

**PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL  
SENYAWA TURUNAN XANTHONE SEBAGAI SENYAWA  
ANTI KANKER DARAH**

**Fariz Haq Faruqi**

**12141025**



**PROGRAM SARJANA FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA  
BANDUNG  
2019**

## **PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Bhakti Kencana , dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Universitas Bhakti Kencana .

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL  
SENYAWA TURUNAN XANTHONE SEBAGAI SENYAWA  
ANTI KANKER DARAH**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan Program Strata Satu

**Fariz Haq Faruqi**

**12141025**

Bandung, Juli 2019

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



(Deden Indra Dianata, M.Si., Apt)



(Hubbi Nasrullah, M.Si.)

**PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL  
SENYAWA TURUNAN XANTHONE SEBAGAI SENYAWA  
ANTI KANKER DARAH**

**Oleh: fariz haq faruqi**

**ABSTRAK**

Kanker darah merupakan kanker yang menempati urutan ke sembilan terbanyak di Indonesia dimana 4,1% dari penduduk Indonesia mengidap penyakit ini. Xanthone diketahui memiliki aktivitas anti kanker, sehingga dapat diprediksi senyawa ini memiliki aktivitas dengan mekanisme menginhibisi pada protein target Bcl-2. Penelitian ini bertujuan mendapatkan gambaran interaksi senyawa uji dengan protein target Bcl-2 (PDB ID 6GL8) dan stabilitas interaksinya. Tahapan awal dilakukan penambatan molekul terhadap sepuluh senyawa uji turunan xanthone. Parameter penambatan molekul yang digunakan adalah nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $k_i$ ) dan kemudian analisis dilanjutkan dengan melakukan dinamika molekul terhadap senyawa uji dengan rentang waktu 50 nanodetik. Hasil penambatan molekul terbaik adalah senyawa uji turunan xanthone 8 nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $k_i$ ) berturut-turut adalah -6,55 kkal/mol dan 15,90  $\mu\text{M}$ . Analisis dinamika molekul diperoleh nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) terbaik dimiliki senyawa turunan xanthone 3 dengan nilai -22,46 kkal/mol. Disimpulkan bahwa senyawa turunan xanthone dapat membuat interaksi cukup baik antara protein target Bcl-2 dan senyawa uji turunan xanthone.

Kata Kunci: dinamika molekul, Bcl-2, xanthone, penambatan molekul

# **MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMIC XANTHONE DERIVATES AS ANTI BLOOD CANCER**

By: fariz haq faruqi

## **ABSTRACT**

Blood cancer is the type of cancer that ranks ninth most in Indonesia where 4.1% of Indonesia's population has this disease. xanthenes are known to have anti-cancer activity, so it can be predicted that these compounds have inhibitory mechanism activity at Bcl-2 receptors . This study aims to obtain an overview of the interaction of test compounds with the target protein Bcl-2 (PDB ID 6GL8) and the stability of their interactions. The initial stages are docking against ten xanthone derivative test compounds. The docking parameters used are the value of bond-free energy ( $\Delta G$ ) and inhibition constants ( $k_i$ ) and then the analysis is continued by carrying out molecular dynamics on the test compounds with a time span of 50 nanoseconds. The best docking results are xanthone derivative test compounds 8 value of bond-free energy ( $\Delta G$ ) and inhibition constants ( $k_i$ ) are -6.55 kcal / mol and 15.90  $\mu$ M respectively. Molecular dynamics analysis obtained the best bond free energy value ( $\Delta G$ ) possessed by xanthone 3 derivative with a value of -22.46 kcal / mol. It was concluded that the xanthone derivative compounds can make a good interaction between the Bcl-2 target protein and the xanthone derivative test compound.

Keywords: molecular dynamics Bcl-2, xanthone, molecular docking

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat Rahmat dan Karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Shalawat beserta salam semoga senantiasa terlimpah curahkan kepada Nabi Muhammad SAW, kepada keluarganya, para sahabatnya hingga kepada umatnya hingga akhir zaman, amin.

