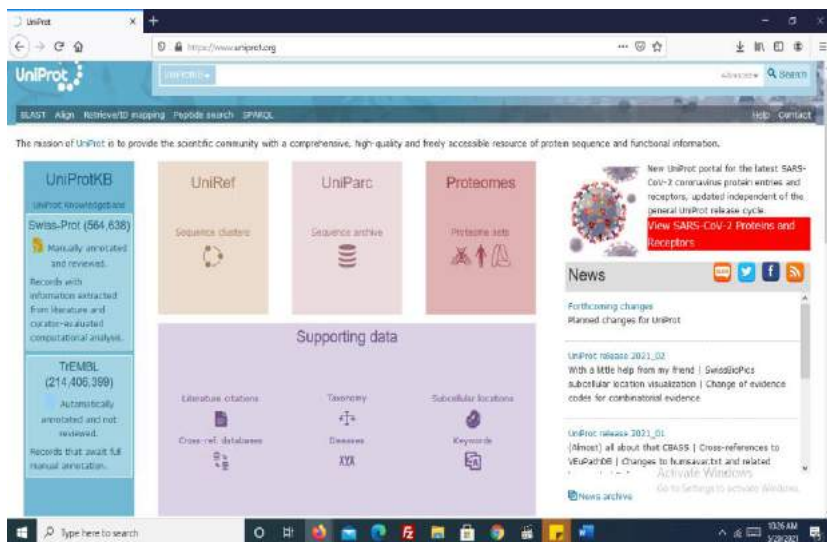
UniProtKB bertujuan untuk memberikan semua informasi relevan yang diketahui tentang protein tertentu. Ini menjelaskan, dalam satu catatan, produk protein berbeda yang diturunkan dari gen tertentu dari spesies tertentu, termasuk setiap protein yang diturunkan dengan *splicing* alternatif, polimorfisme atau modifikasi pasca translasi. Keluarga dan kelompok protein ditinjau secara teratur untuk mengikuti temuan ilmiah terkini (Uniprot, <https://www.uniprot.org/>).

Pemilihan Sekuen Protein dari web server UniProt KB dapat dilakukan dengan mengakses menggunakan software mozilla firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Informasi tentang protein dilakukan dengan mengisi kolom searching dengan nama protein, nama organisme atau nama penyakit. Sebagai contoh,

misalnya protein myosin diketik pada kolom pencarian dan tekan search, maka akan muncul di layar semua informasi terkait dengan protein myosin. Seleksi organisme dapat dilakukan dengan menegetik atau memilih nama organisme pada kolom seleksi oragnisme. Sebagai contoh pada other organisms diketik "Channa striata" dan tekan go, maka semua protein myosin dari ikan gabus akan nampak di layar. Sekuen protein myosin dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dapat dipilih dengan mengklik. Sekuen dengan format FASTA dapat dimunculkan dengan pilihan format FASTA. Sekuen masing-masing dapat disimpan dalam format FASTA di notepad. Langkah-langkah pemilihan sekuen protein sebagai berikut:

1. Web server UniProt KB (<https://www.uniprot.org/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome.
2. Tulisan "Myosin" diketik pada kolom search dan ditekan enter, akan muncul semua sekuen myosin dari semua organisme di layar.
3. Tulisan "Channa striata" diketik pada kolom organism dan ditekan go, maka akan terseleksi khusus protein myosin dari Channa striata.
4. Sekuen protein myosin Channa striata dipilih dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 satu persatu.
5. Masing-masing sekuen protein myosin disimpan dalam format FASTA di notepad
6. Sekuen protein myosin siap digunakan untuk proses selanjutnya.

Tampilan web server UniProt KB (<https://www.uniprot.org/>) seperti pada Gambar 3.



Gambar 3. Tampilan web server database Uniprot

3.2 Peptida Cutter

Peptida cutter Expert Protein Analysis System (ExPasy) adalah portal sumber daya bioinformatika yang dikembangkan oleh *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) dan dapat diakses melalui *website* https://web.expasy.org/peptida_cutter/. *Peptida cutter* digunakan untuk mencari urutan protein dari *database* SWISS-PROT dan/atau TrEMBL atau urutan protein yang dimasukkan untuk situs pembelahan enzim. Protein sekuen yang diperoleh dari UniprotKB dimasukkan pada

kolom yang tersedia seperti contoh ALBU_HUMAN kemudian dilakukan pemilihan enzim dan bahan kimia yang ingin digunakan. Enzim dan bahan kimia dapat dipilih satu, beberapa atau semua dari daftar yang tertera (Peptida Cutter, https://web.expasy.org/peptida_cutter/).

Berbagai bentuk *output* tersedia pada tabel situs pembelahan baik dikelompokkan menurut nama enzim atau secara berurutan sesuai dengan jumlah asam amino. Opsi ketiga untuk output adalah peta situs pembelahan. Urutan dan situs pembelahan yang dipetakan ke dalamnya dikelompokkan dalam blok yang ukurannya dapat dipilih oleh pengguna untuk memberikan bentuk cetak yang nyaman (Peptida Cutter, https://web.expasy.org/peptida_cutter/).

Peptida cutter melakukan destruksi menggunakan satu atau banyak enzim dan memberikan hasil yang terperinci termasuk posisi lokasi pembelahan, urutan peptida, panjang dan massa. Pada tampilan hasil tersedia opsi yang berbeda, dimana dua opsi pertama menunjukkan daftar potongan yang terdeteksi. Daftar pertama disusun menurut nama enzim, sedangkan daftar ke dua menampilkan secara berurutan semua situs pembelahan dalam urutan dan masing-masing enzim pembelahan dari N- ke C-terminal (Peptida Cutter, https://web.expasy.org/peptida_cutter/).

Pemotongan sekuen protein dengan web server Peptida Cutter (https://web.expasy.org/peptida_cutter/) dapat dilakukan dengan mengaksesnya menggunakan

software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Sekuen protein dalam format FASTA dari Uniprot dari proses sebelumnya masing-masing disalin dan disubmit pada kolom yang tersedia. Pilihan enzim untuk menghidrolisis dilakukan dengan mengklik alternatif enzim hidrolisis yang ada, misalnya dipilih enzim pencernaan chymotrypsin, pepsin (pH 1.3), pepsin (pH>2) dan trypsin. Setelah proses pilihan enzim hidrolisis maka ditekan perform untuk melihat hasil hidrolisis. Waktu yang diperlukan untuk proses hidrolisis sangat singkat dan cepat, hanya dalam waktu beberapa menit. Informasi umum yang diperoleh dari PeptidaCutter antara lain berupa jenis enzim pemotong, posisi pemotongan, sekuen peptida hasil pemotongan, jumlah asam amino dan berat molekul peptida. Hasil dari pemotongan sekuen protein tersebut kemudian disimpan dalam file Microsoft excel untuk diolah lebih lanjut. Langkah-langkah cara kerja pemotongan protein dengan peptida cutter sebagai berikut:

1. Web server Peptida Cutter (https://web.expasy.org/peptida_cutter/) diakses menggunakan mozilla firefox atau google chrome.
2. Sekuen protein myosin yang telah didapat dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA masing-masing dimasukkan pada kolom analisis yang tersedia.
3. Chymotrypsin, pepsin (pH 1.3), pepsin (pH>2) dan trypsin dipilih dan tekan perform

4. Hasil hidrolisis berupa asam amino dan peptida akan nampak pada layar dan dicopi serta disimpan dalam Microsoft excel.
5. Analisis hasil hidrolisis dilakukan terhadap peptida yang didapatkan.

Tampilan webserver PeptidaCutter seperti pada **Gambar 4**.



Gambar 4. Tampilan web server PeptidaCutter

3.3 Biopep-UWM

Biopep-UWM merupakan *database* yang dikembangkan oleh University of Warmia dan Mazury di Polandia. Biopep-UWM merupakan database peptida bioaktif yang dapat diakses melalui *website* <http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php/en/biopep>. Pada web tersebut diperoleh berbagai analisis seperti *database* peptida bioaktif, prediksi bioaktivitas, imunologi

protein dan peptida, data *mining* literatur, *miscellaneous*, motif, sifat fisika-kimia, prediksi modifikasi pasca-translasi, program yang mendukung desain peptida, sumber protein, proteolisis, alat proteomik, perataan urutan (*sequence alignments*) dan prediksi dan visualisasi struktur.

Biopep-UWM terdiri dari beberapa bagian dasar sebagai berikut:

1. *Database* urutan (protein, peptida bioaktif, protein *allergen* dengan epitope dan sensorik peptida termasuk residu asam amino tunggal)
2. Alat untuk evaluasi protein sebagai prekursor peptida bioaktif termasuk proses desain proteolitik.

Semua urutan yang dikumpulkan di *database* Biopep-UWM disisipkan menggunakan kode huruf tunggal. Simbol "~" yang ditetapkan ke beberapa urutan peptida merupakan grup amida C-terminal. Peptida tersebut muncul di Biopep-UWM dua kali, sebagai prekursor dengan residu *Gly* di C-ujung dan sebagai peptida matang. Sistem tersebut memungkinkan untuk menemukan peptida dalam prekursor protein (kasus pertama) atau untuk mengidentifikasinya dengan spektrometri massa (kasus kedua). Semua urutan yang tersedia di Biopep memiliki sumber literatur. Nilai protein sebagai prekursor dari peptida bioaktif dapat diperkirakan dengan mengikuti kriteria:

1. Profil potensi aktivitas biologis dari protein;
2. Frekuensi terjadinya bioaktif fragmen di protein (A);

3. Potensi aktivitas biologis dari protein (B).

(Minkiewicz, 2019).

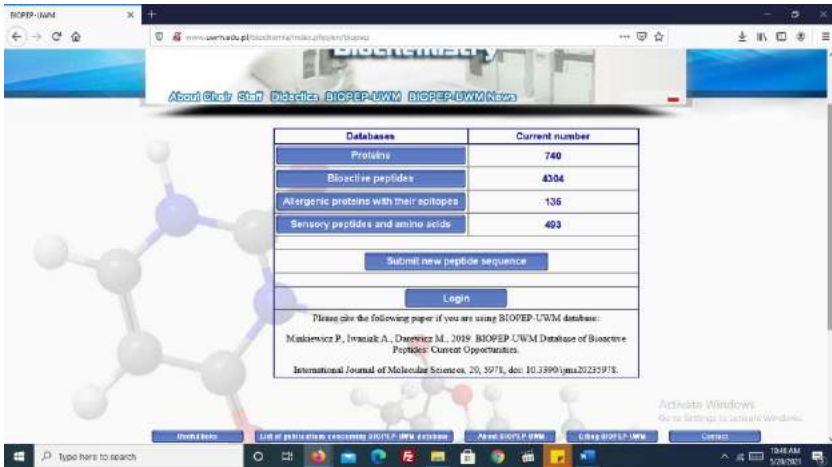
Biopep juga memberikan informasi jenis enzim yang dapat melepaskan peptida bioaktif. Simulasi proteolisis didasarkan pada pengenalan dan urutan pemotongan. Simulasi pertama didefinisikan sebagai fragmen protein yang dikenali oleh enzim dan yang kedua sebagai residu asam amino spesifik yang dihidrolisis oleh enzim. Hal ini dimungkinkan untuk memprediksi produk bioaktif dari hidrolisis protein *in silico* dengan memilih dari satu sampai tiga endopeptidase dengan spesifisitas yang diketahui. Pengguna dapat mengevaluasi urutan protein yang tidak tersedia dalam *database* Biopep-UWM jika terdapat keterangan “...*for your sequence*” dengan menyalinnya dari sumber lain dan menempelkannya ke Biopep-UWM (Minkiewicz, 2019).

Web server Biopep-UWM (<http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php/en/biopep>) diakses menggunakan software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Pilihan pada *useful links* pada bagian kiri akan didapatkan banyak link yang menyimpan database peptida. Pilih *bioactivity prediction* untuk mengetahui beberapa web server lain tentang peptida dan salah satunya adalah link antikanker, yaitu link pada AntiCp. Setelah masuk pada link Anticp pilih virtual sceening kemudian diisikan atau di submit peptida hasil dari hidrolisis pada PeptidaCutter pada kolom yang

disediakan. Pilihan sifat fisikokimia dan *run analysis* untuk mengetahui apakah peptida yang diisikan bersifat antikanker (antiCp) atau bukan. Hasil yang diperoleh berupa data prediksi anti-kanker dan sifat fisikokimia, kemudian hasil tersebut disimpan pada file berupa Microsoft excel. Langkah-langkah cara kerja menggunakan Biopep-UWM sebagai berikut:

1. Web server Biopep-UWM (<http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php/en/biopep>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome
2. Fitur *Useful links* dipilih untuk mencari link yang berhubungan dengan aktivitas peptida antikanker.
3. Bioactivity prediction dipilih untuk melihat web server yang terkait dengan link antikanker (antiCp)
4. Pilihan link AntiCP (<http://crdd.osdd.net/raghava/anticp/index.html>) adalah web server untuk menguji sifat antikanker peptida.
6. Peptida hasil hidrolisis dimasukkan ke kolom yang tersedia untuk mengetahui sifat antikanker.
7. Sifat fisikokimia dipilih dan ditekan *run analysis* akan menghasilkan data peptida antikanker dan peptuda bukan antikanker.

Tampilan web database BIOPEP-UWM seperti pada **Gambar 5** sedangkan hasil analisis dengan web server antiCp seperti pada **Gambar 6**.



Gambar 5. Web web database BIOPEP-UWM



Gambar 6. Tampilan hasil analisis dengan web server AntiCp

3.4 Innovagen AB

Fasilitas Innovagen AB bertempat di IDEON Science Park di dekat Universitas Lund dan di dalam cluster Lembah Medicon. Pada tahun 1992 Innovagen didirikan dan pada tahun 1995 menjadi Innovagen AB dan telah

menyediakan produk dan layanan penelitian pada komunitas ilmiah di bidang biologi molekuler. Fokusnya adalah pada produksi dan pengembangan antibodi, protein rekombinan, dan peptida sintetis. Innovagen AB dapat diakses pada *website* <http://www.innovagen.com/> (Innovagen AB, <http://www.innovagen.com/>).

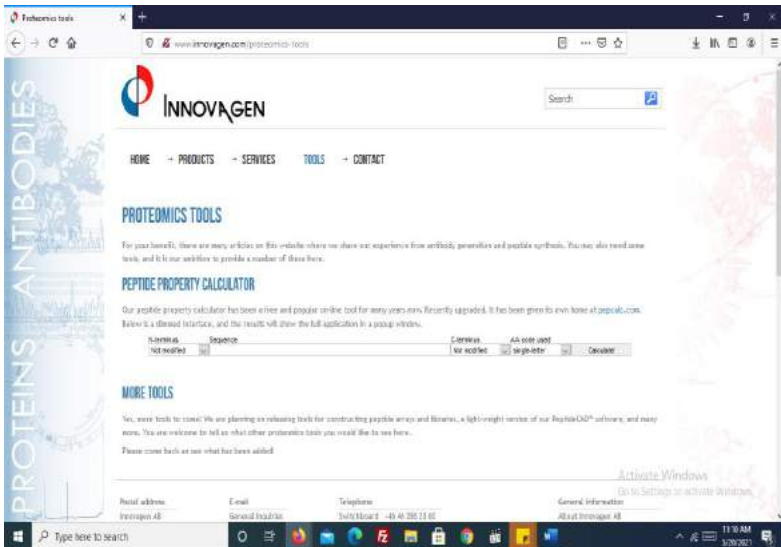
Innovagen AB merupakan *database* yang berisikan pengalaman pembuatan antibodi dan sintesis peptida. Salah satu fiturnya yaitu kalkulator properti peptida yang digunakan untuk memperoleh data jumlah residu, berat molekul, koefisien kepunahan, titik isoelektrik, muatan pada pH 7 dan perkiraan kelarutan. Innovagen AB fokus pada pengembangan, modifikasi dan produksi antibodi khusus, serta antigennya, peptida sintetis dan protein rekombinan. Innovagen AB lebih dari dua dekade pengalaman dalam memberikan produk dan layanan di bidang biologi molekuler, memiliki kotak peralatan lengkap untuk mengambil proyek dari ide hingga antibodi jadi dan seterusnya (Innovagen AB, <http://www.innovagen.com/>).

Web server Innovagen AB (<http://www.innovagen.com/>) dapat diakses menggunakan software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Pilihan *tools* kemudian dengan mensubmit sekuen pada peptida property calculator dan dengan mengklik calculate akan didapatkan data sifat peptida. Informasi yang diperoleh berupa data

jumlah residu, berat molekul, koefisien kepunahan, titik isoelektrik, muatan pada pH 7 dan perkiraan kelarutan. Hasil tersebut kemudian dapat disimpan pada file Microsoft excel. Langkah-langkah cara kerja Innovagen AB sebagai berikut:

1. Web server Innovagen AB (<http://www.innovagen.com/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome
2. Fitur *Tools* dipilih untuk menampilkan kolom agar dapat mensubmit sekuan peptida.
3. Peptida hasil pemotongan dimasukkan ke kolom peptida *property calculator* dan ditekan *calculate*.
4. Hasil analisis berupa data tentang sifat fisika kimia peptida yang disubmit

Tampilan web server Innovagen AB seperti pada **Gambar 7.**



Gambar 7. Tampilan web server Innovagen

3.5 ToxinPred

ToxinPred adalah metode *in silico*, yang dikembangkan untuk memprediksi dan merancang peptida bersifat *toxin* atau *non-toxin*. ToxinPred dikembangkan oleh Raghava's Group pada *Department of Computational Biology, Indraprastha Institute of Information Technology, New Delhi, India* dan dapat diakses pada *website*

<https://webs.iitd.edu.in/raghava/toxinpred/index.html>. Pada database ToxinPred terdapat 1805 jenis peptida beracun (≤ 35 residu). Salah satu fitur utama server adalah menghitung berbagai sifat fisikokimia. Analog peptida dapat ditampilkan dalam urutan penyortiran berdasarkan properti yang diinginkan (Gupta, *et al.*, 2013).

Fitur utama ToxinPred terdiri atas:

- *Designing Peptida* merupakan alat untuk memprediksi toksisitas peptida serta memberikan opsi untuk mengidentifikasi mutasi pada peptida untuk meningkatkan atau menurunkan toksisitas peptida.
- *Batch Submission* merupakan alat untuk memprediksi peptida yang sangat beracun atau tidak beracun dalam jumlah besar serta dapat memprediksi sifat fisika-kimia seperti hidrofobisitas, pengisian pI, dan lain-lain.
- *Protein Scanning* merupakan alat untuk mengidentifikasi daerah yang sangat beracun

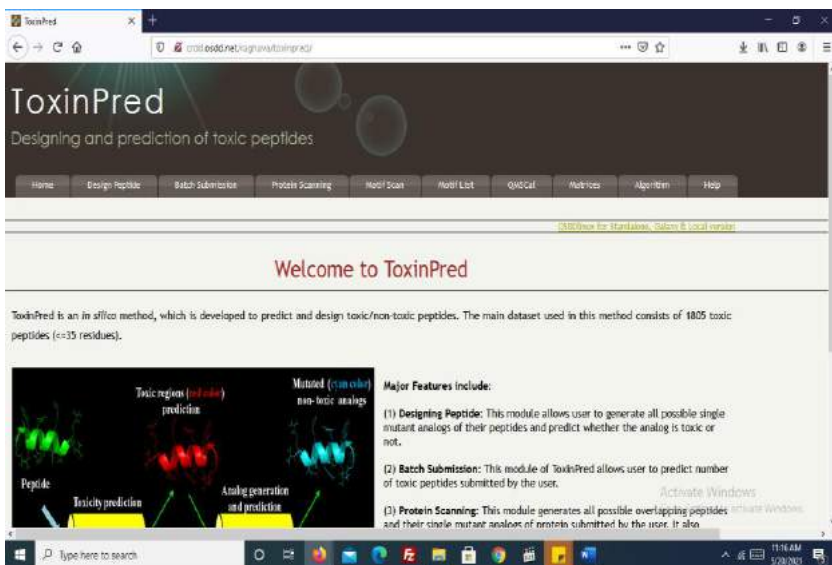
yang diberi urutan protein. Alat ini memprediksikan daerah dalam protein yang memiliki sifat toksisitas untuk selanjutnya dihilangkan atau diubah. Sebaliknya, urutan protein dapat dicari untuk menemukan peptida toxic yang baru bersama dengan sifat fisika-kimia penting seperti hidrofobisitas, pengisian pI, dan lain-lain.