Penulisan skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana pada Program Farmasi Universitas Bhakti Kencana . Judul yang penulis ajukan adalah “PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA TURUNAN XANTHONE SEBAGAI SENYAWA ANTI KANKER DARAH “

Dalam penyusunan dan penulisan proposal ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis dengan senang hati menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat

1. Bapak H. Mulyana selaku ketua Universitas Bhakti Kencana (UBK).
2. Bapak Deden Indra Dinata, M.Si., Apt. Selaku pembimbing utama dan Bapak Hubbi Nashrullah., M.Si. selaku pembimbing serta yang telah menyempatkan waktu, pikiran dan bimbingan pengarahan serta memiliki pengaruh besar terhadap proses penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga segala bimbingan

serta bantuan bapak pembimbing mendapat imbalan yang lebih baik dari Allah SWT.

3. Kedua Orangtua penulis serta keluarga yang selalu mendoakan dan memberi semangat dalam bentuk moril maupun materil kepada penulis.
4. Bapak dan ibu dosen yang telah memberikan bimbingan serta bantuan selama menempuh pendidikan di Program Studi Farmasi Universitas Bhakti Kencana .
5. Sahabat seperjuangan kelas FA4 angkatan 2014 yang selalu saling memberikan semangat dan dukungan selama penyusunan tugas akhir ini.
6. Teman-teman seperjuangan mahasiswa/i angkatan 2014 yang telah bersama-sama berjuang untuk menyelesaikan studi di Universitas Bhakti Kencana .
7. Semua pihak yang telah membantu kelancaran proposal ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini belum sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun dari rekan-rekan sangat dibutuhkan untuk penyempurnaan skripsi ini. dan penulis berharap semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca umumnya serta dapat dapat menambah ilmu pengetahuan di masa mendatang.

Bandung, Juli 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

ABSTRAK .....	i
ABSTRACT .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Identifikasi Rumusan Masalah .....	3
I.3 Batasan Masalah .....	3
I.4 Tujuan Penelitian .....	4
I.5 Waktu dan Tempat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
II.1 Kanker .....	5
II.2 Kanker darah .....	6
II.3 Bcl-2 .....	9
II.4 Xanthone .....	10
II.5 Docking Molekuler .....	15
II.6 Dinamika Molekuler .....	16
II.7 Protein Data Bank .....	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	18
III.1 Metodologi Penelitian .....	18
BAB IV PERANGKAT HARDWARE DAN SOFTWARE ....	20
IV.1 Perangkat <i>Hardware</i> .....	20
IV.2 Perangkat <i>Software</i> .....	20



BAB V PROSEDUR PENELITIAN .....	22
V.1 Persiapan Reseptor.....	22
V.2 Persiapan Ligan.....	22
V.3 Penentuan Parameter Sifat Fisikokimia.....	22
V.4 Optimasi Geometri.....	22
V.5 Validasi Metode <i>Molecular Docking</i> .....	23
V.6 Simulasi <i>Docking</i> .....	23
V.7 Simulasi <i>Molecular Dynamic</i> .....	24
 BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN.....	 26
VI.1 Penelusuran Pustaka Dan Preparasi Reseptor Protein.....	 26
VI.2 Preparasi Ligan Uji.....	26
VI.3 Penentuan Parameter Sifat Fisikokimia.....	29
VI.3.1 Penentuan Koefisien Partisi (Clogp).....	29
VI.3.2 Penentuan Bobot Molekul (Bm).....	32
VI.3.3 Donor Dan Akseptor Ikatan Hidrogen.....	32
VI.3.4 Penentuan Total Energi (Hasil Optimasi Geometri).....	 34
VI.3.5 Analisis Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) dan Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO).....	 32
VI.4 Molecular Docking.....	36
VI.4.1 Validasi Docking.....	37
VI.4.2 Hasil Energi Bebas Ikatan ( $\Delta g$ ) dan Konstanta Inhibisi (Ki) Ligan Alami.....	 39
VI.4.3 Docking Senyawa Uji.....	41
VI.4.4 Energi Bebas Ikatan ( $\Delta g$ ) dan Konstanta Inhibisi (Ki).....	 42
VI.4.5 Interaksi Ikatan Senyawa Uji.....	43
VI.5 Simulasi Molecular Dynamic Senyawa Uji Terbaik....	44
VI.5.1 Persiapan Berkas Ligan dan Makromolekul.....	44
VI.5.2 Pembuatan Topologi dan Koordinat.....	45
VI.5.3 Minimisasi Sistem.....	45
VI.5.4 Pemanasan Sistem.....	46
VI.5.5 Ekuilibrasi Sistem.....	46
VI.5.6 Produksi.....	46