- *QMS Calculator* memungkinkan pengguna mengubah peptida terapeutik dengan mutasi minimum, berdasarkan matriks Kuantitatif, sehingga aktivitasnya mungkin tetap sama tetapi toksisitas berkurang. (Gupta, *et al.*, 2013).

Web server ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>) diakses menggunakan software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Pilihan pada *batch submission* kemudian dapat masukkan sekuen peptida dengan format FASTA. Pilihan sifat fisikokimia kemudian run analysis akan menghasilkan data toksisitas peptida dan sifat fisika kimianya. Hasil yang diperoleh berupa sifat fisikokimia dan prediksi sekuen peptida tersebut toxin atau non-toxin tersebut disimpan pada file Microsoft excel. Langkah-langkah cara kerja ToxinPred sebagai berikut:

1. Web server ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome.
2. Fitur *Batch submission* dipilih untuk mensubmit sekuen peptida.
3. Sekuen peptida dalam format FASTA diisikan pada kolom yang sudah tersedia.
4. Sifat fisikokimia dipilih dan ditekan run analysis.
5. Hasil yang diperoleh adalah data sifat fisika kimia dan sifat toksin dari peptida yang di submit.

Tampilan web server ToxinPred seperti pada **Gambar 8**.



Gambar 8. Tampilan Web Server ToxinPred

3.6 ProtParam

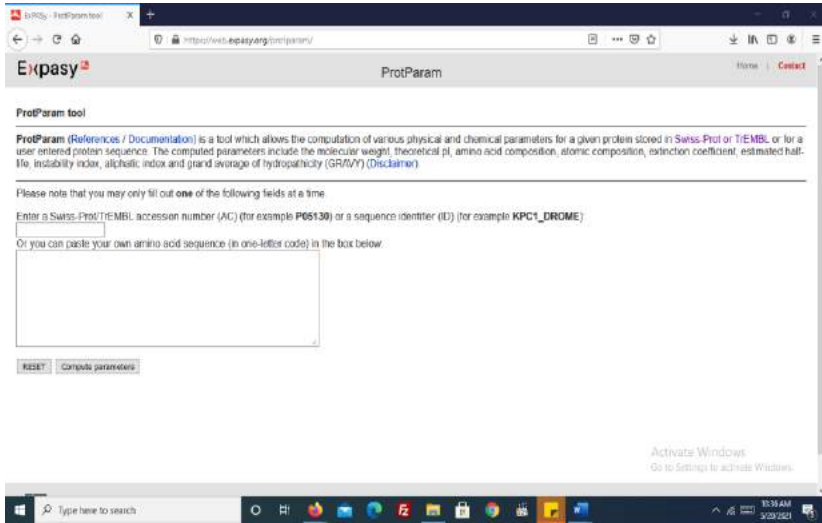
Analisis karakteristik fisiko-kimia pada sekuen protein menggunakan web server ProtParam. ProtParam dari server ExPASy merupakan suatu algoritma untuk mengidentifikasi sifat fisiko-kimia dari sekuen protein (Garg et al., 2016). Sifat fisiko-kimia mencerminkan karakteristik fungsional dan struktural dari protein. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui komposisi asam amino, berat molekul, titik isoelektrik (pI), waktu paruh, instability index (II), aliphatic index, dan GRAVY dari sekuen protein.

Web server ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>) diakses menggunakan *software* Mozilla Firefox pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Sekuen protein dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA masing-masing disalin pada kolom *amino acid sequence* dan tekan *compute parameters*. Hasil yang diperoleh berupa sifat fisikokimia dan disimpan pada file *Microsoft word*. Langkah-langkah cara kerja analisis dengan ProtParam sebagai berikut:

1. *Web server ProtParam tool* (<https://web.expasy.org/protparam/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome
2. Sekuen protein dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 masing-masing disalin pada kolom *acid amino sequence* dan ditekan *compute parameters*
3. Hasil sifat fisiko kimia protein akan nampak di layar

4. Analisis hasil dilakukan untuk setiap parameter sifat fisika kimia.

Tampilan web server ProtParam ditunjukkan pada Gambar 9.



Gambar 9. Tampilan web server Prot Param

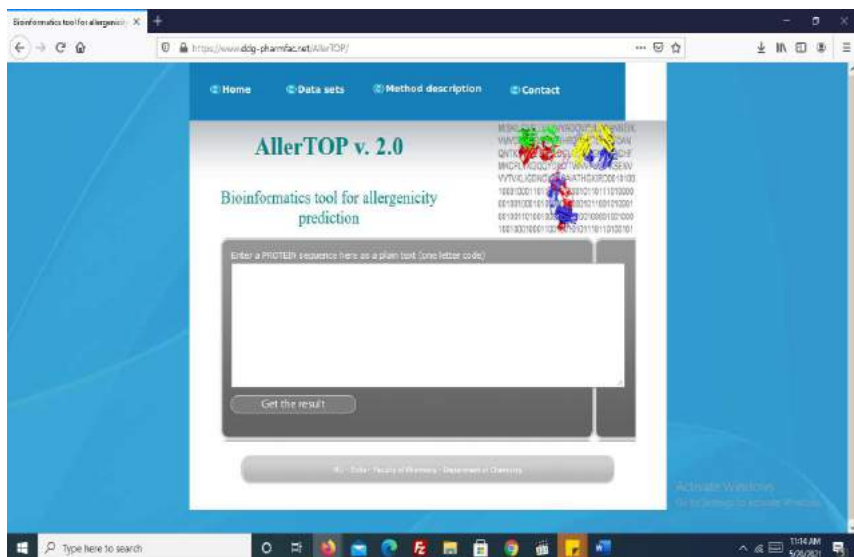
3.7 AllerTOP

AllerTOP merupakan web server yang digunakan untuk prediksi *in silico* alergenisitas berdasarkan sifat fisikokimia proteinnya. AllerTOP dapat diakses secara bebas di website <https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>. AllerTOP juga memprediksi rute paparan yang paling mungkin. AllerTOP memiliki kelebihan dibandingkan server prediksi alergen lainnya yaitu tingkat sensitivitasnya sebesar 94% (Dimitrov et al., 2014).

Web server AllerTOP (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>) diakses menggunakan *software* Mozilla Firefox pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Ketik sekuen peptida yang sudah dipotong pada kolom yang telah tersedia kemudian pilih *get the result*. Informasi yang diperoleh berupa keterangan bahwa sekuen peptida tersebut *allergen* atau *non-allergen* dan terdapat informasi mengenai sekuen protein terdekat. Hasil tersebut kemudian disimpan pada file *Microsoft excel*. Langkah-langkah cara kerja AllerTOP sebagai berikut:

1. Web server AllerTop (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome.
2. Peptida hasil pemotongan dimasukkan ke kolom yang sudah tersedia dan ditekan *get the result*.
3. Hasil pada AllerTop dimasukkan data untuk dianalisis.

Tampilan web server AllerTOP ditunjukkan pada **Gambar 10**.



Gambar 10. Tampilan web server AllerTOP

3.8 SwissADME

ADME adalah fase farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh yang meliputi penyerapan (absorpsi), lalu tersebar ke seluruh jaringan tubuh melalui darah (distribusi), selanjutnya dimetabolisi dalam organ-organ tertentu terutama hati (biotransformasi), lalu sisa atau hasil metabolisme ini dikeluarkan dari tubuh dengan ekskresi (eliminasi). Parameter hasil uji ADME mengacu pada The Rule of Five untuk mengetahui apakah senyawa kandidat obat mampu menembus membran biologis dan mempunyai permeabilitas yang baik atau tidak. The Rule of Five meliputi berat molekul, koefisien partisi ($\log P$),

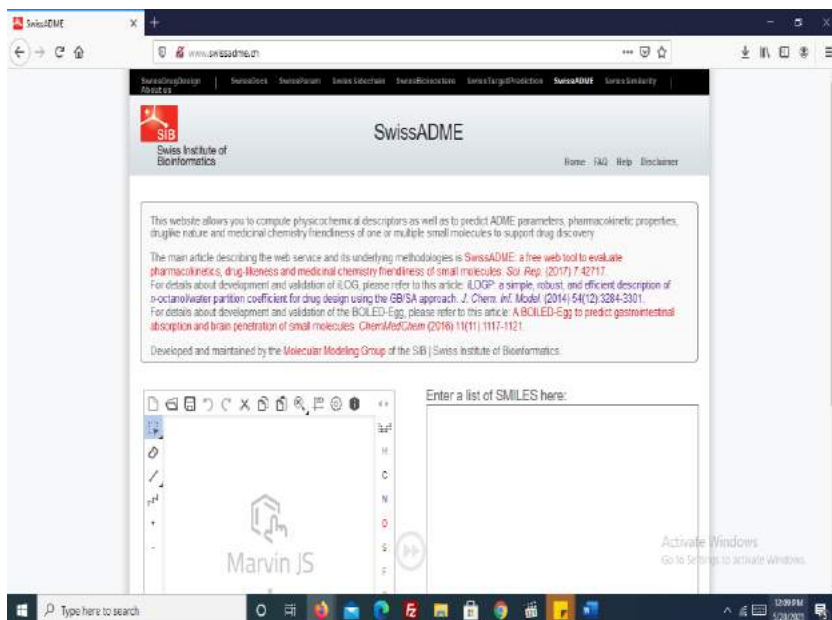
donor hidrogen, dan akseptor hidrogen (Suhadi et al., 2019).

SwissADME merupakan suatu web server yang dapat diakses secara online untuk melihat prediksi ADME (<http://www.swissadme.ch>), selain itu server ini juga dapat digunakan untuk menggambar struktur senyawa. Prediksi ADME ini bertujuan untuk mengurangi kemungkinan kesalahan atau kegagalan pada tahap penemuan atau pengembangan kandidat obat. Metode SwissADME dapat menghitung beberapa senyawa sekaligus tanpa menginput satu persatu struktur dari senyawa yang akan diuji, kemudian hasil yang diperoleh ditunjukkan satu persatu secara rinci pada masing-masing senyawa kandidat (Aristyani et al., 2018).

Web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) diakses menggunakan *software* Mozilla Firefox pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Masukkan rumus SMILES kemudian tekan *run*. Hasil yang diperoleh berupa sifat fisikokimia, lipofilisitas, kelaruan air, farmakokinetik, keserupaan obat dan kimia obat (*medicinal chemistry*). Langkah-langkah analisis menggunakan SwissADME sebagai berikut:

1. *Web server* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) diakses dengan mozilla firefox atau google chrome
2. Rumus SMILES dari peptida dimasukkan pada kolom yang tersedia dan ditekan *run*
3. Hasil yang nampak pada layar berupa sifat toksisitas peptida dianalisis

Tampilan web server SwissADME seperti pada **Gambar 11**.



Gambar 11. Tampilan web server SwissADME

BAB IV MOLEKULAR DOCKING

PEPTIDA AKTIF ANTIKANKER

4.1 Protein Penyebab Kanker

Kanker adalah salah satu penyebab kematian terbanyak pada manusia. Pada tahun 2015, kanker menempati urutan kedua (8,8 juta atau 22%) penyebab kematian akibat penyakit tidak menular terbanyak pada populasi global (WHO, 2017). Tingginya kasus kanker baru dan angka kematian akibat kanker dapat disebabkan oleh faktor resiko perilaku dan pola makan. Faktor-faktor tersebut adalah indeks massa tubuh yang tinggi, kurangnya konsumsi sayur dan buah, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan (Pusdatin, 2015).

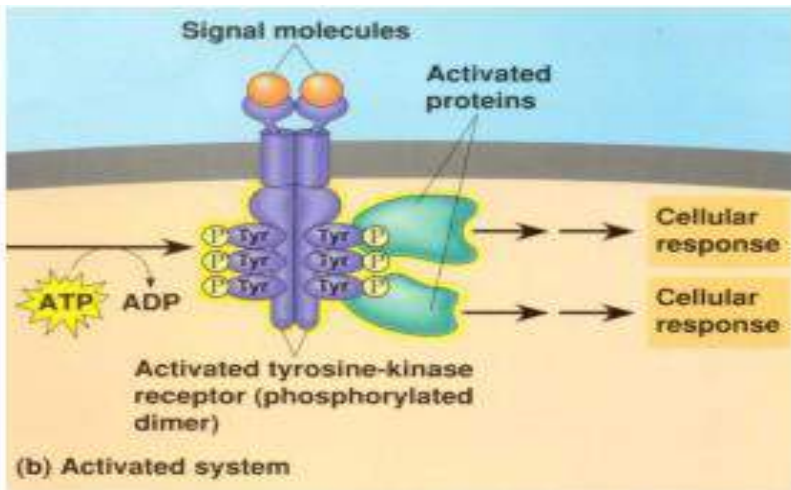
Kanker merujuk pada sejumlah kondisi dimana sel tubuh mulai tumbuh secara abnormal dan tidak terkontrol. Pertumbuhan secara cepat dari kanker ini disebut tumor ganas. Sel ini juga dapat menginvasi dan menghancurkan jaringan sehat, termasuk organ-organ. Terkadang kanker dimulai dari satu bagian tubuh lalu akan menyebar ke bagian lain, proses ini disebut metastasis (Alam *et al*, 2013).

Metastasi merupakan hasil akhir dari proses perubahan sel kanker dimana sel kanker tersebar dan terjadi interaksi yang beragam antara sel tersebut dengan lingkungan mikro. Sel-sel kanker tersebut akan memasuki dan berkembang di jaringan baru sehingga menyebabkan

disfungsi organ bahkan kematian (Chiang & Massague, 2008). Selain itu metastasis secara mekanis didefinisikan sebagai migrasi dari tumor utama yang dibarengi dengan intravasasi, bertahan hidup, ekstrasvasasi sistem sirkulasi, dan kolonisasi secara cepat di area jaringan lain atau akibat ketidakstabilan dari sel tumor mengakibatkan sel tersebut memiliki sifat untuk menyebar ke jaringan lain (Marino *et al*, 2013).

Tirosin kinase merupakan mediator transduksi sinyal pada proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, metabolisme, dan kematian sel. Tirosin kinase adalah enzim yang secara selektif memfosforilasi residu tirosin dalam substrat yang berbeda dan mengkatalisis fosforilasi residu tirosin terpilih dalam protein target menggunakan ATP. Reseptor tirosin kinase (RTK) merupakan reseptor yang bertanggung jawab pada berbagai respon seluler yang terkait dengan pertumbuhan dan perkembangan sel. Reseptor tirosin kinase diaktivasi oleh ligan berupa molekul ekstraseluler seperti EGF, PDGF dan sebagainya. Ikatan ligan yang mengikat pada domain ekstraseluler akan mestabilkan dimerisasi reseptor dan mengakibatkan aktivasi protein tirosin kinase (Paul & Mukhopadhyay, 2004).

Reseptor tirosin kinase bekerja dengan mengikat ligan pada dua reseptor yang membentuk dimer aktif. Dimer aktif atau tirosin kinase berfungsi melekatkan gugus fosfat pada residu tirosin tertentu dari protein. Pada **Gambar 12** dapat dilihat mekanisme kerja aktivasi reseptor tirosin kinase.



Gambar 12. Mekanisme kerja aktivasi reseptor tirosin kinase (Suharsono & Sumarno, 2017)

Pada proses aktivasi reseptor tirosin kinase pada **Gambar 12** terdapat dua molekul sinyal (ligan) yang berikatan dengan molekul reseptor tirosin kinase yang mengakibatkan reseptor saling berdempet membentuk dimer. Dimer yang terbentuk berperan sebagai aktivator fraksi tirosin kinase dari molekul reseptor tersebut. Fraksi yang teraktivasi kemudian menyebabkan fosforilasi pada residu asam amino tirosin di molekul-molekul protein pembawa pesan pertama yang kemudian diteruskan ke pembawa pesan ke dua dan selanjutnya. Apabila terdapat miskomunikasi dalam penyampaian pesan/sinyal akan menghasilkan protein pemicu pertumbuhan sel atau mutasi yang abnormal seperti sel kanker (Suharsono & Sumarno, 2017).

4.2 Molecular Docking pada Protein Penyebab Kanker

Molecular docking merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengetahui secara molekuler konfirmasi ligan pada *binding site* secara tepat dengan tingkat akurasi yang besar dan merupakan suatu metode yang sangat dibutuhkan dalam penemuan obat. Selanjutnya algoritma *molecular docking* digunakan untuk memprediksi energi suatu ikatan secara kuantitatif dan menyajikan data tingkatan afinitas ikatan ligan-reseptor (Ferreira *et al.*, 2015).

Pada penambatan secara molekuler (*molecular docking*), struktur dari suatu ligan dapat ditentukan dengan pemodelan *pharmacophore*. *Pharmacophore* merupakan kerangka molekuler yang membawa struktur/fitur yang esensial dari suatu ligan yang mana dibutuhkan sebagai penentu aktivitas biologis yang dihasilkan (Lee *et al.*, 2011). Penambatan molekuler sering diimplementasikan dalam alur kerja desain obat berbantuan komputer yaitu untuk menjelaskan interaksi ligan dan target biologis (Kumalo *et al.*, 2015). *Molecular docking* juga dapat dipakai untuk mempelajari interaksi suatu enzim atau protein dengan logam berat tertentu (Komari & Suhartono, 2020).

Metode *molecular docking* merupakan metode utama komputasi dalam proses pencarian dan pengembangan obat (Rester, 2008). Prinsip *molecular docking* adalah dengan mengikatkan substrat atau ligan pada enzim sehingga membentuk konformasi molekul kompleks. Selain itu *docking* juga mempertimbangkan aspek kestabilan

konformasi antara enzim dan ligan yang terbentuk tersebut (Sousa *et al.*, 2006). Secara umum *docking* dapat dilakukan secara rigid *body docking* dan fleksibel *docking*. Metode fleksibel *docking* lebih baik dibandingkan dengan rigid *docking*, karena pada *docking* secara rigid, ligan mengalami rotasi dan translasi yang terbatas. *Docking* secara fleksibel merupakan metode yang umum dilakukan karena ikatan kompleks dan fleksibilitas konformasi antara ligan dan protein menjadi parameter utama dalam penilaian afinitas *docking* (Gilson & Zhou, 2007).

4.3 Preparasi Ligan dan Protein Antikanker

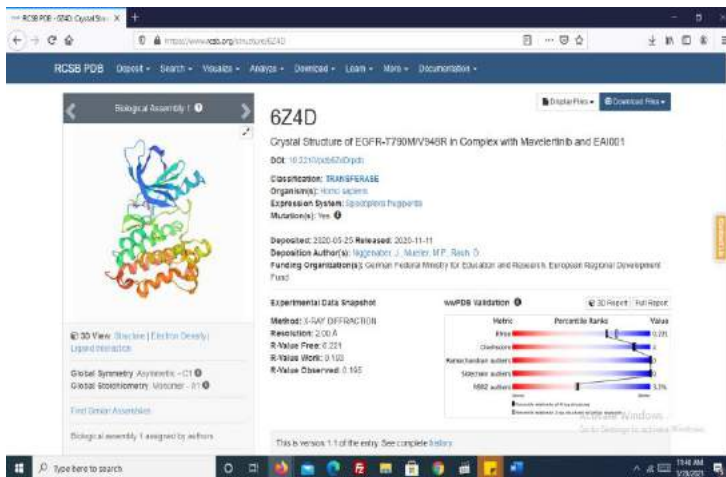
Web server RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) diakses menggunakan software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. *Tyrosine kinase* diketikkan pada kolom pencarian dan diklik *search*. Pilihan struktur dengan kode 6Z4D lalu didownload dalam format PDB. File tersebut dengan program UCSF Chimera1.14 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>). Pada program chimera 1.1.4, dipilih *select* kemudian dipilih residu, lalu residu yang terdapat pada protein satu persatu dihilangkan dengan pilih *action* lalu *delete*. Protein yang sudah siap didocking disimpan dalam format PDB.

Preparasi ligan menggunakan program UCSF Chimera 1.14. Dipilih tools lalu pilih structure editing lalu pilih build structure kemudian dipilih peptida kemudian masukkan masing-masing sekuen peptida kedalam kolom

dan ditekan apply. Hasil ligan peptida yang diperoleh kemudian dipilih tools dan dilanjutkan dengan memilih structure editing lalu dipilih minimize structure kemudian pilih minimize dan tekan ok. Proses ini dilakukan untuk meminimalkan energi struktur ligan peptida.

Langkah-langkah preparasi protein sebagai berikut:

1. Web server RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) diakses
 2. Tyrosine kinase diketik pada kolom dan ditekan search
 3. 6Z4D dipilih dan didownload dalam format PDB
 4. Program UCSF Chimera 1.14 dibuka
 5. Select dipilih
 6. Residu dipilih kemudian residu yang terdapat pada protein satu persatu dihilangkan dengan pilih action lalu delete
 7. Protein siap didocking dan disimpan dalam format PDB
- Tampilan protein 6Z4D pada database RCSB PDB seperti pada **Gambar 13**.



Gambar 13. Protein dengan kode 6Z4D pada RCSB PDB

Sedangkan langkah-langkah preparasi ligan sebagai berikut:

1. Program Chimera dibuka
2. Tools dipilih kemudian structure editing dipilih
3. Build structure dipilih dan peptida dipilih
4. Sekuen peptida masing-masing dimasukkan ke dalam kolom dan ditekan apply
5. Ligan tersedia
6. Tools dipilih kemudian structure editing dipilih
7. Minimize structure dipilih kemudian minimize dipilih dan ditekan ok
8. Ligan siap didocking dan disimpan dalam format MOL2

4.4 Molecular Docking dengan SwissDock

Molecular docking adalah metode berbasis genetika yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dengan melibatkan dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. Metode docking merupakan metode utama komputasi dalam proses pencarian dan pengembangan obat (Rester, 2008). Docking memudahkan dalam mempelajari ligan/obat dengan interaksi reseptor/protein dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein untuk mendapatkan geometri terbaik dari kompleks ligan dengan reseptor (Setiawan & Irawan, 2017). Secara umum docking dapat dilakukan dengan dua cara yaitu rigid body docking dan fleksibel docking.

Metode fleksibel docking lebih baik dibandingkan dengan rigid body docking, karena pada docking secara rigid, ligan mengalami rotasi dan translasi yang terbatas. Docking secara fleksibel merupakan metode yang umum dilakukan karena ikatan kompleks dan fleksibilitas konformasi antara ligan dan protein menjadi parameter utama dalam penilaian afinitas docking (Gilson & Zhou, 2007).

SwissDock dikembangkan oleh Aurélien Grosdidier, Vincent Zoete dan Olivier Michielin, dari *Molecular Modeling Group of the Swiss Institute of Bioinformatics* di Lausanne, Swiss. SwissDock telah didanai oleh hibah proyek FNS (*Swiss National Science Foundation*) dan *Swiss Institute of Bioinformatics*. SwissDock dapat diakses pada *website* <http://www.swissdock.ch/> (Grosdidier *et al.*, 2011).

SwissDock adalah layanan web yang digunakan untuk memprediksi interaksi molekuler yang mungkin terjadi antara protein target dan molekul kecil. SwissDock didasarkan pada program *docking* protein-ligan EADock DSS dan memiliki antarmuka yang sederhana dan terintegrasi. SwissDock memungkinkan pengguna untuk mengunggah file struktur untuk protein dan ligan serta dapat mengirimkan hasil melalui email pengguna. Hasil yang didapat adalah data energi dan struktur hasil *docking*. Pengunggahan file protein dan ligan dapat disiapkan dengan menggunakan program UCSF Chimera (Ferreira & Jr, 2019).

SwissDock didasarkan pada perangkat lunak docking EADock DSS, yang algoritmanya terdiri dari langkah-langkah berikut:

1. Banyak mode pengikatan dihasilkan baik di dalam kotak (*local docking*) atau di sekitar semua rongga target (*blind docking*).
2. Secara bersamaan energi CHARMM (*Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics*) diperkirakan berada di *grid*.
3. Mode pengikatan dengan energi yang paling disukai dievaluasi dan dikelompokkan dengan FACTS
4. Cluster yang paling disukai dapat divisualisasikan secara online dan diunduh di komputer Anda

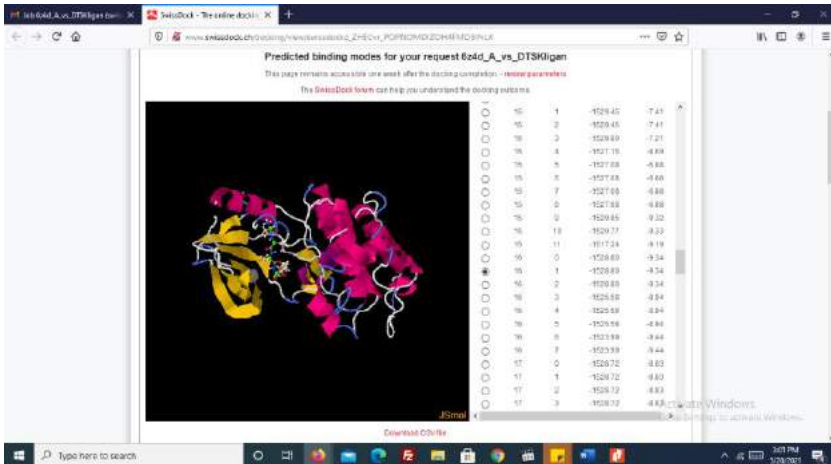
(Grosdidier *et al.*, 2011).

Web server SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>) diakses menggunakan software Mozilla Firefox atau google chrome pada perangkat keras komputer yang telah terhubung dengan koneksi internet. Pilih submit docking kemudian masukkan protein target berupa file dengan format PDB dan ligan berupa file MOL2 kemudian beri nama dan masukkan email yang mana hasil docking tersebut dikirim melalui email. Langkah-langkah proses docking sebagai berikut:

1. Web server SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>) diakses
2. Submit docking dipilih
3. Protein target dimasukkan dengan format PDB
4. Ligan dimasukkan dengan format MOL2

5. Analisis diberi nama dan alamat email dimasukkan
6. Hasil dikirim lewat email dalam jangka waktu tertentu
7. Hasil yang telah dikirim lewat email dapat di unduh untuk dianalisis.

Tampilan Hasil pada SwissDock Nampak pada **Gambar 14.**



Gambar 14. Tampilan hasil docking pada SwissDock

BAB V SKRINING PEPTIDA AKTIF IKAN GABUS

5.1 Memilih Sekuen Protein Ikan Gabus

Penelitian ini menggunakan ikan gabus (*Channa striata*) sebagai sumber protein karena memiliki kandungan protein yang tinggi terutama albumin dan asam amino esensial (Asfar *et al.*, 2014). Albumin ikan gabus memiliki peran penting dalam peredaran dan farmakodinamik obat anti-kanker (Hue *et al.*, 2017). Pada proses pemilihan sekuen protein digunakan protein *myosin* dari ikan gabus (*Channa striata*).

Myosin adalah sekelompok protein khusus yang digunakan untuk kontraksi otot dan gerakan pada sel eukariotik dengan adenosin trifosfat (ATP) sebagai energi (McMahon, 1984). Kebanyakan molekul *myosin* terdiri dari bagian kepala, bagian leher, dan bagian ekor. Bagian kepala meraih aktin dan menggunakan energi dari ATP untuk menarik, membuat otot lebih pendek. Bagian leher berfungsi sebagai pengungkit dan bagian ekor sebagian besar berinteraksi dengan molekul lain atau subunit *myosin* lainnya. Dalam beberapa kasus, bagian ekor dapat membantu mengatur pergerakan. Banyak molekul *myosin* dapat membuat otot menjadi lebih pendek menggunakan energi yang dilepaskan dari pemecahan molekul ATP menjadi molekul ADP dan gugus fosfat. Serangan listrik

terjadi ketika fosfat yang putus dilepaskan dari *myosin* sehingga *myosin* berubah bentuk dan menarik aktin. Ketika molekul ADP dilepaskan dan molekul ATP baru bergabung ke kepala *myosin*, kepala melepaskan dari aktin. *Myosin* memutus ATP baru dan siklus terus berjalan. Efek gabungan dari semua pukulan kekuatan dari semua molekul *myosin* yang berbeda membuat otot menjadi lebih pendek (Tyska & David, 2002).

Hasil pencarian sekuen protein pada *web server* Uniprot KB (<https://www.uniprot.org/>) dengan memasukkan kata kunci "*myosin*" dengan pilihan organisme pada kolom *other organism* "*Channa striata*" terdapat 2 jenis protein yang berbeda. Data diakses pada tanggal 30 Maret 2021. Hasil pencarian ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil pencarian myosin *Channa striata* di Uniprot

No.	Kode	Nama Protein	Nama Gen	Organisme	Panjang Asam Amino
1.	T1QW49	<i>Cardiac muscle myosin heavy chain 6</i>	MYH6	<i>Channa striata</i> (Snakehead murrel) (<i>Ophicephalusstriatus</i>)	255
2.	I6VKR6	<i>Cardiac muscle myosin heavy chain 6</i>	MYH6	<i>Channa striata</i> (Snakehead murrel) (<i>Ophicephalusstriatus</i>)	243

Tabel 1 menunjukkan terdapat 2 protein *myosin* pada organism ikan gabus (*Channa striata*) dengan 2 kode yang berbeda yaitu kode asesi T1QW49 dengan panjang asam amino sebanyak 255 dan kode asesi I6VKR6 dengan panjang asam amino sebanyak 243. Pada penelitian ini digunakan kedua sekuen protein tersebut sebagai sumber peptida. Sekuen protein *Channa striata* dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA disajikan dalam **Gambar 15**.

```
>tr|T1QW49|T1QW49_CHASR Cardiac muscle myosin heavy chain 6 ;
OS=Channa striata OX=64152 GN=MYH6 PE=3 SV=1
VLITGESGAGKTVNTRKVIQYFASIAAVGGGKKDTSKGTLEDQIIQANPALEAFGNAKT
LRNDNSSRFGKFKIRIHFGTSGKLSADIETYLLKSRVTFQLKAERNYHIFYQILSNQKP
ELLDMLLITNPNPYDYSYISQGEVTVASINDSEELMATDSAFDVLGFTPEEKTGVYKLTGA
IMHYGNMKFKQKQREEQAEPDGTAAADKSAYLMGLNSADLIKGLCHPRVKVGNVEYTKGQ
SVDQVYYAVGALAKS
```

a.

```
>tr|I6VKR6|I6VKR6_CHASR Cardiac muscle myosin heavy chain 6 ;
OS=Channa striata OX=64152 GN=myh6 PE=3 SV=1
KTVNTRKVIQYFASIAAVGGCGKRDTSKGTLEDQIIQANPALEAFGNAKTLRNDNSSRFG
KFIRIHFGTSGKLSADIETYLLKSRVTFQLKAERNYHIFYQILSNQKPELLDMLLITN
NPYDYSYISQGEVTVASINDSEELMATDSAFDVLGFSPEEKMGVYKLTGAIMHYGNMKFK
QKQREEQAEPDGTAAADKSAYLMGLNSADLIKGLCHPRVKVGNVEYTKGQSVDQVYYAIG
ALA
```

b.

Gambar 15. Sekuen Protein dalam Format FASTA, a. kode T1QW49, b. kode I6VKR6

5.2 Sifat Fisika Kimia Protein Myosin Ikan Gabus

Analisis sifat fisika kimia sekuen protein dilakukan menggunakan *web server* ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>). Sekuen protein *myosin* dengan kode T1QW49 dan I6VKR6 dalam format FASTA disalin dan ditempelkan pada kolo *amino acid sequence* sehingga diperoleh sifat fisika- kimianya. Hasil analisis dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Sifat fisikokimia sekuen protein

Sifat Fisikokimia T1QW49	Hasil
Rumus kimia	C ₁₂₄₀ H ₁₉₅₉ N ₃₃₃ O ₃₉₀ S ₆
Jumlah asam amino	255
Berat molekul	27964.55
Titik isoelektrik (pI)	6.50
Waktu paruh	100 jam pada mamalia retikulosit (<i>in vitro</i>) >20 jam pada ragi (<i>in vivo</i>) >10 jam pada <i>Escherichia coli</i> (<i>in vivo</i>)
<i>Instability index</i> (II)	31.10
<i>Aliphatic index</i>	80.75
<i>Grand average of hydropathicity</i> (GRAVY)	-0.377
Sifat Fisikokimia I6VKR6	Hasil
Rumus kimia	C ₁₁₉₅ H ₁₈₈₂ N ₃₂₂ O ₃₇₂ S ₈
Jumlah asam amino	243
Berat molekul	26968.50
Titik isoelektrik (pI)	6.50

Waktu paruh	1.3 jam pada mamalia retikulosit (<i>in vitro</i>) 3 menit pada ragi (<i>in vivo</i>) 3 menit pada <i>Escherichia coli</i> (<i>in vivo</i>)
<i>Instability index</i> (II)	36.88
<i>Aliphatic index</i>	80.33
<i>Grand average of hydropathicity</i> (GRAVY)	-0.388

Tabel 2 menunjukkan rumus kimia untuk sekuen protein dengan kode T1QW49 adalah $C_{1240}H_{1959}N_{333}O_{390}S_6$ dengan jumlah asam amino sebanyak 255 dan berat molekul 27964.55. Titik isoelektriknya (pI) adalah 6.50. Perkiraan waktu paruh protein pada mamalia retikulosit secara *in vitro* adalah 100 jam, ragi secara *in vivo* >20 jam dan *Escherichia coli* secara *in vivo* >10 jam. *Instability index* (II) pada protein target sebesar 31.10. *Aliphatic index* protein target adalah sebesar 80.75. Nilai *grand average of hydropathicity* (GRAVY) dari protein target sebesar -0.377. Sedangkan pada **Tabel 2** untuk sekuen protein dengan kode I6VKR6 menunjukkan rumus kimia $C_{1195}H_{1882}N_{322}O_{372}S_8$ dengan jumlah asam amino sebanyak 243 dan berat molekul 26968.50. Titik isoelektriknya (pI) adalah 6.50. Perkiraan waktu paruh protein pada mamalia retikulosit secara *in vitro* adalah 1.3 jam, ragi secara *in vivo* 3 menit dan *Escherichia coli* secara *in vivo* 3 menit. *Instability index* (II) pada protein target sebesar 36.88. *Aliphatic index*

protein target adalah sebesar 80.33. Nilai *grand average of hydrophobicity* (GRAVY) dari protein target sebesar -0.388.

Berat molekul protein melalui *server* ProtParam dihitung dengan penambahan massa isotop rata-rata asam amino dalam protein yang disediakan dan massa isotop rata-rata dari satu molekul air (Ruslin *et al.*, 2019). Waktu paruh adalah prediksi waktu yang diperlukan setengah dari jumlah protein dalam sel untuk menghilang setelah sintesisnya di dalam sel (Walker, 2005). Waktu paruh berkaitan dengan waktu yang dibutuhkan untuk mengganti setengah dari molekul protein. Informasi mengenai waktu paruh atau tingkat degradasi terhadap suatu protein dapat digunakan sebagai acuan dalam pengembangan obat dalam berbagai jenis penyakit (Ruslin *et al.*, 2019).

Nilai pI adalah nilai pH dimana total muatan gugus bermuatan positif dan negatif mencapai kestabilan (sehingga total muatan asam amino tersebut adalah nol) (Thenawidjaja *et al.*, 2017). Apabila pH berada diatas titik isoelektrik protein bermuatan negatif, sedangkan dibawah titik isoelektrik maka protein bermuatan positif. Titik isoelektrik merupakan data yang sangat penting diketahui untuk proses pemurnian suatu protein. Jika titik isoelektrik (pI) suatu protein sudah diketahui maka strategi awal pemisahan dapat dengan mudah dikembangkan (Ruslin *et al.*, 2019). GRAVY (*grand average of hydrophobicity*) hidropatik atau rata-rata hidropatik merupakan parameter yang menentukan sifat hidrofobik suatu protein, apabila

nilai indeks hidropati asam amino semakin positif, semakin hidrofobik asam amino tersebut (Nelson & Michael, 2007). Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai gravity kode T1QW49 dan I6VKR6 bersifat hidrofilik.

Indeks ketidakstabilan (*instability index*) adalah ukuran protein yang memberikan perkiraan stabilitas suatu protein. Sebuah protein yang indeks ketidakstabilannya lebih kecil dari 40 diprediksi stabil, jika lebih besar maka kemungkinan tidak stabil (Guruprasad *et al.*, 1990). Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai indeks kestabilan kode T1QW49 dan I6VKR6 bersifat tidak stabil.

Hasil analisis komposisi asam amino penyusun protein yang dapat dilihat pada **Tabel 3** dengan kode T1QW49 dan **Tabel 4** dengan kode I6VKR6.

Tabel 3. Komposisi asam amino sekuen protein (T1QW49)

Asam amino	Simbol satu huruf	Simbol tiga huruf	Komposisi Asam amino	%
Alanine	A	Ala	22	8.6%
Arginine	R	Arg	8	3.1%
Asparagine	N	Asn	13	5.1%
Asam asparatat	D	Asp	13	5.1%
Cysteine	C	Cys	1	0.4%
Glutamine	Q	Gln	12	4.7%
Asam glutamate	E	Glu	17	6.7%
Glycine	G	Gly	23	9.0%
Histidine	H	His	4	1.6%
Isoleucine	I	Ile	15	5.9%
Leucine	L	Leu	21	8.2%
Lysne	K	Lys	21	8.2%

Methionine	M	Met	5	2.0%
Phenylalanine	F	Phe	10	3.9%
Proline	P	Pro	6	2.4%
Serine	S	Ser	19	7.5%
Theronine	T	Thr	17	6.7%
Tryptophan	W	Trp	0	0.0%
Tyrosine	Y	Tyr	13	5.1%
Valine	V	Val	15	5.9%

Tabel 4. Komposisi asam amino sekuen protein (I6VKR6)

Asam amino	Simbol satu huruf	Simbol tiga huruf	Komposisi Asam amino	%
Alanine	A	Ala	21	8.6%
Arginine	R	Arg	9	3.7%
Asparagine	N	Asn	13	5.3%
Asam asparatat	D	Asp	13	5.3%
Cysteine	C	Cys	2	0.8%
Glutamine	Q	Gln	12	4.9%
Asam glutamate	E	Glu	16	6.6%
Glycine	G	Gly	19	7.8%
Histidine	H	His	4	1.6%
Isoleucine	I	Ile	15	6.2%
Leucine	L	Leu	20	8.2%
Lysne	K	Lys	19	7.8%
Methionine	M	Met	6	2.5%
Phenylalanine	F	Phe	10	4.1%
Proline	P	Pro	6	2.5%
Serine	S	Ser	18	7.4%
Theronine	T	Thr	14	5.8%
Tryptophan	W	Trp	0	0.0%
Tyrosine	Y	Tyr	13	5.3%
Valine	V	Val	13	5.3%

Tabel 3 menunjukkan komposisi asam amino yang paling tinggi adalah *glycine* (G) sebanyak 23 asam amino dengan presentase 9.0% sedangkan komposisi yang paling rendah adalah *tryptophan* (W) dengan presentase 0.0%. Protein dengan kode T1QW49 didominasi oleh beberapa asam amino seperti *alanine* (A) sebanyak 22 asam amino dengan presentase 8.6%, *leucine* (L) dan *lysine* (K) sebanyak 21 asam amino dengan presentase 8.2%. **Tabel 4** menunjukkan komposisi asam amino yang paling tinggi adalah *alanine* (A) sebanyak 21 asam amino dengan presentase 8.6% sedangkan komposisi yang paling rendah adalah *tryptophan* (W) dengan presentase 0.0%. Protein dengan kode I6VKR6 didominasi oleh beberapa asam amino seperti *leucine* (L) sebanyak 20 asam amino dengan presentase 8.2%, *lysine* (K) dan *glycine* (G) sebanyak 19 asam amino dengan presentase 7.8%.

5.3 Hidrolisis Protein Myosin Ikan Gabus

Protein *myosin* sebagai sumber peptida aktif di hidrolisis *in silico* menggunakan *web server peptidacutter* dari portal ExPASy (https://web.expasy.org/peptida_cutter/). Enzim proteolitik yang digunakan adalah *chymotrypsin*, pepsin (pH 1.3), pepsin (pH>2) dan *trypsin*. Hasil pemotongan sekuen protein T1QW49 dapat dilihat pada **Tabel 5** dan hasil pemotongan sekuen protein I6VKR6 dapat dilihat pada **Tabel 6**.