VI.5.7 Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekul.....	47
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	56
VII.1 Kesimpulan .....	56
VII.2 Saran .....	54
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN .....	64

## DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. : Protein Bcl-2 plus ligan alami (S55746).....	9
Gambar II.2. : Struktur (S55746).....	10
Gambar II.3. : Senyawa turunan xanthone (Shan. 2011).....	11
Gambar VI.1. : protein Bcl-2 plus ligan alami (S55746).....	26
Gambar VI.2. : Visualisasi <i>overlay</i> hasil validasi <i>docking</i> , warna biru adalah ligan alami dan warna merah adalah hasil <i>re-docking</i> ligan alami.....	37
Gambar VI.3. : Visualisasi interaksi hasil <i>docking</i> senyawa ligan alami.....	40
Gambar VI.4. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal.....	47
Gambar VI.5. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal dan protein yang terkompleks dengan ligan alami.....	48
Gambar VI.6. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal dan protein yang terkompleks dengan xanthone 8.....	49
Gambar VI.7. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal dan protein yang terkompleks dengan xanthone 2.....	50
Gambar VI.8. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal dan protein yang terkompleks dengan xanthone 3.....	51
Gambar VI.9. : Grafik RMSD senyawa protein tunggal dengan protein yang terkompeks ligan alami, xanthone 8, xanthone 3 dan xanthone 2 .....	52
Gambar VI.10 : Grafik nilai RMSF .....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel VI.1. : Pemodelan dua dimensi senyawa uji.....	27
Tabel VI.2. : ClogP, BM, H donor dan H akseptor.....	29
Tabel VI.3. : Total energi ligan uji hasil optimasi geometri.....	33
Tabel VI.4. : HOMO, LUMO dan Gap energy ligan uji.....	34
Tabel VI.5. : Interaksi ligan alami dengan target reseptor.....	39
Tabel VI.6. : Energi Bebas Ikatan ( $\Delta G$ ) dan Konstanta Inhibisi ( $K_i$ ).....	42
Tabel VI.7. : Hasil perhitungan MM/GBSA.....	55

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 8 .....	64
Lampiran 2 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking Xanthone 3.....	66
Lampiran 3 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 2.....	68
Lampiran 4 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 9.....	70
Lampiran 5 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 1.....	72
Lampiran 6 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 6.....	74
Lampiran 7 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 5.....	76
Lampiran 8 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 9 .....	78
Lampiran 9 Visualisasi hasil docking dengan tabel interaksi hasil docking xanthone 10.....	80
Lampiran 10 Visualisasi molecular dinamik ligan alami .....	82
Lampiran 11 Visualisasi molecular dinamik xanthone 2 .....	85
Lampiran 12 Visualisasi molecular dinamik xanthone 3.....	88
Lampiran 13 Visualisasi molecular dinamik xanthone 8.....	99

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1 Latar Belakang**

Kanker adalah penyakit tidak menular, merupakan salah satu penyakit mematikan di dunia. Hingga saat ini, kanker masih memiliki resiko kematian yang tinggi bagi manusia (Anggorowati, 2013). Kanker merupakan penyebab utama kematian kedua di dunia, dan bertanggung jawab atas 8,8 juta kematian pada tahun 2015. Secara global, hampir 1 dari 6 kematian disebabkan oleh kanker (*World Health Organization*, 2015). Kanker darah merupakan kanker yang menempati urutan ke sembilan terbanyak di Indonesia dimana 4,1% dari penduduk Indonesia mengidap penyakit ini. (Charisma, 2019). Menurut penelitian yang di lakukan akhir-akhir ini buktikan senyawa yang di sebut xanthone yang dapat mencegah terjadinya dan mencegah penyebaran kanker setra dapat mengobati kanker.