Tabel 5. Peptida hasil hidrolisis myosin (T1QW49)

Posisi Pemotongan	Enzim Pemotong	Sekuen peptida	B M (Da)
11	<i>Trypsin</i>	ITGESGAGK	818.882
16	<i>Trypsin</i>	TVNTK	561.636
20	Pepsin (pH>2)	VIQ	358.438
33	<i>Trypsin</i>	ASIAAVGGGGK	887.004
38	<i>Trypsin</i>	DTSK	449.461
41	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	GTL	289.332
52	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	EDQIIQANPAL	1211.337
54	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	EA	218.21
59	<i>Trypsin</i>	GNAK	388.424
62	<i>Trypsin</i>	LR	287.362
68	<i>Trypsin</i>	NDNSSR	691.655
71	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GK	203.241
74	<i>Trypsin</i>	IR	287.362
77	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	IHF	415.492
82	Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GTSGK	448.476
90	Pepsin (pH>2)	SSADIET	721.719
95	<i>Trypsin</i>	EK	275.305
97	<i>Trypsin</i>	SR	261.281
100	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	VTF	365.43
106	<i>Trypsin</i>	AER	374.397

110	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	HI	268.316
114	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	QI	259.305
122	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	SNQKPEL	814.894
125	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	DM	264.296
132	Pepsin (pH>2)	ITNNP	557.604
153	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	ISQGEVTVASIN DSEE	1677.739
160	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	MATDSA	594.637
163	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	DV	232.236
171	<i>Trypsin</i>	TPEEK	602.642
174	Pepsin (pH>2)	TGV	275.305
183	Pepsin (pH>2)	TGAIMH	628.744
188	Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GNMK	448.538
192	<i>Trypsin</i>	QK	274.32
194	<i>Trypsin</i>	QR	302.333
208	<i>Trypsin</i>	EEQAEPDGTEA ADK	1489.469
211	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	SAY	339.348
214	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	MG	206.26
219	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	NSAD	405.365
222	<i>Trypsin</i>	IK	259.349
228	<i>Trypsin</i>	LCHPR	624.759
230	<i>Trypsin</i>	VK	245.322
234	Pepsin (pH>2)	VGNE	417.419
238	<i>Trypsin</i>	VTK	346.427

245	Pepsin (pH>2)	GQSVDQV	731.761
251	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	AVGA	316.357
254	<i>Trypsin</i>	AK	217.268

Keterangan: A= Ala, R= Arg, N= Asn, D= Asp, C=Cysa, Q= Glu, E= Glu, G= Gly, H= His, I= Ile, L= Leu, K= Lys, M= Met, F= Phe, P= Pro, S= Ser, T= Thr, W= Trp, Y= Tyr, V= Val.

Tabel 6. Peptida hasil hidrolisis myosin (I6VKR6)

Posisi Pemotongan	Enzim Pemotong	Sekuen Peptida	B M (Da)
6	<i>Trypsin</i>	TVNTK	561.636
10	Pepsin (pH>2)	VIQ	358.438
23	<i>Trypsin</i>	ASIAAVGGCGK	933.09
28	<i>Trypsin</i>	DTSK	449.461
31	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	GTL	289.332
42	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	EDQIIQANPAL	1211.337
44	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	EA	218.21
49	<i>Trypsin</i>	GNAK	388.424
52	<i>Trypsin</i>	LR	287.362
58	<i>Trypsin</i>	NDNSSR	691.655
61	Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GK	203.241
64	<i>Trypsin</i>	IR	287.362
67	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	IHF	415.492

72	Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GTSGK	448.476
80	Pepsin (pH>2)	SSADIET	721.719
85	<i>Trypsin</i>	EK	275.305
87	<i>Trypsin</i>	SR	261.281
90	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	VTF	365.43
96	<i>Trypsin</i>	AER	374.397
100	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	HI	268.316
104	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	QI	259.305
112	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	SNQKPEL	814.894
115	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	DM	264.296
122	Pepsin (pH>2)	ITNNP	557.604
143	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	ISQGEVTVASIN DSEE	1677.739
150	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	MATDSA	594.637
153	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	DV	232.236
161	<i>Trypsin</i>	SPEEK	588.615
164	Pepsin (pH>2)	MGV	305.392
173	Pepsin (pH>2)	TGAIMH	628.744
178	Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2), <i>Trypsin</i>	GNMK	448.538
182	<i>Trypsin</i>	QK	274.32
184	<i>Trypsin</i>	QR	302.333
198	<i>Trypsin</i>	EEQAEPDGTEA ADK	1489.469

201	<i>Chymotrypsin</i> , Pepsin (pH 1.3), Pepsin (pH>2)	SAY	339.348
204	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	MG	206.26
209	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	NSAD	405.365
212	<i>Trypsin</i>	IK	259.349
218	<i>Trypsin</i>	LCHPR	624.759
220	<i>Trypsin</i>	VK	245.322
224	Pepsin (pH>2)	VGNE	417.419
228	<i>Trypsin</i>	VTK	346.427
235	Pepsin (pH>2)	GQSVDQV	731.761
241	Pepsin (pH1.3), Pepsin (pH>2)	AIGA	330.384

Keterangan: A= Ala, R= Arg, N= Asn, D= Asp, C=Cysa, Q= Glu, E= Glu, G= Gly, H= His, I= Ile, L= Leu, K= Lys, M= Met, F= Phe, P= Pro, S= Ser, T= Thr, W= Trp, Y= Tyr, V= Val.

Tabel 5 menunjukkan sekuen peptida hasil pemotongan dengan kode T1QW49 menggunakan enzim pencerna yaitu *chymotrypsin*, pepsin (pH 1.3), pepsin (pH>2) dan *trypsin* menghasilkan 16 dipeptida, 8 tripeptida dan 22 oligopeptida dengan 46 letak posisi pemotongan sedangkan **Tabel 6** menunjukkan hasil pemotongan sekuen protein dengan kode I6VKR6 menghasilkan 44 letak posisi pemotongan dengan 15 dipeptida, 8 tripeptida dan 21 oligopeptida.

Enzim *chymotrypsin*, pepsin dan *trypsin* merupakan endopeptidase. *Trypsin* umumnya memotong ikatan peptida setelah adanya asam amino lisin dan arginin pada rantai polipeptida pada sisi terminal C (Korhonen, 2009).

Tabel 5 menunjukkan enzim *trypsin* memotong sekuen peptida seperti ITGESGAGK, TVNTK, DTSK, GNAK dan lain-lain sedangkan pada **Tabel 6** seperti TVNTK, ASIAAVGGCGK, DTSK, GNAK, LR dan lain-lain. *Chymotrypsin* memotong ikatan peptida setelah adanya asam amino dengan berat molekul besar yang bersifat hidrofobik seperti tirosin, triptofan, metionin maupun leusin (Dziuba *et al.*, 2009). **Tabel 5** dan **Tabel 6 memperlihatkan** enzim *chymotrypsin* memotong sekuen peptida seperti IHF, VTF dan SAY sementara pepsin relatif tidak spesifik walaupun dalam beberapa kondisi pepsin akan memotong ikatan peptida setelah adanya asam amino yang bersifat hidrofobik (Minkiewicz *et al.*, 2008). Pada **Tabel 5** dan **Tabel 6** enzim pepsin memotong sekuen peptida seperti GTL, EDQIIQANPAL, EA, HI, QI, SNQKPEL, DM dan lain-lain.

5.4 Sekuen Peptida Aktif Anti-Kanker Ikan Gabus

Skrining dilakukan dengan menggunakan *web server* Biopep-UWM

(<http://www.uwm.edu.pl/biochemia/index.php>

[/en/biopep](#)). Skrining dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan untuk memprediksi sekuen peptida bersifat anti-kanker atau tidak. Sekuen peptida yang telah dipotong disalin kedalam kolom pada link Anticp (<http://crdd.osdd.net/raghava/anticp/index.html>) dengan format yang telah disediakan sehingga diperoleh prediksi

sekuen peptida dan sifat fisikokimianya. Hasil skrining sekuen peptida dengan kode T1QW49 dapat dilihat pada **Tabel 7** dan hasil skrining sekuen peptida dengan kode I6VKR6 dapat dilihat pada **Tabel 8**.

Tabel 7. Skrining peptida antikanker (T1QW49)

Sekuen Protein	SVM Score	Predict ion	Hydrophobicity	Hydrophilicity	Hydrophobicity	Charge
ITGESG AGK	0.86	<i>Anticp</i>	-0.07	0.36	-0.28	0
TVNTK	0.45	<i>Anticp</i>	-0.26	0.15	-0.77	1
VIQ	0.58	<i>Anticp</i>	0.15	-0.77	1.3	0
ASIAAV GGGGK	0.39	<i>Anticp</i>	0.11	-0.12	0.65	1
DTSK	1.05	<i>Anticp</i>	-0.56	1.48	-2.23	0
GTL	-0.89	<i>Non-Anticp</i>	0.13	-0.55	0.67	0
EDQIIQ ANPAL	0.68	<i>Anticp</i>	-0.08	0.02	-0.23	-2
EA	0.86	<i>Anticp</i>	-0.12	0.83	-0.57	-1
GNAK	-0.78	<i>Non-Anticp</i>	-0.27	0.54	-1.2	1
LR	1.1	<i>Anticp</i>	-0.61	0.6	-0.35	1
NDNSSR	0.48	<i>Anticp</i>	-0.61	1	-2.37	0
GK	-0.91	<i>Non-Anticp</i>	-0.31	1	-1.43	1
IR	1.19	<i>Anticp</i>	-0.34	0.4	0	1
IHF	1.1	<i>Anticp</i>	0.23	-1.2	1.02	0.5
	-0.89	<i>Non-Anticp</i>	-0.24	0.58	-1.24	1
GTSGK		<i>Anticp</i>				
SSADIET	1.16	<i>Anticp</i>	-0.13	0.49	-0.38	-2
EK	0.9	<i>Anticp</i>	-0.57	2	-2.47	0
SR	1.07	<i>Anticp</i>	-0.67	1.1	-1.77	1
VTF	1.11	<i>Anticp</i>	0.24	-1.1	1.57	0
AER	0.93	<i>Anticp</i>	-0.71	1.83	-2.07	0

HI	0.25	<i>Anticip</i>	0.11	-0.77	0.43	0.5
QI	0.47	<i>Anticip</i>	0.01	-0.53	0.33	0
SNQKPE	1.06	<i>Anticip</i>	-0.36	0.61	-1.62	0
L						
DM	0.93	<i>Anticip</i>	-0.15	0.57	-0.53	-1
ITNNP	0.89	<i>Anticip</i>	-0.16	-0.36	-0.96	0
ISQGEV	0.73	<i>Anticip</i>	-0.11	0.34	-0.31	-4
TVASIN						
DSEE						
MATDS	0.39	<i>Anticip</i>	-0.06	0.09	0.07	-1
A						
DV	0.63	<i>Anticip</i>	-0.06	0.5	0.23	-1
TPEEK	0.45	<i>Anticip</i>	-0.43	1.43	-2.2	-1
TGV	0.82	<i>Anticip</i>	0.17	-0.63	1.03	0
TGAIM	1	<i>Anticip</i>	0.12	-0.64	0.56	0.5
H						
GNMK	-0.99	<i>Non-Anticip</i>	-0.26	0.38	-1.18	1
QK	0.81	<i>Anticip</i>	-0.6	1.07	-2.47	1
QR	1	<i>Anticip</i>	-0.82	1.07	-2.67	1
EEQAEP	0.89	<i>Anticip</i>	-0.36	1.38	-1.84	-5
DGTEA						
ADK						
SAY	0.93	<i>Anticip</i>	0	-0.62	-0.08	0
MG	0.94	<i>Anticip</i>	0.14	-0.43	0.5	0
NSAD	0.72	<i>Anticip</i>	-0.27	0.6	-1.2	-1
IK	1	<i>Anticip</i>	-0.12	0.4	0.2	1
LCHPR	0.91	<i>Anticip</i>	-0.33	-0.06	-0.6	1.5
VK	0.86	<i>Anticip</i>	-0.19	0.5	0.1	1
VGNE	0.74	<i>Anticip</i>	-0.11	0.34	-0.64	-1
VTK	0.94	<i>Anticip</i>	-0.18	0.28	-0.1	1
GQSVD	-0.06	<i>Non-Anticip</i>	-0.14	0.09	-0.41	-1
QV						
AVGA	0.86	<i>Anticip</i>	0.3	-0.62	1.85	0
AK	0.87	<i>Anticip</i>	-0.28	0.83	-0.7	1

Tabel 8 Skrining peptida antikanker (I6VKR6)

Sekuen Protein	SVM Score	Prediction	Hydrop hobicity	Hydrop hilicity	Hydrop athicity	Charge
TVNTK	0.45	<i>Anticp</i>	-0.26	0.15	-0.77	1
VIQ	0.58	<i>Anticp</i>	0.15	-0.77	1.3	0
ASIAAV	0.64	<i>Anticp</i>	0.1	0.21	0.89	1
GGCGK						
DTSK	1.05	<i>Anticp</i>	-0.45	1.18	-1.78	0
GTL	-0.89	<i>Non-Anticp</i>	0.17	-0.73	0.9	0
EDQIIQ	0.68	<i>Anticp</i>	-0.08	0.02	-0.23	-2
ANPAL						
EA	0.86	<i>Anticp</i>	-0.12	0.83	-0.57	-1
GNAK	-0.78	<i>Non-Anticp</i>	-0.27	0.54	-1.2	1
LR	1.1	<i>Anticp</i>	-0.41	0.4	-0.23	1
NDNSS	0.58	<i>Anticp</i>	-0.71	1.17	-2.77	0
R						
GK	-0.91	<i>Non-Anticp</i>	-0.31	1	-1.43	1
IR	1.19	<i>Anticp</i>	-0.34	0.4	0	1
IHF	1.11	<i>Anticp</i>	0.23	-1.2	1.02	0.5
GTSGK	-0.89	<i>Non-Anticp</i>	-0.2	0.48	-1.03	1
SSADIE	1.16	<i>Anticp</i>	-0.15	0.56	-0.43	-2
T						
EK	0.9	<i>Anticp</i>	-0.57	2	-2.47	0
SR	1.07	<i>Anticp</i>	-0.67	1.1	-1.77	1
VTF	1.11	<i>Anticp</i>	0.24	-1.1	1.57	0
AER	0.93	<i>Anticp</i>	-0.53	1.38	-1.55	0
HI	0.25	<i>Anticp</i>	0.16	-1.15	0.65	0.5
QI	0.47	<i>Anticp</i>	0.01	-0.53	0.33	0
SNQKP	1.06	<i>Anticp</i>	-0.36	0.61	-1.62	0
EL						
DM	0.93	<i>Anticp</i>	-0.15	0.57	-0.53	-1
ITNNP	0.89	<i>Anticp</i>	-0.13	-0.3	-0.8	0
ISQGEV	0.73	<i>Anticp</i>	-0.12	0.36	-0.33	-4
TVASIN						
DSEE						
MATDS	0.39	<i>Anticp</i>	-0.06	0.09	0.07	-1
A						

DV	0.63	<i>Anticip</i>	-0.06	0.5	0.23	-1
SPEEK	0.42	<i>Anticip</i>	-0.45	1.55	-2.22	-1
MGV	0.74	<i>Anticip</i>	0.24	-0.7	1.43	0
TGAIM	1	<i>Anticip</i>	0.14	-0.75	0.65	0.5
H						
GNMK	-0.99	<i>Non-Anticip</i>	-0.26	0.38	-1.18	1
QK	0.81	<i>Anticip</i>	-0.6	1.07	-2.47	1
QR	1	<i>Anticip</i>	-0.82	1.07	-2.67	1
EEQAEP	0.89	<i>Anticip</i>	-0.34	1.29	-1.71	-5
DGTEA						
ADK						
SAY	0.93	<i>Anticip</i>	0	-0.83	-0.1	0
MG	0.04	<i>Anticip</i>	0.14	-0.43	0.5	0
NSAD	0.72	<i>Anticip</i>	-0.27	0.6	-1.2	-1
IK	1	<i>Anticip</i>	-0.12	0.4	0.2	1
LCHPR	0.91	<i>Anticip</i>	-0.28	-0.05	-0.5	1.5
VK	0.86	<i>Anticip</i>	-0.28	0.75	0.15	1
VGNE	0.74	<i>Anticip</i>	-0.11	0.34	-0.64	-1
VTK	0.94	<i>Anticip</i>	-0.18	0.28	-0.1	1
GQSVD	-0.06	<i>Non-Anticip</i>	-0.14	0.09	-0.41	-1
QV						
AIGA	0.87	<i>Anticip</i>	0.28	-0.56	1.54	0

Tabel 7 menunjukkan hasil skrining prediksi sekuen peptida dengan kode T1QW49 sebanyak 40 sekuen peptida berpotensi sebagai obat anti-kanker yaitu ITGESGAGK, TVNTK, VIQ, ASIAAVGGGGK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, IHF, SSADIET, EK, SR, VTF, AER, HI, QI, SNQKPEL, DM, ITNNP, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, TPEEK, TGV, TGAIMH, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, SAY, MG, NSAD, IK, LCHPR, VK, VGNE, VTK, AVGA dan AK sedangkan hasil pada **Tabel 8** dengan kode I6VKR6 sebanyak 38 sekuen protein yaitu

TVNNTK, VIQ, ASIAAVGGCGK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, IHF, SSADIET, EK, SR, VTF, AER, HI, QI, SNQKPEL, DM, ITNNP, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, SPEEK, MG, V, TGAIMH, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, SAY, MG, NSAD, IK, LCHPR, VK, VGNE, VTK dan AIGA yang berpotensi sebagai obat anti-kanker.

Support Vector Machine (SVM) adalah metode yang berlandaskan pada teori pembelajaran statistik (Bode, 2018). SVM merupakan algoritma yang bekerja menggunakan pemetaan nonlinier untuk mengubah data pelatihan asli ke dimensi yang lebih tinggi. Dimensi baru akan mencari *hyperplane* untuk memisahkan secara linier dan pemetaan nonlinier yang tepat ke dimensi lebih tinggi, kedua jenis data dari dua kelas dapat dipisahkan dengan *hyperplane* tersebut (Ritonga & Purwaningsih, 2018). Pada **Tabel 7** dan **Tabel 8** skor SVM berkisar antara -0.99 sampai 1.19. *Hydrophobicity* adalah sifat fisik molekul yang menolak air yang dikenal sebagai hidrofob. Molekul hidrofobik cenderung nonpolar dan lebih menyukai molekul netral dan pelarut nonpolar lainnya karena molekul air bersifat polar (Naim, 1980). Pada **Tabel 7** angka *hydrophobicity* berkisar antara -0.82 sampai 0.3 sedangkan pada **Tabel 8** berkisar antara -0.82 sampai 0.28. *Hydrophilicity* adalah molekul atau entitas molekul lain yang tertarik ke molekul air dan cenderung larut oleh air. Molekul hidrofilik adalah molekul yang dapat berinteraksi dengan air dan zat polar lainnya secara termodinamika

daripada interaksi dengan minyak atau pelarut hidrofobik lainnya (Liddell & Scott, 1940). Pada **Tabel 7** angka *hydrophilicity* berkisar antara -1.1 sampai 2 sedangkan pada **Tabel 8** berkisar antara -1.2 sampai 2. *Hydrophobicity* adalah nilai yang menentukan hidrofobisitas relatif atau hidrofilitas residu asam amino. Semakin positif nilai hidrofobisitas molekul, maka semakin hidrofobik asam amino yang terletak di daerah protein tersebut (Kyte & Doolittle, 1982). Pada **Tabel 7** angka *hydrophobicity* berkisar antara -2.67 sampai 1.85 sedangkan pada **Tabel 9** berkisar antara -2.67 sampai 1.57. Partikel bermuatan (*charge*) dalam fisika adalah partikel dengan muatan listrik dapat berupa ion, seperti molekul atau atom dengan kelebihan atau kekurangan elektron atau proton atau partikel elementer lainnya (Frisch & Thorndike, 1964). Pada **Tabel 7** dan **Tabel 8** angka *charge* berkisar antara -5 sampai 1.5.

5.5 Skrining Sifat Kelarutan Peptida Aktif

Skrining selanjutnya dilakukan dengan menggunakan *web server* Innovagen AB (<http://www.innovagen.com/>). Skrining dilakukan untuk mengetahui kelarutan dari sekuen peptida yang berpotensi sebagai obat anti-kanker. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan pada *peptida property calculator* sehingga diperoleh sifat kelarutannya. Hasil skrining sekuen peptida kode T1QW49 dapat dilihat pada **Tabel 9**

dan hasil skrining sekuen peptida kode I6VKR6 dapat dilihat pada **Tabel 10**.

Tabel 9. Hasil skrining Innovagen AB (T1QW49)

Sekuen Peptida	Kelarutan
ITGESGAGK	<i>Good water solubility</i>
TVNTK	<i>Good water solubility</i>
VIQ	<i>Poor water solubility</i>
ASIAAVGGGGK	<i>Poor water solubility</i>
DTSK	<i>Good water solubility</i>
EDQIIQANPAL	<i>Good water solubility</i>
GTL	--
EA	<i>Good water solubility</i>
GNAK	--
LR	<i>Good water solubility</i>
NDNSSR	<i>Good water solubility</i>
IR	<i>Good water solubility</i>
IHF	<i>Poor water solubility</i>
SSADIET	<i>Good water solubility</i>
EK	<i>Good water solubility</i>
SR	<i>Good water solubility</i>
VTF	<i>Poor water solubility</i>
AER	<i>Good water solubility</i>
HI	<i>Poor water solubility</i>
QI	<i>Poor water solubility</i>
SNQKPEL	<i>Good water solubility</i>
DM	<i>Good water solubility</i>
ITNNP	<i>Poor water solubility</i>
ISQGEVTVASINDSEE	<i>Good water solubility</i>
MATDSA	<i>Good water solubility</i>
DV	<i>Good water solubility</i>
TPEEK	<i>Good water solubility</i>
TGV	<i>Poor water solubility</i>
TGAIMH	<i>Poor water solubility</i>
QK	<i>Good water solubility</i>
QR	<i>Good water solubility</i>

EEQAEPDGTEAADK	<i>Good water solubility</i>
SAY	<i>Poor water solubility</i>
MG	<i>Poor water solubility</i>
NSAD	<i>Good water solubility</i>
IK	<i>Good water solubility</i>
LCHPR	<i>Poor water solubility</i>
VK	<i>Good water solubility</i>
VGNE	<i>Good water solubility</i>
VTK	<i>Good water solubility</i>
AVGA	<i>Poor water solubility</i>
AK	<i>Good water solubility</i>

Tabel 10. Hasil skrining Innovagen AB (I6VKR6)

Sekuen Peptida	Kelarutan
TVNTK	<i>Good water solubility</i>
VIQ	<i>Good water solubility</i>
ASIAAVGGCGK	<i>Poor water solubility</i>
DTSK	<i>Good water solubility</i>
EDQIIQANPAL	<i>Good water solubility</i>
EA	<i>Good water solubility</i>
LR	<i>Good water solubility</i>
NDNSSR	<i>Good water solubility</i>
IR	<i>Good water solubility</i>
IHF	<i>Poor water solubility</i>
SSADIET	<i>Good water solubility</i>
EK	<i>Good water solubility</i>
SR	<i>Good water solubility</i>
VTF	<i>Poor water solubility</i>
AER	<i>Good water solubility</i>
HI	<i>Poor water solubility</i>
QI	<i>Poor water solubility</i>
SNQKPEL	<i>Good water solubility</i>
DM	<i>Good water solubility</i>
ITNNP	<i>Poor water solubility</i>
ISQGEVTVASINDSEE	<i>Good water solubility</i>
MATDSA	<i>Good water solubility</i>

DV	<i>Good water solubility</i>
SPEEK	<i>Good water solubility</i>
MGV	<i>Poor water solubility</i>
TGAIMH	<i>Poor water solubility</i>
QK	<i>Good water solubility</i>
QR	<i>Good water solubility</i>
EEQAEPDGTEAADK	<i>Good water solubility</i>
SAY	<i>Poor water solubility</i>
MG	<i>Poor water solubility</i>
NSAD	<i>Good water solubility</i>
IK	<i>Good water solubility</i>
LCHPR	<i>Poor water solubility</i>
VK	<i>Good water solubility</i>
VGNE	<i>Good water solubility</i>
VTK	<i>Good water solubility</i>
AIGA	<i>Poor water solubility</i>

Tabel 9 menunjukkan hasil skrining kelarutan sekuen peptida dengan kode T1QW49 sebanyak 27 sekuen peptida memiliki kelarutan air yang baik (*Good water solubility*) yaitu ITGESGAGK, TVNNTK, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, SSADIET, EK, SR, AER, SNQKPEL, DM, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, TPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, NSAD, IK, VK, VGNE, VTK dan AK sedangkan hasil pada **Tabel 10** sebanyak 26 sekuen peptida kode I6VKR6 memiliki kelarutan air yang baik yaitu TVNNTK, VIQ, DTSK, EDQIIQANPAL, EA, LR, NDNSSR, IR, SSADIET, EK, SR, AER, SNQKPEL, DM, ISQGEVTVASINDSEE, MATDSA, DV, SPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, NSAD, IK, VK, VGNE dan VTK.

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai kebutuhan respon farmakologis (Di & Kerns, 2008). Obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk akan memerlukan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral (Dara & Husni, 2017). Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih lambat diserap, menyebabkan rendahnya bioavailabilitas obat dalam tubuh (Sharma *et al.*, 2009).

5.6 Skrining Sifat Alergen Peptida Aktif

Skrining selanjutnya dilakukan dengan menggunakan *web server* AllerTOP (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>). Skrining dilakukan untuk mengetahui prediksi *allergen* atau *non-allergen* dari sekuen peptida yang sudah diketahui bahwa kelarutannya baik dan mendapat informasi mengenai sekuen peptida terdekat. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan pada kolom yang telah tersedia sehingga menghasilkan prediksi alergenitas dan peptida terdekat. Hasil skrining sekuen peptida kode T1QW49 dapat dilihat pada **Tabel 11** dan hasil skrining sekuen peptida kode I6VKR6 dapat dilihat pada **Tabel 12**.

Tabel 11. Skrining sifat alergenitiy (T1QW49)

Sekuen Peptida	Prediksi Alergenitas	Peptida Terdekat
ITGESGAGK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 32363197
TVNTK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 2887310
DTSK	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9T2R2
EDQIIQANPAL	<i>Probable Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9SCG9
EA	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniprotKB accession number Q7M1G2
LR	<i>Probable Allergen</i>	UniprotKB accession number P82901
NDNSSR	<i>Probable Allergen</i>	UniprotKB accession number Q17282
IR	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniprotKB accession number P56381
SSADIET	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 201071363
EK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 14423976
SR	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 54306612
AER	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniprotKB accession number Q43217
SNQKPEL	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 47605720

DM	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 300490501
ISQGEVTVASINDSEE	<i>Probable Allergen</i>	UniprotKB accession number P00805
	<i>Probable Allergen</i>	UniprotKB accession number P82901
MATDSA		
DV	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 76097511
TPEEK	<i>Probable Non- Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9T2S2
QK	<i>Probable Non- Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9NPI1
QR	<i>Probable Non- Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9BWC9
	<i>Probable Non- Allergen</i>	UniprotKB accession number P80723
EEQAEPDGTEAADK		
NSAD	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 159793201
IK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 157829757
VK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 76097511
VGNE	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 58263799
VTK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 58263799
AK	<i>Probable Non- Allergen</i>	UniprotKB accession number Q9H246

Tabel 12. Skrining sifat alergenitiy (I6VKR6)

Sekuen Peptida	Prediksi Alergenisitas	Peptida Terdekat
TVNTK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 2887310
VIQ	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number O95999
DTSK	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q9T2R2
EDQIIQANPAL	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number Q9SCG9
EA	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q7M1G2
LR	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number P82901
NDNSSR	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number Q17282
IR	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number P56381
SSADIET	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 201071363
EK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 14423976
SR	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 54306612
AER	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q43217
SNQKPEL	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 47605720
DM	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 300490501
ISQGEVTVASI	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number P00805
NDSEE		
MATDSA	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number P82901
DV	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 76097511
SPEEK	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q8N6N3
QK	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q9NPI1
QR	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number Q9BWC9

EEQAEPDGTE	<i>Probable Non-Allergen</i>	UniProtKB accession number P80723
AADK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 159793201
NSAD	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 157829757
IK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 76097511
VK	<i>Probable Allergen</i>	NCBI gi number 58263799
VGNE	<i>Probable Allergen</i>	UniProtKB accession number P35776
VTK	<i>Probable Allergen</i>	

Tabel 11 menunjukkan hasil skrining sekuen peptida dengan kode T1QW49 sebanyak 9 sekuen peptida yang tidak bersifat *allergen* yaitu DTSK, EA, IR, AER, TPEEK, QK, QR, EEQAEPDGTEAADK, dan AK sedangkan hasil pada **Tabel 12** sebanyak 9 sekuen peptida yaitu VIQ, DTSK, EA, IR, AER, SPEEK, QK, QR dan EEQAEPDGTEAADK yang tidak bersifat *allergen*. Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang dihasilkan oleh sistem imun dari dalam tubuh manusia yang merupakan respon terhadap substansi asing yang berasal dari luar tubuh yang biasa disebut dengan antigen atau alergen dimana pada saat-saat tertentu bisa menimbulkan kematian (Boye & Godefroy, 2010). Alergi obat adalah reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis (Pandapotan & Iris, 2016). Reaksi simpang obat (RSO) merupakan reaksi yang tidak diinginkan atau reaksi yang berbahaya yang muncul pada dosis normal (Warrington & Dan, 2011). Peptida terdekat dari sekuen peptida yang dianalisis diperoleh dari AllerTop menunjukkan prediksi paparan peptida yang

telah melalui pengujian sebagai *allergen* atau *non-allergen* (Dimitrov *et al.*, 2013).

5.7 Skrining Sifat Toksisitas Peptida Aktif

Skrining selanjutnya dilakukan dengan menggunakan *web server* ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>). Skrining dilakukan untuk memprediksi sekuen peptida yang tidak *allergen* bersifat *toxin* atau *non-toxin*. Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan ke dalam kolom yang telah tersedia sehingga menghasilkan prediksi toksisitas. Hasil skrining sekuen peptida dengan kode T1QW49 dapat dilihat pada **Tabel 13** dan hasil skrining sekuen peptida dengan kode I6VKR6 dapat dilihat pada **Tabel 14**.

Tabel 13. Skrining sifat toksisitas (T1QW49)

Sekuen Peptida	Skor SVM	Prediksi Toksisitas
DTSK	-0.75	<i>Non-Toxin</i>
EA	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
IR	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
AER	-0.81	<i>Non-Toxin</i>
TPEEK	-1	<i>Non-Toxin</i>
QK	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
QR	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
EEQAEPDGTEAADK	-0.89	<i>Non-Toxin</i>
AK	-0.79	<i>Non-Toxin</i>

Tabel 14. Skrining sifat toksisitas (I6VKR6)

Sekuen Peptida	Skor SVM	Prediksi Toksisitas
VIQ	-0.81	<i>Non-Toxin</i>
DTSK	-0.75	<i>Non-Toxin</i>
EA	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
IR	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
AER	-0.81	<i>Non-Toxin</i>
SPEEK	-0.99	<i>Non-Toxin</i>
QK	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
QR	-0.8	<i>Non-Toxin</i>
EEQAEPDGTEAADK	-0.89	<i>Non-Toxin</i>

Tabel 13 dan **Tabel 14** menunjukkan prediksi toksisitas untuk keseluruhan sekuen peptida adalah *non-toxin* dan nilai *Support Vector Machine* (SVM) dari keseluruhan sekuen peptida memiliki nilai dibawah 5 yang diprediksi tidak mempunyai sifat beracun secara biologis (Fakih *et al.*, 2020).

5.8 Skrining dengan Simulasi Docking

Simulasi *docking* dapat dipergunakan untuk memperoleh mekanisme kerja suatu senyawa kimia atau makromolekul seperti protein maupun peptida, dalam skala molekuler sehingga dimungkinkan untuk mendesain obat berbasis struktur (Khairah *et al.*, 2019). Sekuen peptida yang telah melauai proses skrining dan berpotensi sebagai obat anti-kanker selanjutnya akan dilakukan simulasi *docking* yang dapat dilihat pada **Tabel 15** dan **Tabel 16**.

Tabel 15. Hasil akhir skrining peptida (T1QW49)

Sekuen Peptida	Prediksi Anti-kanker	Prediksi Kelarutan	Prediksi Alergenisitas	Prediksi Toksisitas
DTSK	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
EA	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
IR	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
AER	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
TPEEK	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
QK	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
QR	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
EEQAE				
PDGTE	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
AADK				
AK	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>

Tabel 16. Hasil akhir skrining peptida (I6VKR6)

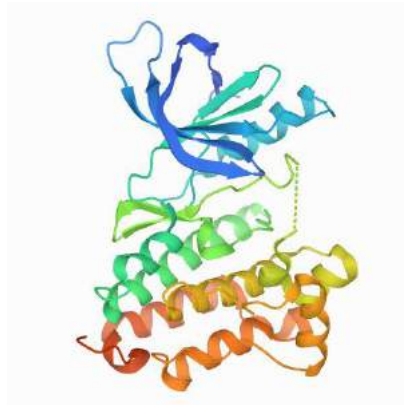
Sekuen Peptida	Prediksi Anti-kanker	Prediksi Kelarutan	Prediksi Alergenisitas	Prediksi Toksisitas
VIQ	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
DTSK	Anticp	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>

EA	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
IR	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
AER	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
SPEEK	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
QK	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
QR	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>
EEQAEP				
DGTEA		<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	
ADK	Anticip	<i>Good water solubility</i>	<i>Probable Non-Allergen</i>	<i>Non-Toxin</i>

Tabel 15 dan **Tabel 16** menunjukkan hasil skrining sekuen peptida berpotensi sebagai obat anti-kanker dengan sifat kelarutan yang baik, tidak bersifat alergi dan tidak bersifat toksik. Pada **Tabel 16** dengan kode T1QW49 menunjukkan 5 dipeptida yaitu EA, IR, QK, QK dan AK, 1 tripeptida yaitu AER dan 3 oligopeptida yaitu DTSK, TPEEK dan EEQAEPDGTEAAD sedangkan pada **Tabel 17** dengan kode I6VKR6 menunjukkan 4 dipeptida yaitu EA, IR, QK dan QR, 2 tripeptida yaitu VIQ dan AER, 3 oligopeptida yaitu DTSK, SPEEK dan EEQAEPDGTEAAD.

5.9 Preparasi Protein dan Ligan Peptida Aktif untuk Docking

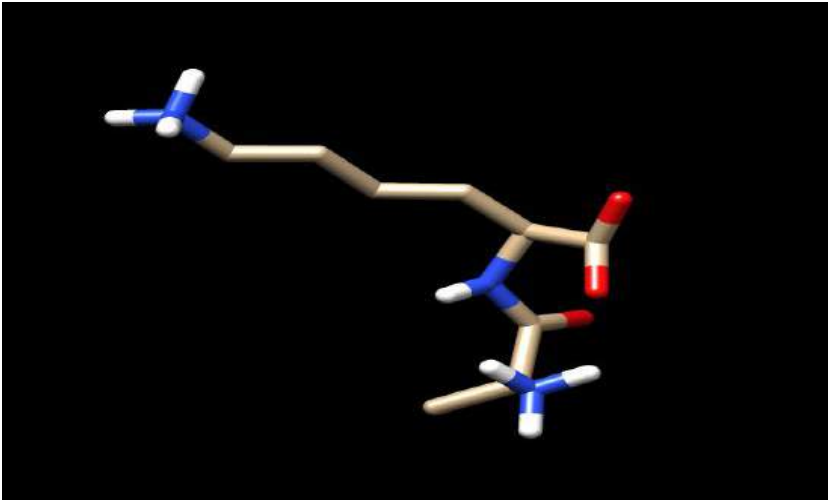
Preparasi protein dan ligan menggunakan program USCF Chimera1.14. (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>). Pada penelitian ini digunakan protein tirosin kinase (PDB ID: 6Z4D) sebagai senyawa protein anti-kanker yang diunduh pada *protein data bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/structure/6Z4D>). Struktur protein tirosin kinase yang telah dipreparasi dapat dilihat pada **Gambar 16**.



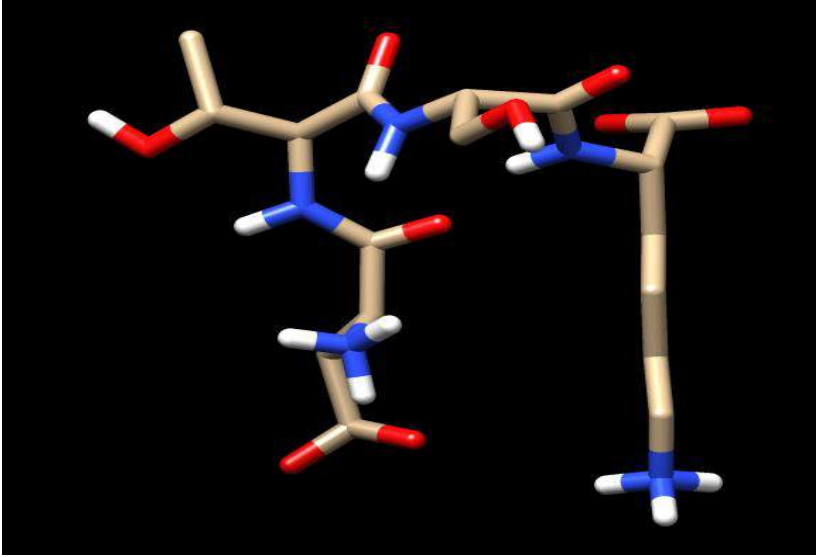
Gambar 16. Struktur 3D protein tirosin kinase

Gambar 17 menunjukkan struktur 3D protein tirosin kinase yang dirilis pada tahun 2020 oleh Janina Niggenaber, Matthias P. Muller dan Daniel Rauh yang memiliki 2 rantai yaitu A dan B dan memiliki 333 panjang urutan (*sequence length*). Diuji menggunakan *X-Ray Diffraction* dan memiliki resolusi 2.00 Å (Niggenaber *et al.*, 2020).

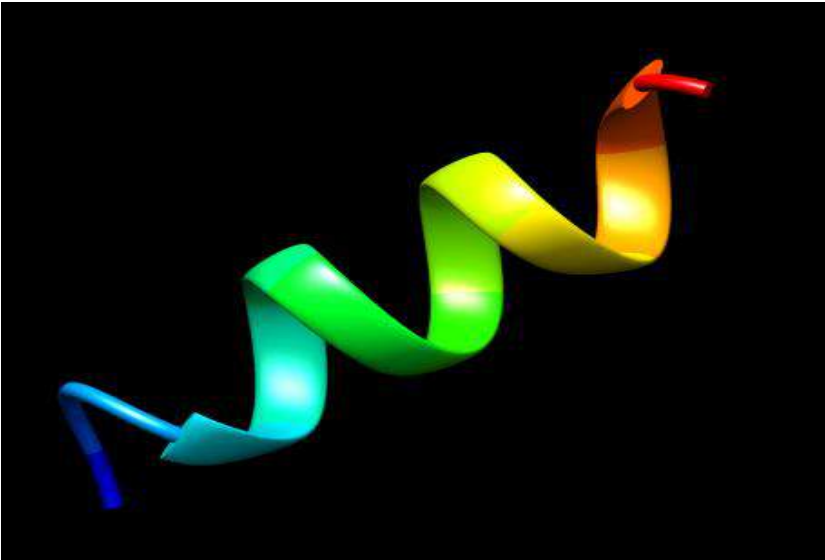
Membuat struktur 3D dari ligan AK, DTSK, EEQAEPDGTEAADK, IR, SPEEK dan TPEEK dengan menggunakan program USCF Chimera1.14. Setelah USCF Chimera1.14 dibuka kemudian pilih *tools* lalu *structure editing* lalu *build structure* lalu pilih *peptida* kemudian diketik masing-masing ligan dan pilih *ok* sehingga gambar struktur 3D ligan tersedia. Setelah gambar ligan tersedia kemudian pilih *tools* lalu *structure editing* lalu *minimize structure* lalu pilih *minimize* dan pilih *ok*. Hasil preparasi ligan dapat dilihat pada **Gambar 17**.



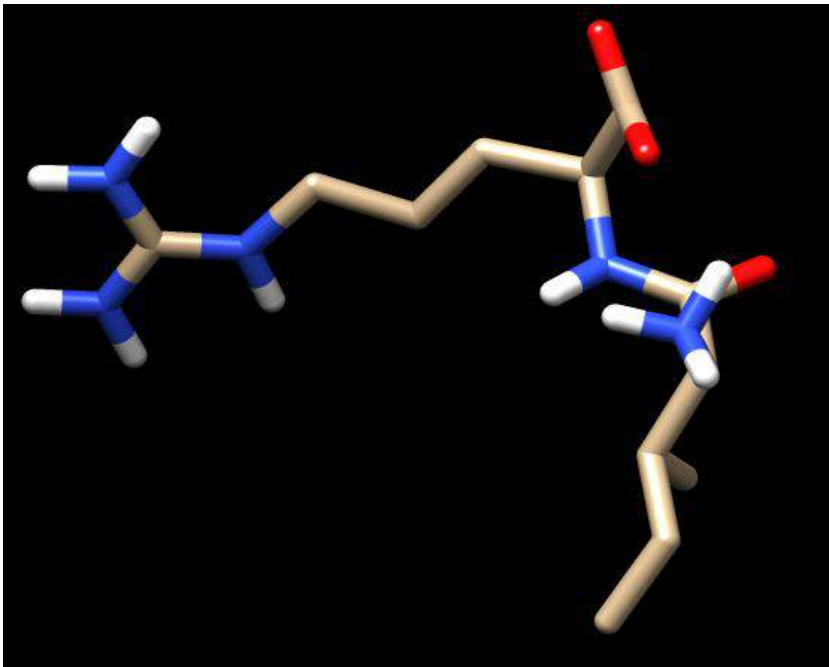
a.