Salah satu aktivitas farmakologis xanthone yang banyak diteliti akhir-akhir ini adalah anti kanker, yang ditandai dengan aktivitas sitotoksiknya, dan dikaitkan dengan bentuk heterosiklik senyawa tersebut. Beberapa senyawa heterosiklik telah terbukti bersifat antikanker, terutama dengan menginduksi apoptosis (Mallareddy, 2012).

Xanthone adalah kelompok senyawa bioaktif yang mempunyai struktur cincin 6 (enam) karbon dengan kerangka karbon rangkap.

Struktur ini membuat xanthone sangat stabil dan serbaguna. Xanthone tergolong derivat dari difenil- $\gamma$ -pyron, yang memiliki nama IUPAC 9H-xantin-9-on. Xanthone terdistribusi luas pada tumbuhan tinggi, tumbuhan paku, jamur, dan tumbuhan lumut. Sebagian besar xanthone ditemukan pada tumbuhan tinggi yang dapat diisolasi dari empat suku, yaitu Guttiferae, Moraceae, Polygalaceae dan Gentianaceae (Sluis, 1985).

Adanya kandungan xanthone dalam kulit manggis bertindak sebagai antioksidan, antiproliferatif (penghambat pertumbuhan kanker), antiinflamasi, dan antimikrobia. Sifat antioksidannya ini akan melebihi vitamin E dan vitamin C. Selain itu, menurut Jastrzebska *et al.* (2003).

Dalam literatur Apoptosis (kematian sel terprogram) memainkan peran penting dalam diferensiasi sel dan dalam penghapusan sel yang menopang kerusakan genetik atau yang mengalami proliferasi sel yang tidak terkendali (Raff, 1998)

Protein keluarga BCL-2 adalah protein membran integral penting yang terletak terutama pada membran luar mitokondria, yang memainkan peran penting dalam mengatur dan mengeksekusi apoptosis (Reed, 2000) Overekspresi protein keluarga BCL-2 (anti-apoptosis), mencegah pelepasan sitokrom c dari mitokondria, dan bertanggung jawab untuk banyak jenis kanker manusia seperti kanker payudara dan darah (Fernández, 2002 dan Lebedeva dkk, 2002).

Berdasarkan latar belakang tersebut dilakukan penelitian *molecular docking* dan *molecular dynamic* dari senyawa aktif turunan xanthone dengan protein target Bcl-2 sebagai obat potensi anti kanker.

## **I.2 Identifikasi Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, maka perumusan masalah yang akan dijadikan bahan penelitian yaitu:

- Bagaimana interaksi antara senyawa turunan xanthon terhadap protein target Bcl-2 sebagai obat yang berpotensi anti kanker darah?
- Bagaimana stabilitas ikatan interaksi ligan senyawa turunan xanthon dengan protein target Bcl-2 sebagai obat potensi anti kanker darah?

## **I.3 Batasan Masalah**

Agar penelitian ini dapat dilakukan lebih fokus, dan mendalam maka penelitian yang diangkat perlu dibatasi variabelnya. Oleh sebab itu, hanya berkaitan dengan “aktivitas senyawa turunan xanthone terhadap protein target Bcl-2 sebagai anti kanker darah”.



#### **I.4 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian ini adalah

- Mengetahui pola interaksi turunan xanthon terhadap protein target Bcl-2 sebagai potensi obat anti kanker dengan menggunakan metode *molecular docking*.
- Mengetahui pola stabilitas turunan xanthon terhadap protein target Bcl-2 sebagai potensi obat anti kanker dengan menggunakan metode *molecular dynamic*.

#### **I.5 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Komputasi Universitas Bhakti Kencana Jl. Soekarno Hatta No. 754 Bandung. Waktu penelitian September 2018.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Kanker**

Kanker terjadi karena pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkendali, yang menyebabkan jaringan tubuh normal rusak. Pada dasarnya, tubuh manusia terdiri dari triliunan sel yang tersebar di setiap organ dan bagian. Sel-sel ini nantinya akan terus tumbuh dan berkembang menjadi sel baru. Sementara sel-sel yang sudah tua, tidak sehat, dan tidak berfungsi lagi akan mati secara alamiah. Sementara sel kanker tidak akan mati dengan sendirinya. Sel ini akan terus mengganda dan memperbanyak diri hingga jumlah yang sudah tak bisa dikendalikan lagi. Perubahan inilah yang bisa memicu munculnya sel kanker.