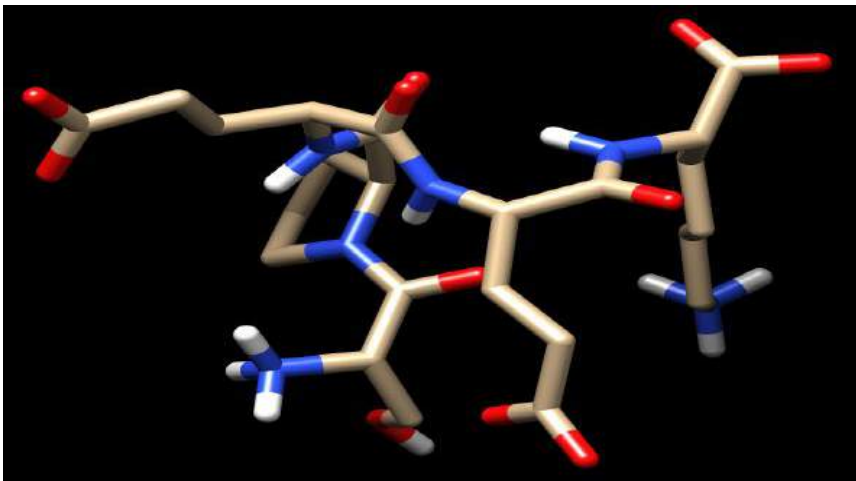
b.



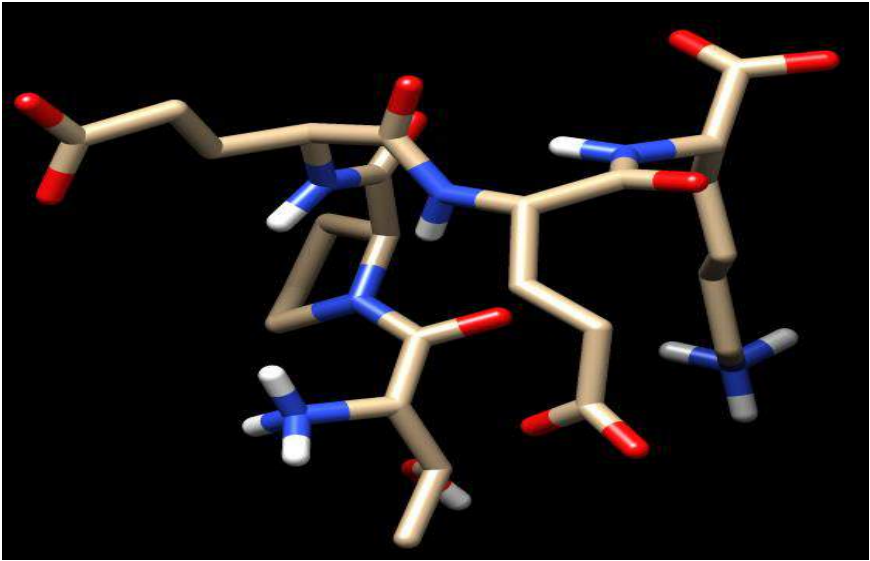
c.



d.



e.



f.

Gambar 17. Hasil preparasi ligan dengan USCF Chimera1.14 (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK dan (f) Ligan TPEEK

Gambar 17 menunjukkan hasil preparasi ligan yang energinya sudah diminimalisasi. Hasil minimalisasi energi menunjukkan bahwa ligan memiliki konformasi yang lebih stabil (Adelina, 2014) sedangkan pada preparasi protein target dengan memisahkan protein dengan ligan yang bertujuan untuk mendapatkan protein tanpa ligan sehingga tersedia ruang untuk proses *docking* dan juga dilakukan penghilangan molekul air (H_2O) disekitar struktur protein dan untuk menyisakan asam amino pada

protein target sehingga pada proses *docking* yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan asam amino (Huey *et al.*, 2012).

5.10 Molecular Docking dengan Web Server SwissDock

Molecular docking dilakukan menggunakan *web server* SwissDock (<http://www.swissdock.ch/>) dan divisualisasikan menggunakan program USCF Chimera1.14.

(<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>).

SwissDock digunakan untuk memprediksi interaksi molekuler yang mungkin terjadi antara protein target dan molekul kecil. Docking dilakukan antara protein target dengan ligan uji dan protein target dengan ligan pembanding. Hasil yang didapat adalah data energi dan struktur hasil *docking* (Ferreira & Jr, 2019) sedangkan Chimera1.14. digunakan sebagai program untuk visualisasi interaktif dan analisis struktur molekul.. Hasil *docking molecular* dapat dilihat pada **Tabel 17** dan **Gambar 18**.

Tabel 17. Hasil docking molekuler pada EFGR

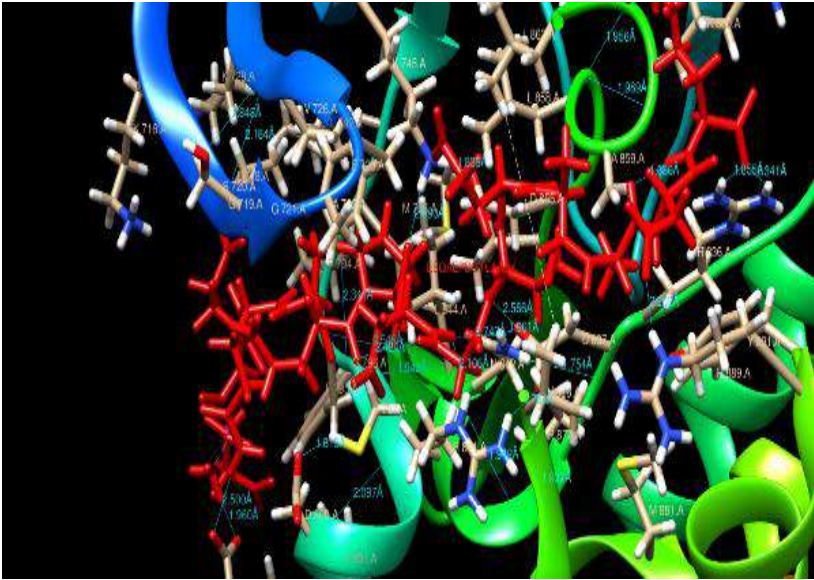
Ligan	ΔG (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Intertaksi Hidrofobik
AK	-9.72	Lys-716, Asp-800, Glu-804 (2 ikatan)	Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794, Phe-795

DTSK	-10.53	Asp-855, Asp-837, Asn-842, Lys-745 (2 ikatan), Asp-800, Lys-716	Leu-858, Thr-854, Leu-844, Ala-743, Phe-795, Pro-794
EEQAE PDGTE AADK	-17.08	Glu-804 (2 ikatan), Arg-814, Asn-842, Asp-837, Arg-889, Arg-836 (2 ikatan)	Lys-728, Lys-716, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Leu-844, Thr-854, Tyr-891, Pro-877, Val-876, Met-881
IR	-9.71	Lys-716, Glu-804 (3 ikatan)	Pro-749, Phe-795, Tyr-801, His-805, Leu-718, Val-717, Ser-720
SPEEK	-12.43	Asn-842	Ser-720, Leu-718, Val-726, Phe-723, Leu-747, Leu-858, Leu-862, Lys-860, Ala-859, Arg-836, Leu-799
TPEEK	-13.04	Asp-800 (2 ikatan), Cys-797 (2 ikatan), Ala-722, Asp-855, Asp-837	Leu-862, Ala-859, Val-876, Pro-877, Phe-723, Ser-720, Leu-718, Leu-844, Thr-854, Leu-799
Maveler tinib	-9.71	Lys-716, Leu-718	Val-717, Lys-728, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Met-793, Leu-792, Phe-723, Lys-715, Leu-844

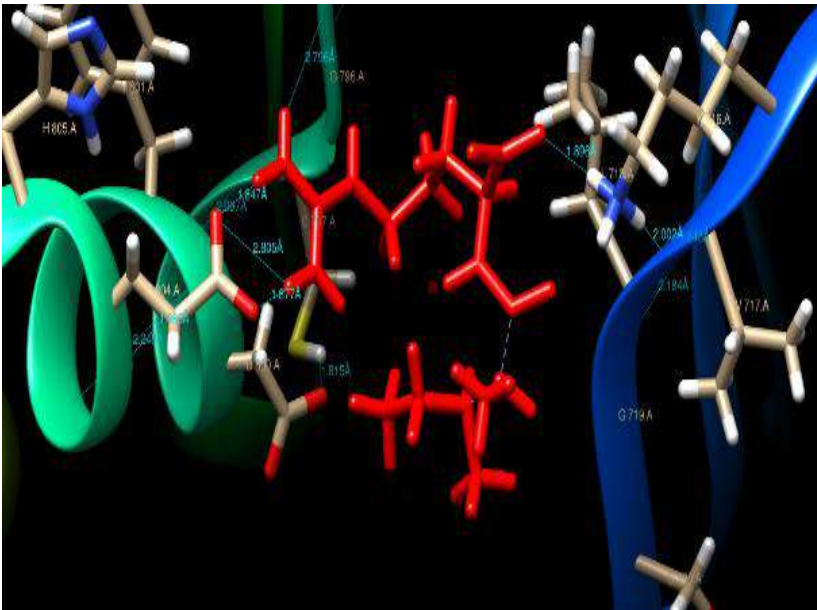
Interaksi yang terjadi berupa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik pada area penambatan $<5\text{\AA}$. *Molecular docking* merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.* 2010). Dari proses *docking* akan diperoleh energi ikatan (ΔG) yang

merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekul pada ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen yang berkontribusi pada harga energi ikatan (ΔG) dari ligan-reseptor (Arwansyah *et al.*, 2014).

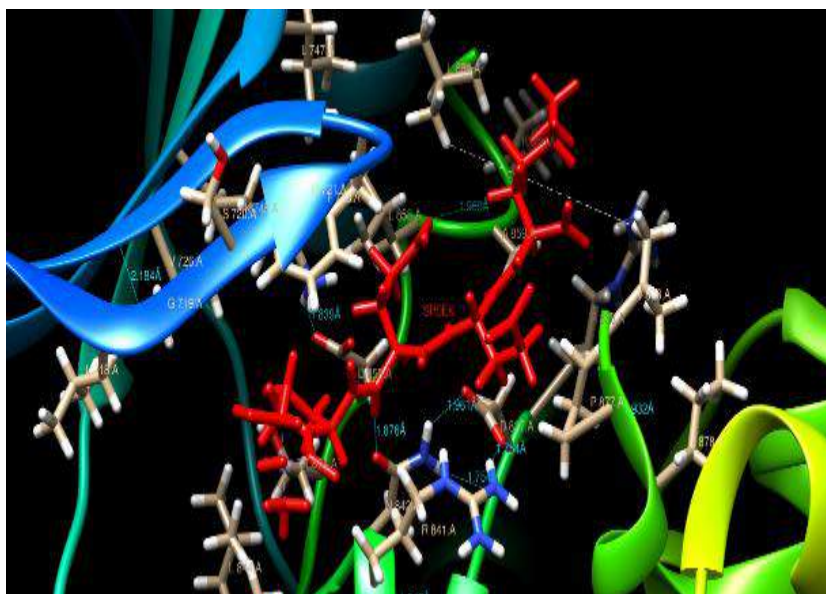
Pada **Tabel 19** hasil *docking* antara ligan AK dengan tirosin kinase menghasilkan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -9.72 kkal/mol, pada ligan DTSK sebesar -10.53 kkal/mol, pada ligan EEQAEPDGTEAADK sebesar -17.08 kkal/mol, pada ligan IR sebesar -9.71 kkal/mol, pada ligan SPEEK sebesar -12.43 kkal/mol, pada ligan TPEEK sebesar -13.04 dan pada Mavelertinib sebagai *native ligand* sebesar -9.71 kkal/mol. Energi ikatan pada proses *docking* berkaitan dengan interaksi dan afinitas ikatan senyawa uji terhadap protein target (Pratoko, 2012). Dapat dilihat energi ikatan ligan IR memiliki nilai energi ikatan (ΔG) yang sama dengan Mavelertinib sedangkan pada ligan AK, DTSK, EEQAEPDGTEAADK, SPEEK dan TPEEK memiliki nilai energi ikatan (ΔG) yang lebih rendah dibandingkan Mavelertinib. Angka yang lebih rendah dibandingkan dengan Mavelertinib sebagai *native ligand* menunjukkan bahwa ikatan yang terjadi antara ligan dan protein lebih stabil sehingga memiliki potensi menghambat kerja enzim



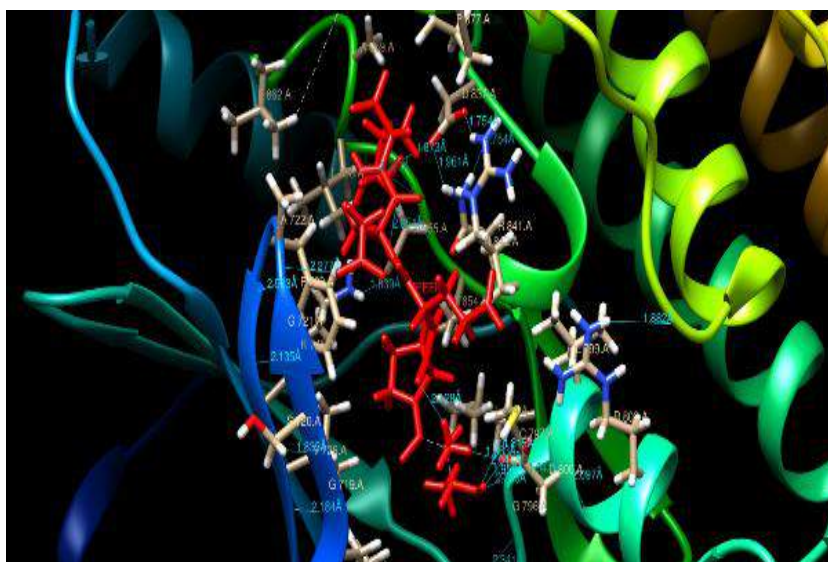
c.



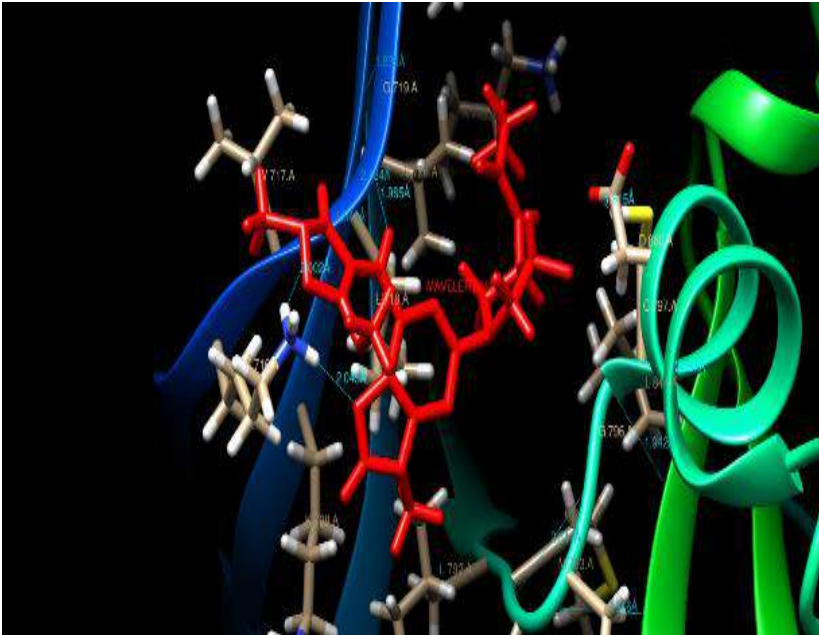
d.



e.



f.



g.

Gambar 18. Hasil docking peptida terhadap tirosin kinase (PDB ID 6Z4D) dengan (a) Ligan AK (b) Ligan DTSK (c) Ligan EEQAEPDGTEAADK (d) Ligan IR (e) Ligan SPEEK (f) Ligan TPEEK dan (g) Mavelertinib

Pada **Gambar 18** (a) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Lys-716, Asp-800 dan Glu-804 (2 ikatan) serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 dan Phe-795. Pada **Gambar 18** (b) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Asp-855, Asp- 837, Asn-842, Lys-745 (2 ikatan), Asp-800 dan Lys-716 serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Leu-858, Thr-854, Leu-844, Ala-743, Phe-795 dan Pro-794. Pada

Gambar 18 (c) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Glu-804 (2 ikatan), Arg-814, Asn-842, Asp- 837, Arg-889 dan Arg-836 (2 ikatan) serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Lys-728, Lys-716, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Leu-844, Thr-854, Tyr-891, Pro-877, Val-876 dan Met-881. Pada **Gambar 18** (d) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Lys-716 dan Glu-804 (3 ikatan) serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Pro-749, Phe-795, Tyr-801, His-805, Leu-718, Val-717 dan Ser-720. Pada **Gambar 18** (e) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Asn-842 serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Ser-720, Leu-718, Val-726, Phe-723, Leu-747, Leu-858, Leu-862, Lys-860, Ala-859, Arg-836 dan Leu-799. Pada **Gambar 18** (f) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Asp-800 (2 ikatan), Cys-797 (2 ikatan), Ala-722, Asp-855 dan Asp-837 serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Leu-862, Ala-859, Val-876, Pro-877, Phe-723, Ser-720, Leu-718, Leu-844, Thr-854 dan Leu-799. **Gambar 18** (g) terdapat ikatan hidrogen dengan asam amino Lys-716 dan Leu-718 serta terdapat interaksi hidrofobik yaitu Val-717, Lys-728, Leu-792, Pro-794, Phe-795, Met-793, Leu-792, Phe-723, Lys-715 dan Leu-844.

Residu asam amino yang mempunyai interaksi yang sama dengan Mavelertinib untuk ligan AK yaitu Lys-716, Val-717, Pro-794 dan Phe-795, untuk ligan DTSK yaitu Lys-716, Leu-844, Phe-795 dan Pro-794, untuk ligan EEQAEPDGTEAADK yaitu Lys-728, Lys-716, Leu-792, Pro-794, Phe-795 dan Leu-844, untuk ligan IR yaitu Lys-716,

Phe-795, Leu-718 dan Val-717, untuk ligan SPEEK yaitu Leu-718 dan Phe-723 sedangkan untuk ligan TPEEK yaitu Leu-718 dan Leu-844. Residu asam amino yang sama pada masing-masing ligan diikat oleh *active side* yang sama dengan Mavelertinib. Sisi aktif (*active side/binding side*) adalah daerah spesifik pada makromolekul dimana substrat akan terikat dan mengalami reaksi kimia (Toscano *et al.*, 2007).

Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok disebelah dalam struktur globular dari protein (Lins & Brasseur, 1995). Residu yang terlibat pada interaksi hidrofobik merupakan residu dari asam amino yang bersifat nonpolar. Residu asam amino yang bersifat non polar (hidrofobik) cenderung membentuk kelompok pada bagian interior protein (Arwansyah *et al.*, 2014) sedangkan ikatan hidrogen memberikan kontribusi terhadap afinitas senyawa uji dengan protein target (Rachmania *et al.*, 2016).

5.11 Analisis Peptida Aktif dengan SwissADME

Sebelum dilakukan analisi dengan SwissADME, maka rumus ligan harus dikonversi ke rumus SMILES. Sekuen peptida dirubah menjadi rumus SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) menggunakan *web server* NovoPro (<https://www.novoprolabs.com/tools/convert-peptida-to-smiles-string>). SMILES merupakan suatu cara

membaca kode ikatan kimia yang dituliskan untuk melakukan pengenalan senyawa dan informasi kimia dengan cara modern. SMILES diciptakan oleh David Weininger pada tahun 1980 menggunakan konsep graph. Kode SMILES dituliskan dengan karakter dari kode ASCII dan disimpan dalam variabel string. Variabel dari notasi kimia tersebut lebih mudah diproses oleh komputer dan tidak membutuhkan banyak memori. Penggunaan kode SMILES yang sederhana memungkinkan pengguna mengkodekan struktur kimia yang mudah digunakan (Weininger, 1988). Sekuen peptida yang telah dipotong dimasukkan pada dalam kolom yang sudah tersedia kemudian hasil yang diperoleh berupa rumus SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*). Hasil sekuen peptida menjadi rumus SMILES dapat dilihat pada **Tabel 18**.

Tabel 18. Sekuen peptida menjadi rumus SMILES

Sekuen Protein	Rumus SMILES
AK	<chem>N[C@@]([H])(C)C(=O)N[C@@]([H])(CCCCN)C(=O)O</chem>
DTSK	<chem>N[C@@]([H])(CC(=O)O)C(=O)N[C@@]([H])([C@]([H])(O)C)C(=O)N[C@@]([H])(CO)C(=O)N[C@@]([H])(CCCCN)C(=O)O</chem>
EEQAEPDGT EAADK	<chem>N[C@@]([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@]([H])(CC(=O)O)C(=O)N[C@@]([H])(CCC(=O)N)C(=O)N[</chem>

	<chem>C@@([H])(C)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N1[C@@([H])(CCC1)C(=O)N[C@@([H])(CC(=O)O)C(=O)NCC(=O)N[C@@([H])([C@]([H])(O)C)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(C)C(=O)N[C@@([H])(C)C(=O)N[C@@([H])(CC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(CCCCN)C(=O)O</chem>
IR	<chem>N[C@@([H])([C@]([H])(CC)C)C(=O)N[C@@([H])(CCCNC(=N)N)C(=O)O</chem>
SPEEK	<chem>N[C@@([H])(CO)C(=O)N1[C@@([H])(CCC1)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(CCCCN)C(=O)O</chem>
TPEEK	<chem>N[C@@([H])([C@]([H])(O)C)C(=O)N1[C@@([H])(CCC1)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(CCC(=O)O)C(=O)N[C@@([H])(CCCCN)C(=O)O</chem>
Mavelertinib	<chem>CN1C=C(C(=N1)OC)NC2=C3C(=NC(=N2)N4CC(C(C4)F)NC(=O)C=C)N(C=N3)C</chem>

Tabel 18 adalah hasil sekuen peptida menjadi rumus SMILES dengan NovoPro. SMILES memiliki aturan khusus untuk menunjukkan berbagai struktur molekul. Kombinasi huruf di dalam kurung persegi digunakan untuk mewakili atom ([H] mewakili Hidrogen). Ikatan ditunjukkan dengan karakter khusus. Ikatan tunggal diwakili oleh karakter '-'. Ikatan ganda diwakili oleh simbol '=', rangkap tiga diwakili oleh simbol '#' dan ikatan rangkap

empat diwakili oleh simbol \$ (Mriganka & Subhasish, 2020). Rumus SMILES diperlukan untuk memasukkan data ke *web server* SwissADME yang digunakan untuk mengetahui sifat fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat mirip obat dan keramahan kimia obat dari satu atau beberapa molekul kecil untuk mendukung penemuan obat (SwissADME, 2021).

Analisis dilakukan untuk menghitung deskriptor fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat mirip obat dan keramahan kimia obat dari satu atau beberapa molekul kecil untuk mendukung penemuan obat (SwissADME, 2021). Analisis dilakukan dengan menggunakan *web server* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dengan memasukkan rumus SMILES. Hasil analisis dengan SwissADME dapat dilihat pada **Tabel 19**.

Tabel 19. Analisis dengan SwissADME

Ligan (Rumus Struktur)	BMI (g/mol)	Donor Ikatan H	Aseptor Ikatan H	Log P	Penyera pan GI	Lipi nski	Bioavai lability
AK ($C_9H_{19}N_3O_3$)	217.27	4	5	1.22	High	Yes	0.55
DTSK ($C_{17}H_{31}N_5O_9$)	449.46	9	11	0.32	Low	No	0.17
EEQAEPD GTEAADK ($C_{59}H_{92}N_{16}O_{29}$)	1489.45	23	31	- 1.02	Low	No	0.11

IR (C ₁₂ H ₂₅ N ₅ O ₃)	287.36	6	5	1.00	Low	Yes	0.55
SPEEK (C ₂₄ H ₄₀ N ₆ O ₁₁)	588.61	9	13	0.89	Low	No	0.11
TPEEK (C ₂₅ H ₄₂ N ₆ O ₁₁)	602.63	9	13	1.30	Low	No	0.11
Mavelertinib (C ₁₈ H ₂₂ N ₉ O ₂)	415.42	2	7	2.57	High	Yes	0.55

Lipinski *et al* (1997) telah menganalisis 2.245 obat dari data dasar World Drugs Index. Hasil analisis menyimpulkan bahwa senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai: berat molekulnya lebih besar 500, nilai log koefisien partisi lemak/air (log P) lebih besar +5, ikatan-H donor (HBD) tidak lebih besar 5, dan ikatan-H aseptor (HBA) tidak lebih besar 10. Analisis tersebut dikenal sebagai hukum lima Lipinski karena semua nilai merupakan kelipatan dari angka lima. Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan penyerapan obat yang baik dari saluran gastrointestinal (Latif *et al.*, 2018). Bioavailabilitas merupakan ketersediaan hayati obat di dalam darah untuk dapat memberikan efek terapi. Bioavailabilitas adalah tahap penting yang harus dicapai oleh semua obat, terutama obat-obat oral yang harus melewati berbagai tahapan seperti disintegrasi, kelarutan, disolusi, dan akhirnya dapat menembus membran untuk mencapai sirkulasi sistemik serta memberikan efek terapi (Dressman & Kramer, 2005).

Pada **Tabel 20** menunjukkan hasil analisis bahwa ligan AK memiliki berat molekul sebesar 217.27 g/mol,

jumlah donor ikatan H sebanyak 4, jumlah asetor ikatan H sebanyak 5, nilai log P sebesar 1.22, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *high*, Lipinski menunjukkan *yes* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.55. Hal ini menunjukkan bahwa ligan AK memenuhi aturan Lipinski. Pada ligan DTSK memiliki berat molekul sebesar 449.46 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah asetor ikatan H sebanyak 11, nilai log P sebesar 0.32, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *low*, Lipinski menunjukkan *no* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.17. Hal ini menunjukkan bahwa ligan DTSK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) bersifat *low* dan Lipinski menunjukkan *no*. Pada ligan EEQAEPDGTEAADK memiliki berat molekul sebesar 1489.45 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 23, jumlah asetor ikatan H sebanyak 31, nilai log P sebesar -1.02, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *low*, Lipinski menunjukkan *no* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan EEQAEPDGTEAADK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah aseptor ikatan H melebihi aturan Lipinski, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) bersifat *low* dan Lipinski menunjukkan *no*. Pada ligan IR memiliki berat molekul sebesar 287.36 g/mol jumlah donor ikatan H sebanyak 6, jumlah asetor ikatan H sebanyak 5, nilai log P sebesar 1.00,

Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *low*, Lipinski menunjukkan *yes* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.55. Hal ini menunjukkan bahwa ligan IR tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan jumlah donor ikatan H melebihi aturan Lipinski dan Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) bersifat *low*. Pada ligan SPEEK memiliki berat molekul sebesar 588.61 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah asetor ikatan H sebanyak 13, nilai log P sebesar 0.89, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *low*, Lipinski menunjukkan *no* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan SPEEK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah asepor ikatan H melebihi aturan Lipinski, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) bersifat *low* dan Lipinski menunjukkan *no*. Pada ligan TPEEK memiliki berat molekul sebesar 602.63 g/mol, jumlah donor ikatan H sebanyak 9, jumlah asetor ikatan H sebanyak 13, nilai log P sebesar 1.30, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) menunjukkan *low*, Lipinski menunjukkan *no* dan memiliki skor bioavailabilitasnya sebesar 0.11. Hal ini menunjukkan bahwa ligan TPEEK tidak memenuhi aturan Lipinski dikarenakan berat molekul, jumlah donor ikatan H dan jumlah asepor ikatan H melebihi aturan Lipinski, Penyerapan *Gastrointestinal* (GI) bersifat *low* dan Lipinski menunjukkan *no*.

Menurut penelitian ligan AK (*alanine-lysine*) berpotensi sebagai obat anti-kanker yang telah memenuhi

aturan Lipinski, dimana pada penelitian Manavalan *et al* (2017) menunjukkan bahwa peptida anti-kanker (ACP) didominasi oleh beberapa residu asam amino seperti A (*alanine*), F (*phenylalanine*), K (*lysine*), L (*leucine*) dan W (*tryptophan*). Residu asam amino F (*phenylalanine*), A (*alanine*) dan K (*lysine*) sangat disukai di N-terminus dan residu asam amino L (*leucine*) dan K (*lysine*) lebih disukai di C-terminus menurut hasil penelitian dari Agrawal *et al* (2020). Proses penentuan suatu senyawa memiliki potensi sebagai molekul obat dimulai dengan mengetahui apakah senyawa tersebut memenuhi aturan Lipinski (Jannah, 2020). Obat yang tidak memenuhi salah satu aturan Lipinski, maka obat tersebut tidak dapat digunakan secara efektif dengan oral dan disarankan melalui injeksi karena akan berbahaya di dalam tubuh (Suhadi *et al.*, 2019).

Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif. Berat molekul yang lebih dari 500 tidak dapat berdifusi menembus membran sel. Semakin besar nilai log P maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Molekul yang memiliki sifat terlalu hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas didalam tubuh sehingga selektifitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan

hidrogen maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi (Lipinski, 1997).

5.12 Penutup

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian adalah peptida aktif yang diperoleh dari *myosin* Ikan Gabus (*Channa striata*) adalah peptida AK (*alanillysine*). Interaksi peptida aktif AK (*alanillysine*) dengan protein EFGR (PDB ID: 6Z4D) yang berperan pada regulasi sel kanker menghasilkan energi ikatan (ΔG) sebesar -9.72 kkal/mol dan residu asam amino pada ikatan hidrogen berupa Lys-716, Asp-800 dan Glu-804 (2 ikatan) dan interaksi hidrofobik berupa Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 dan Phe-795. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian sintesis peptida AK (*alanillysine*) dan uji *in vitro* dan *in vivo* anti kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelhadi, O., R. Nasri., M. Jridi., L. Mora., M. E. O. Toledo., M. C. Aristoy., I. B. Amara., F. Toldra & M. Nasri. 2017. In Silico Analysis and Antihypertensive Effect Of ACE-Inhibitory Peptidas From Smooth-Hound Viscera Protein Hydrolysate: Enzyme-Peptida Interaction Study Using Molecular Docking Simulation. *Process Biochemistry*. 58: 145-159
- Adelina, R. 2014. Uji Molecular Docking Annomuricin E dan Muricapentocin Pada Aktivitas Antiproliferasi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 12: 32-36.
- Ahmad, M. M., & Komari, N. (2022). Pemodelan Calponin Ikan Gabus (*Channa striata*) dengan Phyre2 dan Interaksi dengan Protein Lain. *Jurnal Natural Scientiae*, 2(1).
- Alam, S., D. Katiyar., R. Goel., A. Vats & A. Mittal. 2013. Role Of Herbals In Cancer Management. *The Journal Of Phytopharmacology*. 2: 46-51.
- Arba, M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish, Yogyakarta.
- Asao, T., F. Takahashi & K. Takahashi. 2019. Resistance To Molecularly Targeted Therapy In Non-Small-Cell Lung Cancer. *Respiratory Investigation*. 57: 20-26.

- Asfar, M., A. B. Tawali & M. Mahendradatta. 2014. Potensi Ikan Gabus (*Channa striata*) Sebagai Sumber Makanan Sehat. *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Industri*. ISBN : 978-602-14822-1-6.
- Agrawal, P., D. Bhagat., M. Mahalwal., N. Sharma & G. P. S. Raghava. 2020. AntiCP: 2.0 An Update Model For Predicting Anticancer Peptidas. *Briefings in Bioinformatics*.
- Aristyani, S., Nur, M. I., Widyarti, S., & Sumitro, S. B. 2018. In silico Study of Active Compounds ADMET Profiling in *Curcuma Xanthorrhiza* Roxb and *Tamarindus indica* as Tuberculosis Treatment. *Jurnal Jamu Indonesia*. 3: 101–108.
- Arwansyah., L. Ambarsari & T. I. Sumaryada. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. 1: 11-19.
- Awaludin, R. 2006. Menangani Kanker Dengan Radiopeptida. *Buletin Alara*. 2: 83-86.
- Bode, A. 2018. Support Vector Machine Menggunakan Forward Selection Untuk Prediksi Penjualan Obat. *Tecnoscienza*. 3: 15-28.
- Bohmova, E., D. Machova., M. Pechar., R. Pola., K. Venclikova., O. Janouskova & T. Etrych. Cell -

- Penetrating Peptidas: A Useful Tool For The Delivery Of Various Cargoes Into Cells. *Physiol Res.* **67**:267-279.
- Boye, J. I & S. B. Godefroy. 2010. *Allergen Management In The Food Industry*. A John Wiley & Sons Inc, Canada.
- Brooks, G. A & T. Fahey. 1985. *Physiological Exercise: Human Bioenergetics and Its Applications*. Mac Millan Publishing Company, New york.
- Castilla, J. C., A. J. H. Alvarez., C. J. Martinez., C. J. Hernandez., M. Alaiz., J. G. Calle., J. Vioque & G. D. Ortiz. 2012. Antioxidant and Metal Chelating Activities Of Phaseolus Vulgarisl. Var. Jamapa Protein Isolates, Phaseolin and Lectin Hydrolysates. *Food Chemistry*. **131**: 1157-1164.
- Chen, J. Y., Lin, W. J., & Lin, T. L. 2009. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells. *Peptides*. **9**: 1636–1642.
- Chiang, A. C & J. Massague. 2008. Molecular Basis Of Metastasis. *New England Journal Of Medicine*. **359**: 2814–23.
- Courtenay, W. R & J. D. Williams. 2004. *Snakeheads (Pisces: Channidae): A Biological Synopsis and Risk Assessment*. U.S Geological Survey.
- Dara, A. I & P. Husni. 2017. Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*. **15**: 49-57.

- Di, L. & E. Kerns. 2008. *Drug-Like Properties: Concept, Structure Design and Methods From ADME To Toxicity Optimization*. ISBN: 978-0123695208.
- Dimitrov, I., D. R. Flower & I. Doytchinova. 2013. Allertop A Server For In Silico Prediction Of Allergens. *BMC Bioinformatics*. **14**: 1-9.
- Dressman, J & J. Kramer. 2005. *Pharmaceutical Dissolutin Testing*. Pharmaceutical Dissolutin Testing, United State.
- Dziuba, M., B. Dziuba & A. Iwwaniak. 2009. Milk Protein As Precursors Of Bioactive Peptidas. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. **8**: 71-90.
- Fakih, T. M., M. L. Dewi & E. Syahroni. 2020. Prediksi Stabilitas Mukroporin Sebagai Kandidat Obat Berbasis Peptida Melalui Simulasi Dinamika Molekular. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. **7**: 210-217.
- Ferreira, L. G., R. N. D Santos., G. Oliva & A. D. Andricopulo. 2015. Molecular Docking and Structure-based Drug Design Strategies. *Molecules*. **20**: 13384-13421.
- Ferreira, G. B & W. F. D. A. Jr. 2019. Docking With Swissdock. *Methods In Molecular Biology*. **2053**: 189-202.
- Fields, K., T. J. Falla., K. Rodan & L. Bush. 2009. Bioactive Peptidas: Signaling The Future. *Journal of Cosmetic Dermatology*. **8**: 8-13.

- Firlianty., E. Suprayitno, Hardoko & H. Nursyam. 2014. Protein Profile and Amino Acid Profile Of Vacuum Drying and Freeze- Drying Of Family Channidae From Central Kalimantan, Indonesia. *International Journal Bioscience*. 5: 75-83.
- Fitriyani, E & I. M. Deviarni. 2013. Pemanfaatan Ekstrak Albumin Ikan Gabus (*Channa striata*) Sebagai Bahan Dasar Cream Penyembuh Luka. *Vokasi*. 9: 166-174.
- Frimayanti, N., Meiriza, D., & Alifah, N. K. 2021. Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549 (Molecular Docking for Chalcone Analogue Compounds as Inhibitor for Lung Cancer A549). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 1: 87–95.
- Fosgerau, K & T. Hoffmann. 2015. Peptida Therapeutics: Current Status and Future Directions. *Drug Discov Today*. 20:122-128.
- Frisch, D. H & A. M. Thorndike. 1964. *Elementary Particles*. Princeton, New Jersey.
- Ganong, F. W. 1999. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi-17. EGC, Jakarta.
- Garg, V. K., Avashthi, H., Tiwari, A., Jain, P. A., Ramkete, P. W., Kayastha, A. M., & Singh, V. K. 2016. MFPPi-Multi FASTA ProtParam Interface. *Bioinformatics*. 2: 74–77.

- Gilson, M. K & H. X. Zhou. 2007. Calculation Of Protein-Ligand Binding Affinities. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. **36**: 21-42.
- Girija, C. R., P. Karunakar., C. S. Poojari., N. S. Begum & A. A. Syed. 2010. Molecular Docking Studies of Curcumin Derivatives With Multiple Protein Targets For Procarcinogen Activating Enzyme Inhibition. *Journal Of Proteomics & Bioinformatics*. **3**: 200-203.
- Grisoni, F., C. S. Neuhaus., G. Gabernet., A. T. Muller., J. A. Hiss & G. Schneider. 2018. Designing Anticancer Peptides By Constructive Machine Learning. *ChemMedChem*. **13**: 1300-1302.
- Grosdidier, A., V. Zoete & O. Michielin. 2011. Swissdock, A Protein-Small Molecule Docking Web Service Based On EADock DSS. *Nucleic Acids Research*. **39**: 270-277.
- Gultom, O. W., S. Lestari & R. Nopianti. 2015. Analisis Proksimat Protein Larut Air dan Protein Larut Garam Pada Beberapa Jenis Ikan Air Tawar Sumatera Selatan. *Jurnal Teknologi Hasil Perikanan*. **4**: 120-127.
- Gupta, S., P. Kapoor., K. Chaundhary., A. Gautam & R. Kumar. 2013. In Silico Approach For Predicting Toxicity Of Peptides And Proteins. *Plos One*. **8**: 1-10.
- Guruprasad, K., B. V. B. Reddy, & M. W. Pandit. 1990. Correlation Between Stability Of A Protein And Its Dipeptide Composition: A Novel Approach For

- Predicting In Vivo Stability Of A Protein From Its Primary Sequence. *Protein Engineering, Design and Selection*. 4 : 155–161.
- Guyton, A. C & J. E. Hall. 1995. *Textbook Of Medical Physiology*. Elsevier Inc. Philadelphia.
- Hajisharifi, Z., M. Piryaei., M. M. Beigi., M. Behbahani & H. Mohabatkar. 2014. Predicting Anticancer Peptides With Chou's Pseudo Amino Acid Composition And Investigating Their Mutagenicity Via Ames Test. *Journal Of Theoretical Biology*. 341: 34-40.
- Hamzah, N., Dhuha, N. S., & Ramadhan, R. 2015. Studi in Silico Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (Hksa) Senyawa Turunan Benzimidazole, Docking Molekul, Penelusuran Farmakofor, Virtual Screening, Uji Toksisitas, Profil Farmakokinetik Sebagai Anti-Tuberkulosis. *JF FIK UINAM*. 3: 92–103.
- Hossain, M. K., G. A. Latifa & M. M. Rahman. 2008. Observations On Induced Breeding Of Snakehead Murrel, *Channa striatus* (Bloch, 1793). *Int. J. Sustain. Crop Prod*. 3: 65-68.
- Hsu, K. C., Chan, E. C. Y. L., & Jao, C. L. 2011. Antiproliferative activity of peptides prepared from enzymatic hydrolysates of tuna dark muscle on human breast cancer cell line MCF-7. *Food Chemistry*. 2: 617–622.