Dibandingkan dengan sel tubuh, sel kanker memiliki banyak sekali perbedaan. Sel ini dapat tumbuh secara agresif dan menyebar ke bagian tubuh lainnya guna membentuk sebuah jaringan baru. Sel kanker juga tidak bisa mati dan rusak dengan sendirinya.

Penyakit kanker bisa muncul pada bagian tubuh mana pun karena asalnya dari sel dalam tubuh manusia. Maka, ada banyak sekali jenis penyakit kanker yang ditemui pada manusia. Dilaporkan bahwa terdapat lebih dari 200 jenis penyakit kanker yang berbeda (Swari, 2018).

## II.2 Kanker Darah

Leukemia adalah kanker yang terjadi pada sel hematopoetik pembentuk sel darah di sumsum tulang yang bisa menyebabkan infiltrasi atau penyebaran ke peredaran darah, sistem limfatik, atau organ lainnya. Leukemia diklasifikasikan menurut waktu progresifitasnya dan jenis sel-sel darah putih yang abnormal: *Acute Myeloid Leukemia* (AML), *Acute Lymphoid Leukimia* (ALL), *Chronic Myloid Leukemia* (CML), dan *Chronic Lymphoid Leukemia* (CLL).

Pada leukemia akut, sel hematopetik sumsum tulang bersifat imatur sehingga tidak bisa berfungsi sebagaimana mestinya dan sangat cepat perkembangannya. Pada leukemia kronis, sel bersifat lebih matur sehingga masih bisa menjalankan fungsinya meskipun tidak optimal dan pertumbuhannya lebih perlahan.

Diagnosis leukemia akut (AML dan ALL) dimulai dengan tanda dan gejala anemia dan neutropenia, seperti lemas, mudah lelah, demam tanpa sebab infeksi yang jelas, risiko infeksi saluran napas atas atau pneumonia. Pada leukemia kronis (CML dan CLL), gejala dibedakan menjadi tiga fase, fase kronik, akselerasi, dan blast. Pemeriksaan penunjang leukemia berupa pemeriksaan hematologi seperti pemeriksaan darah lengkap, apusan darah tepi, fungsi liver, fungsi pembekuan darah, pungsi lumbal, serta aspirasi sumsum tulang. Pemeriksaan sitogenetik dan *immunophenotyping* juga dapat dilakukan untuk membantu diagnosis leukemia.

Penatalaksanaan leukemia berupa penanganan suportif dan kemoterapi, serta transplantasi stem sel hematopoetik. Terdapat tanda bahaya yang harus dikenali pada leukemia, yaitu keadaan yang mengancam nyawa seperti *disseminated intravascular coagulation* dan leukostasis. Dokter juga harus memantau risiko komplikasi dari terapi kemoterapi yang diberikan, khususnya pada 72 jam pertama pasca kemoterapi (Audrey, 2017).

Pengobatan kanker yang di jalani pasien kanker masih banyak memiliki efek samping yang sangat merugikan bagi tubuh penderitanya diantaranya adalah:

1. Kemoterapi

Kemoterapi dapat menimbulkan efek yang tidak menyenangkan bagi tubuh. Selain membunuh sel kanker, kemoterapi juga dapat merusak sel lain dalam tubuh, seperti sel rambut, kulit, serta lapisan dalam saluran pencernaan. Namun tidak semua pasien akan mengalami efek samping kemoterapi. Beberapa efek samping seperti: mual, rambut rontok, anemia, infeksi, sembelit dan demam (Marianti. 2018).

2. Radioterapi

Efek samping radioterapi tergantung kepada bagian tubuh mana yang terkena radiasi dan seberapa banyak intensitas yang digunakan. Mungkin saja seseorang tidak mengalami efek samping, sementara yang lain mengalami beberapa efek samping

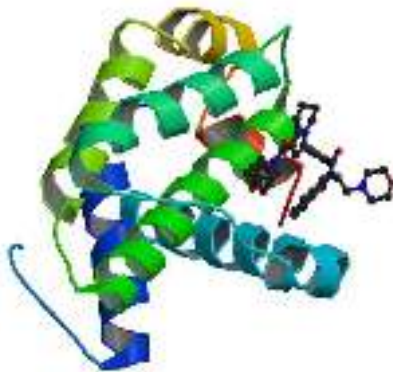
secara sekaligus. Sebagian besar efek samping bersifat sementara, mampu dikendalikan, dan yang terpenting akan segera hilang setelah terapi selesai.

- Kepala dan leher. Radioterapi yang dilakukan di sekitar kepala dan leher, kemungkinan efek samping antara lain kondisi mulut kering, air liur yang mengental, sakit tenggorakan, sulit menelan, perubahan rasa pada makanan yang dikonsumsi, mual, sariawan, dan kerusakan pada gigi.
- Dada. Terapi radiasi yang dilakukan pada bagian dada dapat menyebabkan efek samping berupa batuk, napas yang pendek, dan kesulitan menelan.
- Perut. Di bagian perut, efek samping yang terjadi biasanya mual, muntah, dan diare.
- Panggul. Efek samping dapat berupa iritasi kandung kemih, sering buang air kecil, diare, dan disfungsi seksual sebagai efek dari terapi radiasi yang dilakukan di sekitar panggul.

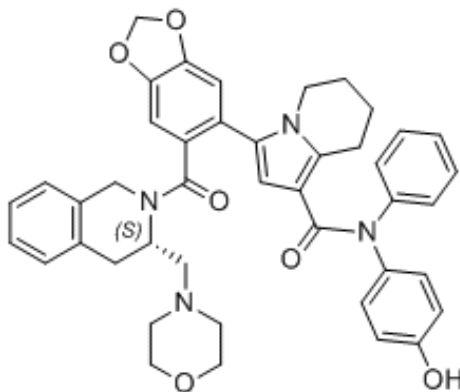
Selain itu ada juga risiko yang umum dikeluarkan setelah terapi radiasi, antara lain kerontokan pada rambut, iritasi kulit di lokasi terapi, dan rasa lelah. Efek tersebut biasanya akan berkurang beberapa hari atau minggu setelah pengobatan selesai. Meski jarang terjadi, radioterapi juga memiliki kemungkinan dampak jangka panjang. Misalnya pengobatan pada bagian kelamin atau panggul berisiko menyebabkan kemandulan yang permanen (Adrian. 2018).

### II.3 Bcl-2

Bcl-2 family terdiri dari bagian pro-apoptosis seperti Bax, Bak, Bad, BclXs, Bid, Bik, Bim dan Hrk, dan bagian anti-apoptosis seperti Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 dan Mcl-1. Anggota anti-apoptosis Bcl-2 bekerja dengan menekan apoptosis melalui blokade pelepasan sitokrom-c, dimana anggota pro-apoptosis bekerja sebagai p romotor. Efek ini lebih tergantung pada keseimbangan antara Bcl-2 dan Bax dibandingkan pada Bcl-2 sendiri (Ghobrial. 2005). Apoptosis adalah proses kematian sel terprogram yang dikontrol secara ketat dan evolusioner, yang sangat penting untuk homeostasis jaringan (Green, 2015).



Gambar II.1 : Protein Bcl-2 plus ligan alami (S55746)



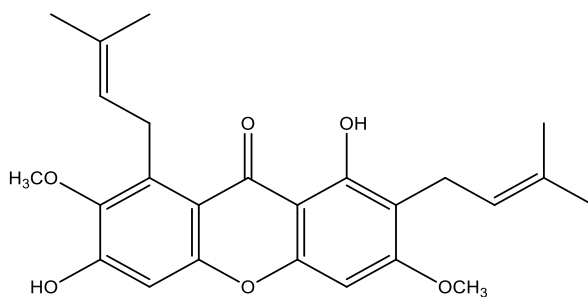
Gambar II.2 : Struktur (S55746)