- Hue J., H. Pan., W. Liang., D. Xiao., X. Chen., M. Guo & J. He. 2017. Prognostic Effect Of Albumin To Globulin Ratio In Patients With Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal Of Cancer*. 8: 4002-4010.
- Huey, R., G. M. Morris & S. Forli. 2012. *Using AutoDock 4 and AutoDock Vina With AutoDockTools: A Tutorial*. The Scripps Research, California.
- Innovagen AB. <http://www.innovagen.com/>. (diakses pada tanggal 6 April 2021)
- Jais, M & A. Manan. 2007. Pharmacognosy and Pharmacology of Haruan (*C. striatus*), A Medicinal Fish With Wound Healing Properties. *Boletin Latinoamericano y Del Caribe De Plantas Medicinales y Aromaticas*. 6: 52-60.
- Jamaluddin, J. A. F., T. M. Pau & M. N. S. Azizah. 2011. Genetic Structure Of The Snakehead Murrel, *Channa striata* (Channidae) Based On Cytochrome C Oxidase Subunit I Gene: Influence Of Historical and Geomorphological Factors. *Genetic and Molecular Biology*. 34: 152-160.
- Jannah, N. 2020. Studi In Silico Analog Heksagamavunon-6 Sebagai Anti-Helicobacter Pylori. *Indonesian Journal Of Pharmacy & Natural Product*. 3: 33-40.

- Jiang, R., X. Du & B. Lonnerdal. 2014. Comparison Of Bioactivities Of Talactoferrin and Lactoferrins From Human and Bovine Milk. *Journal Of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. **59**: 642-52.
- Juliana, K., Amin, M., & Suarsini, E. 2016. Analisis Virtual Screening Senyawa Alami Anti Aging Kandidat Inhibitor Komplek Protein MMP1. Seminar Nasional Pendidikan Dan Saintek. 1: 114–125.
- Khairah, N. U., M. Amin., D. Maulina & I. Rakhmawati. 2019. Molekular Docking Senyawa Zerumbone Sebagai Obat Anti-Bakteri Terhadap Protein TDP. *Jurnal Bioterdidik*. 7: 44-48.
- Kim, S & I. Wijesekara. 2010. Development and Biological Activities Of Marine Derived Bioactive Peptida: A Review. *Journal Of Functional Food*. **2**: 1-9.
- Korhonen, H. 2009. Milk-Derived Bioactive Peptidas: From Science To Applications. *Jorunal of Functional Foods*. 1: 177-187.
- Kottelat, M., A. J. Whitten., S. N. Karrtikasari & S. Wirjoatmodjo. 1993. *Freshwater Fishes of Western Indoneisa and Sulawesi*. Periplus Editions.
- Kumalo, H. M., S. Bhakat & M. E. S. Soliman. 2015. Theory and Applications Of Covalent Docking In Drug Discovery: Merits and Pitfalls. *Molecules*. **20**: 1984-2000.

- Kusuma, A. T & D. Hadi. 2019. Virtual Screening Natural Compounds From Plants As Inhibitor Of estrogen Receptor Alpha I (ESR1). *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science and Technology*. **1**: 30-41.
- Kusumaningtyas, E. 2018. Aplikasi Peptida Untuk Meningkatkan Kesehatan dan Produktivitas Ternak. *Wartazoa*. **28**: 89-98.
- Kwan, S. H., N. H. K. A. Aziz & M. N. Ismail. 2020. Bioactive Proteins In *Channa striata* Promote Wound Healing Through Angiogenesis And Cell Proliferation. *Bentham Science*. **27**: 48-59.
- Kyte, J & R. F. Doolittle. 1982. A Simple Method For Displaying The Hydrophobic Character Of A Protein. *Journal of Molecular Biology*. **157**: 105–32.
- Latif, M. S., T. Rusdiana & D. Gozali. 2018. Pengaruh P-Glycoprotein (P-Gp) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *Farmaka*. **15**: 1-6.
- Lee, C. H., H. C. Huang & H. F. Juan. 2011. Reviewing Ligan-Based Rational Drug Design: The Search For An ATP Synthase Inhibitor. *Internasional Journal Of Molecular Sciences*. **12**: 5304-5314.
- Lehmann, J., M. Retz., S. S. Sidhu., H. Suttman., M. Sell., F. Paulsen., J. Harder., G. Unteregger & M. Stockle. 2005. Antitumor Activity Of The Antimicrobial Peptida

- Magainin II Against Bladder Cancer Cell Lines. *European Urology*. **50**: 141-147.
- Liddle, H. G & R. Scott. 1940. *A Greek-English Lexicon*. Clarendon Press.
- Lins, L & R. Brasseur. 1995. The Hydrophobic Effect In Protein Folding. *Faseb Journal*. **9**: 535-540.
- Lipinski, C. A., F. Lombardo., B. W. Dominy & P. J. Feeney. 1997. Experimental and Computational Approaches To Estimate Solubility And Permeability In Drug Discovery And Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **23**: 3-25.
- Manavalan, B., S. Basith., T. H. Shin., S. Choi, M. O. Kim & G. Lee. 2017. MLACP: Machine Learning Based Prediction Of Anticancer Peptidas. *Oncotarget*. **8**: 77121-77136.
- Marino, N., S. Woditschka., L. T. Reed., J. Nakayama., M. Mayer., M. Wetzl & P. S. Steeg. 2013. Breast Cancer Metastasis: Issues For The Personalization Of Its Prevention and Treatment. *American Journal Of Pathology*. **183**: 1084-1095.
- McMahon, T. A. 1984. *Muscles, Reflexes and Locomotion*. Princeton University Press.
- Mergler, M. 2016. *Peptidas In Veterinary Medicine*. In: *Veterinary Peptidas Bachem*. Bachem Group.

- Minkiewicz, P., A. Iwaniak & M. Darewicz. 2019. BIOPEP-UWM Database Of Bioactive Peptides: Current Opportunities. *International Journal Of Molecular Sciences*. **20**: 1-23.
- Minkiewicz, P., J. Dziuba., A. Iwaniak., M. Dziuba & M. Darewicz. 2008. BIOPEP Database and Other Programs For Processing Bioactive Peptide Sequences. *J AOAC Int*. **91**:965-80.
- Mriganka, N & G. Subhasish. 2020. Toxicity Detection In Drug Candidates Using Simplified Molecular-Input Line-Entry System. *International Journal Of Computer Applications*. **175**: 1-4.
- Naim, A. B. 1980. *Hydrophobic Interaction*. Plenum Press, New York.
- Nelson, D.L., & M. M. Cox. 2007. *Lehninger Principles of Biochemistry 4rd Edition*. WH Freeman, New York.
- Niggenaber, J., L. Heyden., T. Grabe., M. P. Muller., J. Lategahn & D. Rauh. 2020. Complex Crystal Structures Of EGFR With Third-Generation Kinase Inhibitors and Simultaneously Bound Allosteric Ligands. *American Chemical Society*. **12**: 2484-2490.
- Komari, N. & Suhartono, E. (2020). Cadmium binding to antioxidant enzymes: in silico study. In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. 980, No. 1, p. 012038). IOP Publishing.

- Noviardi., Harry & Fachrurrazie. 2015. Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka*. 5: 243-51.
- Nursamsiar., A. T. Toding & A. Awaluddin. 2016. Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi dan Toksisitas. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 13: 92-100.
- Pandapotan, R. A & I. Rengganis. 2016. Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 3: 45-52.
- Pangribowo, S. 2019. Beban Kanker di Indonesia. Pusat Data Dan Informasi Kemeterian Kesehatan RI, Jakarta.
- Paul, M. K. & A. K. Mukhopadhyay. 2004. Tyrosine Kinase- Role and Significance In Cancer. *International Journal Of Medical Sciences*. 1: 101-115.
- Peptida Cutter. https://web.expasy.org/peptida_cutter/. (diakses pada tanggal 6 April 2021)
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. 2021. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1: 8–20.

- Pratoko, D. K. 2012. Molecular Docking Turunan Kalkon Terhadap Reseptor Estrogen β (Er- β) Sebagai Antikanker Payudara. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*. **14**: 20-25.
- Pusdatin. 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rachmania, R. A., S. Supandi & F. A. D. Cristina. 2016. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Farmasi Indonesia*. **13**: 239-251.
- Rester, U. 2008. From Virtuality To Reality - Virtual Screening In Lead Discovery and Lead Optimization: A Medicinal Chemistry Perspective. *Current Opinion In Drug Discovery and Development*. **11**: 559-568.
- Ritonga, A. S & E. S. Purwaningsih. 2018. Penerapan Metode Support Vector Machine (SVM) Dalam Klasifikasi Kualitas Pengelasan Smaw (Shield Metal Arc Welding). *Jurnal Ilmiah Edutic*. **5**: 17-25.
- Roudi, R., N. L Syn & M. Roudbary. 2017. Antimicrobial Peptidas As Biologic and Immunotherapeutic Agents Against Cancer: A Comprehensive Overview. *Frontiers In Immunology*. **8**: 1-10.
- Ruslin., S. R. Putri & M. Arba. 2019. Pemodelan Homologi Protein Receptor Orphan Receptor-1 (ROR-1) Sebagai

- Target Terapi Chronic Lymphocytic Leukimia (CLL).
Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan. 5: 7-12.
- Samsundari, S. 2007. Identifikasi Ikan Segar Yang Dipilih Konsumen Beserta Kandungan Gizinya Pada Beberapa Pasar Tradisional Di Kota Malang. *Jurnal Protein*. 14: 41-49.
- Sanchez, A & A. Vazquez. 2017. Bioactive Peptidas: A Review. *Food Quality and Safety*. 1: 29-46.
- Sangande, F., & Unepetty, J. P. 2021. Identifikasi Senyawa Bahan Alam Sebagai Inhbitor Tirosin Kinase Egfr: Skrining in Silico Berbasis Farmakofor Dan Molecular Docking. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 1: 1-6.
- Schweizer, F. 2009. Cationic Amphiphilic Peptidas With Cancer-Selective Toxicity. *Eur Journal Pharmacol*. 625: 190-194.
- Shafri, M & A. Manan. 2012. Therapeutic Potential Of The Haruan (*Channa striatus*): From Food To Medicinal Uses. *Malaysian Journal Of Nutrition*. 18: 125-136.
- Sharma, D., M. Soni., S. Kumar & G.D. Gupta. 2009. Solubility Enhancement- Eminent Role In Poorly Soluble Drugs. *Journal Of Pharmacy And Technology*. 2: 220-224.
- Sok, N., M. Sentjurc & M. Schara. 1999. Membrane Fluidity Characteristics Of Human Lung Cancer. *Cancer Lett*. 2: 215-220.

- Sousa, S. F., P. A. Fernandes & M. J. Ramos. 2006. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins*. **65**:15-26.
- Suhadi, A., Rizarullah & Feriyani. 2019. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*. **6**: 45-65.
- Suharsono, H & Sumarno. 2017. *Hubungan CA Lambung Dengan Infeksi Kronis Helicobacter Pylori*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana Denpasar.
- SwissADME. 2021. <http://www.swissadme.ch/>.
(diakses pada tanggal 19 April 2021)
- Thenawidjaja M., W. T. Ismayana, & D. S. Retnoningrum. 2017. *Protein Serial Biokimia Mudah dan Menggugah*. Grasindo, Jakarta.
- Toscano, M. D., K. J. Woycechowsky & D. Hilvert. 2007. Minimalist Active-Side Redesign: Teaching Old Enzymes New Tricks. *A Journal Of The German Chemical Society*. **46**: 3212-3236.
- Tyagi, A., A. Tuknait., P. Anand., S. Gupta., M. Sharma., D. Mathur., A. Joshi., S. Singh., A. Gautam & G. P. Raghava. 2015. CancerPPD: A Database Of Anticancer Peptidas and Proteins. *Nucleic Acids Research*. **43**: 837-843.

Tyska, M. J & D. M. Warshaw. 2002. *The Myosin Power Stroke*. **51**: 1–15.

Uniprot. <https://www.uniprot.org/>.

(diakses tanggal 6 April 2021)

Walker, J.M. 2005. *The Proteomics Protocols Handbook*. Humana Press, New Jersey.

Warrington, R & F. S. Dan. 2011. Drug Allergy. *BioMed Central*. **7**: 1-8.

Weininger, D. 1988. SMILES, A Chemical Language and Information System. 1. Introduction To Methodology and Encoding Rules. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **28**: 31-36.

World Health Organization (WHO). 2017. Global Health Observatory Data. *NCD Mortality and Morbidity*.

Yang, X., W. R. Shi., W. J. Yang., T. He., Y. S. Hu., S. S. Wang., W. M. Wei & Y. D. Qin. 2017. Lactoferrin Peptidas Inhibit The Proliferation Of Gastric Cancer Cells and Induce Apoptosis In Vitro. *Acta Univ Med Anhui*. **52**: 781-785.

Zhang, H., D. Han., T. Lv., K. Liu., Y. Yang., X. Xu & Y. Chen. 2019. Novel Peptida Myristoly-CM4 Induces Selective Cytotoxicity In Leukemia K562/MDR And Jurkat Cells By Necrosis And/Or Apoptosis Pathway. *Journal Drug Design, Development and Therapy*. **13**: 2153-2167.

Zhang, W., J. Li., L. W. Liu., K. R. Wang., J. J. Song., J. X. Yan., Z. Y. Li., B. Z. Zhang & R. Wang. 2010. A Novel Analog Of Antimicrobial Peptida Polybia-MPI, With Thioamide Bond Substitution, Exhibits Increased Therapeutic Efficacy Against Cancer and Diminished Toxicity In Mice. *Peptidas. 10*: 1832- 1838.

Glossarium

Albumin	istilah yang digunakan untuk merujuk ke segala jenis protein monomer yang larut dalam air atau garam dan mengalami koagulasi ketika terpapar panas.
Allergen	senyawa yang dapat menginduksi imunoglobulin E (IgE) melalui paparan berupa inhalasi (dihirup), ingesti (proses menelan), kontak, ataupun injeksi.
Antikanker	Obat yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker.
Channa striata	Ikan gabus, spesies ikan snakehead.
Docking molekular	salah satu metode untuk memprediksi interaksi antar molekul, dapat berupa protein atau DNA.
Interaksi hidrofobik	Interaksi akibat efek entropik yang berasal dari gangguan ikatan hidrogen yang sangat dinamis antara molekul air cair oleh zat terlarut nonpolar yang membentuk

struktur seperti klatrat di sekitar molekul non-polar.

In silico eksperimen yang dilakukan di komputer atau melalui simulasi computer.

Kanker penyakit yang disebabkan oleh ketidakteraturan perjalanan 122roteol yang mengakibatkan tumbuhnya daging pada jaringan tubuh yang normal atau sering dikenal sebagai tumor ganas.

Kemotripsin komponen enzim pencernaan yang bekerja di duodenum, di mana ia melakukan 122roteolysis, pemecahan protein dan polipeptida.

Ligan Molekul kecil yang berinterkasi dengan protein pada proses docking.

Myosin bagian dari protein motor berbasis ATP yang antara lain berperan dalam kontraksi otot serta beragam proses motilitas berbasis aktin pada eukariota.

Peptida molekul yang terbentuk dari dua atau lebih asam amino.

Pepsin	enzim endopeptidase yang memecah protein menjadi 123enyawa yang lebih kecil.
Skrining virtual	proses yang secara otomatis mengevaluasi suatu database 123enyawa yang sangat besar menggunakan program computer.
Tirosin kinase	enzim yang dapat mentransfer gugus fosfat dari ATP ke residu tirosin protein spesifik di dalam sel.
Toxin	zat berbahaya yang diproduksi di dalam sel atau organisme hidup, toksikan sintesis yang dibuat oleh proses buatan tidak termasuk.
Tripsin	Enzim protease serin yang ditemukan dalam sistem pencernaan banyak vertebrata, di mana ia menghidrolisis protein.

Indeks

- albumin, 1, 8, 38
allerTOP, iv
AllerTOP, iii
antikanker, v, vi, x, 1, 2, 3, 5,
6, 8, 21, 22, 51, 52
BIOPEP-UWM, iii, vi, xi, 22,
23, 94
Channa striata, i, ii, iii, iv, v,
vii, viii, ix, xi, 5, 6, 8, 16,
38, 39, 40, 87, 89, 91, 93
docking molekul, iii
energi ikatan, iii, 72, 73, 86
Epidermal Factor Growth
Receptor, iii, iv
hidrofobik, iii, 43, 50, 55, 72,
77, 79, 84, 86
ikan gabus, iii, v, vi, 1, 2, 5,
6, 7, 8, 16, 38, 40
ikatan hidrogen, iii, 72, 77,
79, 85, 86
in silico, iii, iv, v, vi, 4, 5, 21,
25, 34, 45
Innovagen, iii, vi, viii, x, xi,
23, 24, 25, 56, 57, 91
ligan, iii, xi, 4, 5, 6, 12, 14,
28, 29, 30, 31, 32, 66, 67,
70, 71, 72, 73, 78, 79, 83,
84, 86
myosin, iii, iv, v, ix, x, 1, 2, 5,
6, 11, 12, 16, 17, 19, 38, 39,
40, 41, 45, 47, 85
peptida, iii, v, vi, x, xii, 2, 3,
4, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 18, 19,
20, 21, 23, 24, 25, 26, 27,
29, 30, 35, 40, 45, 50, 51,
52, 54, 56, 58, 59, 62, 63,
64, 65, 66, 77, 79, 80, 81,
84, 85, 86
PeptidaCutter, iii, xi, 20, 21
protein, iii, iv, v, vi, viii, ix,
x, xi, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11,
14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,
21, 23, 24, 26, 28, 29, 31,
32, 33, 34, 35, 38, 39, 40,
41, 42, 43, 44, 45, 50, 54,
55, 64, 66, 67, 71, 72, 73,
79, 86
sekuen, ix, x, 15, 16, 17, 18,
24, 26, 27, 29, 33, 35, 38,
39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,
50, 51, 54, 56, 58, 59, 62,
63, 64, 66, 79, 80, 81
skrining virtual, iii
SwissADME, iii, viii, ix, x,
xi, 36, 37, 79, 81, 97
SwissDock, iii, vi, viii, ix, xi,
30, 31, 32, 33, 71

tyrosin kinase, xi, xii, 3, 14,
66, 67, 73, 77
ToxinPred, iii, vi, viii, xi, 25,
26, 27, 63
Uniprot, iii, iv, vi, ix, xi, 15,
16, 17, 18, 39, 98

web server, iii, vi, xi, 4, 13,
16, 17, 18, 20, 21, 22, 23,
24, 25, 27, 33, 34, 35, 36,
37, 39, 41, 45, 50, 56, 59,
63, 71, 79, 81

Monograf

Menggagas Harapan Baru : Peptida Ikan Gabus sebagai Pemusnah Kanker

Ikan gabus adalah ikan yang tersebar luas di Kalimantan. Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan air tawar yang banyak dimanfaatkan pada bidang kesehatan dan farmasi yang digunakan sebagai obat karena kandungan yang dimilikinya telah terbukti secara klinis pada beberapa penyakit. Salah satu komponen utama ikan gabus adalah protein. Protein mengandung peptida aktif yang mempunyai peran kesehatan. Penelitian dalam buku ini bertujuan untuk melakukan skrining virtual peptida aktif dari protein myosin ikan gabus (*Channa striata*) dan mempelajari interaksi peptida aktif dengan protein Epidermal Factor Growth Receptor (EFGR) dengan molecular docking. Protein Epidermal Factor Growth Receptor (EFGR) adalah protein penting yang berpengaruh pada pertumbuhan kanker. Skrining virtual menggunakan beberapa web server antara lain Uniprot, PeptidaCutter, BIO-PEP-UWM, Innovagen AB, AllerTOP, ToxinPred, SwissDock dan SwissADME. Hasil skrining virtual menunjukkan bahwa beberapa peptida aktif berpotensi sebagai antikanker antara lain: 6 dipeptida yaitu EA, IR, QK, QK, QR dan AK, 2 tripeptida yaitu VIQ dan AER dan 4 oligopeptida yaitu DTSK, SPEEK, TPEEK dan EEQAEPDGTEAAD. Hasil akhir dari proses docking molekul menunjukkan bahwa peptide AK (alanillysine) dengan protein EFGR (PDB ID: 6Z4D) menghasilkan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -9.72 kkal/mol dan residu asam amino pada ikatan hidrogen berupa Lys-716, Asp-800 dan Glu-804 (2 ikatan) dan ikatan hidrofobik berupa Val-717, Ser-720, Glu-804, Tyr-801, His-805, Pro-794 dan Phe-795. Peptida AK secara *in silico* memiliki potensi sebagai obat anti-kanker dengan peran sebagai penghambat protein EFGR.



Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511-3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)