#### II.4 Xanthone

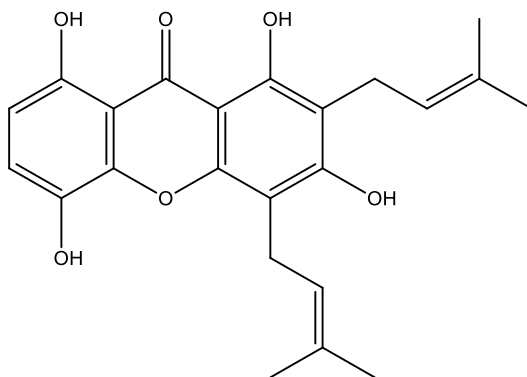
Xanthone adalah golongan oksigen-heterosiklik yang mengandung bagian  $\gamma$ -pyron yang dikondensasikan dengan dua cincin benzen, xanthone tersebar luas di alam dan menunjukkan aktivitas biologis yang berbeda tergantung pada struktur kimianya dan posisi substituen pada cincin aromatik (Jindarat, 2014).

Xanthone terdiri dari kelas heterosiklik oksigen yang besar, dan mereka memainkan peran penting dalam kimia medis. Turunan Xanthone didistribusikan secara luas di berbagai tanaman, dan sudah diketahui bahwa mereka memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan (Mahabusarakam W, 2002), antiinflamasi (Palempalli UD, dkk 2009), hepatoprotektif (Sánchez, 2002) dan aktivitas kemopreventif kanker (Krick A, dkk 2007).

Sekelompok peneliti menunjukkan bahwa konsentrasi rendah asam gabsosit (xanthone) ( $0,3-1,2 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) dapat menekan invasi sel karsinoma payudara manusia tanpa mempengaruhi viabilitas sel, dan menginduksi apoptosis melalui akumulasi ROS dan mengaktifkan jalur apoptosis mitokondria (Li dkk. 2012).

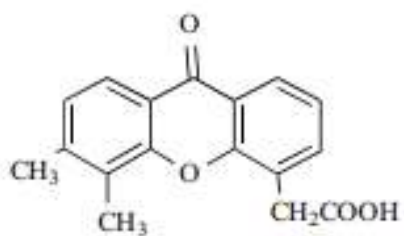


Xanthone 1

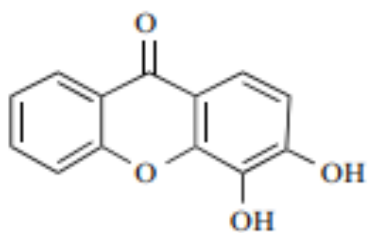


Xanthone 2

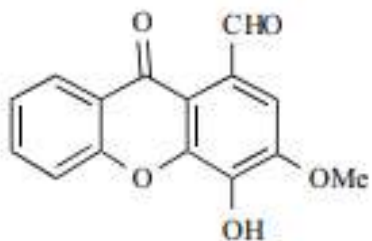




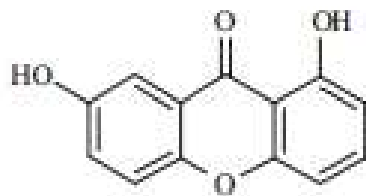
Xanthone 3



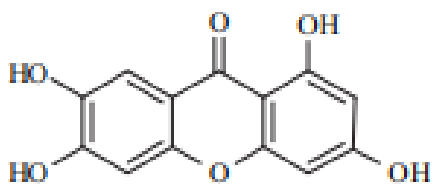
Xanthone 4



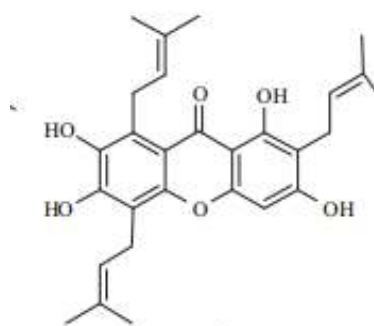
Xanthone 5



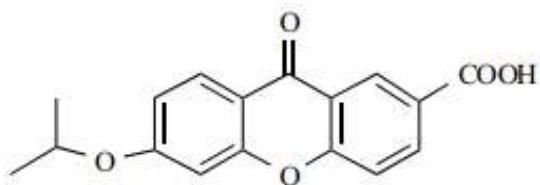
Xanthone 6



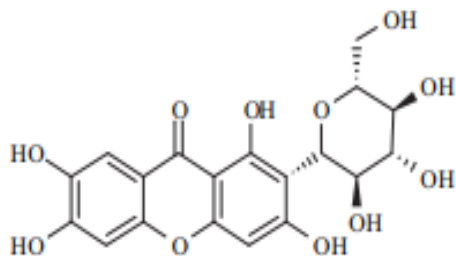
Xanthone 7



Xanthone 8



Xanthone 9



Xanthone 10

Gambar II.3 : Senyawa turunan xanthone (Shan. 2011)

## II.5 Docking Molekul

Molekul *docking* merupakan suatu prosedur komputasi untuk memprediksikan konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan yang merupakan molekul kecil atau protein lain. Dengan kata lain, *docking* molekul mencoba untuk memprediksi struktur antar molekul 8 yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Dias, 2008).

Parameter *Docking* dapat dihitung melalui dua langkah yang saling terkait:

1. Algoritma pencarian Algoritma ini berfungsi untuk menentukan semua konformasi optimal yang mungkin dari suatu ligan terhadap protein targetnya sehingga didapat konformasi paling stabil dari kompleks ligan-protein yang terbentuk. Gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino protein target sehingga akan membentuk suatu ikatan.
2. Fungsi penilaian/*Scoring Function Docking* juga bisa digunakan dengan menghitung energi kompleks yang dihasilkan dari setiap interaksi. Tujuan dari fungsi penilaian adalah untuk memprediksi/ menghitung afinitas pengikatan, antara protein dan ligan yang terbentuk. Konfigurasi dari suatu molekul dan target molekul dievaluasi dengan menggunakan fungsi penilaian untuk membedakan afinitas pengikatan dari semua mode yang telah dieksplorasi melalui algoritma pencarian (Meng dkk, 2012).

Energi variasi dari ikatan struktur protein target dan ligan dapat dilihat dari nilai Konstanta inhibisi ( $K_i$ ) dan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ). Prediksi energi pengikat dilakukan dengan mengevaluasi fenomena fisik-kimia yang paling penting yang terlibat dalam pengikatan ligan-protein target, termasuk interaksi antar molekul, desolvasi dan efek entropik. Oleh karena itu, semakin besar jumlah parameter fisik-kimia yang dievaluasi, semakin besar keakuratan fungsi penilaian (Ferreira dkk, 2015).

## II.6 Dinamika Molekul

Dinamika molekul adalah suatu bentuk simulasi komputer dimana atom dan molekul diizinkan untuk berinteraksi dalam jangka waktu tertentu dengan pendekatan secara fisik yang diketahui memberikan pandangan dari gerak dan partikel. Dinamika molekul merupakan tahapan lebih lanjut dari mekanika molekul dan didasari oleh prinsip bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak (Becker, *et al*, 2001).

Dalam dinamika molekul, besar gaya antar molekul dihitung secara eksplisit dan pergerakan molekul dikomputasi dengan metode integrasi. Metode ini digunakan untuk menyelesaikan persamaan *newton* pada atom yang konstituen. Dimana kondisi awal digambarkan dengan posisi dan kecepatan atom. Berdasarkan persepsi Newton, dari posisi awal, dapat dilakukan penghitung posisi dan kecepatan selanjutnya dalam interval waktu yang kecil serta penghitungan gaya pada posisi yang baru. Hal ini berulang untuk beberapa saat, bahkan hingga ratusan kali (Jiang dkk, 2013).

## II.7 Protein Data Bank

Protein data bank adalah website yang di buat dari hasil Kolaborator Peneliti untuk struktural Bioinformatika (RCBS PDB) dimulai pada tahun 1970-an oleh crystallographers muda, termasuk Edgar Meyer, Gerson Coheon dan Helen M Berman. (Berman. 2008). Fungsi utama dari database ini adalah untuk mengatur data struktural 3-D dari

molekul biologis besar termasuk protein dan asam nukleat dari semua organisme termasuk bakteri, ragi, tanaman, lalat, hewan lain dan manusia. Struktur tiga dimensi dari data makromolekul biologis yang tersedia dengan PDB ditentukan oleh metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X, spektroskopi resonansi magnetik nuklir (NMR), mikroskop elektron (Dutta .2009).