

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker**

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan selsel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan terus membelah diri, selanjutnya menyusup ke jaringan di sekitarnya (invasif) dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta saraf tulang belakang. Dalam keadaan normal, sel hanya akan membelah diri jika ada penggantian sel yang telah mati dan rusak. Sebaliknya, sel kanker akan membelah terus meskipun tubuh tidak memerlukannya, sehingga akan terjadi penumpukan sel baru. Penumpukan sel-sel tersebut mendesak dan merusak jaringan normal, sehingga mengganggu organ yang ditempatinya (Mangan, 2009).

#### **2.2 Kanker prostat**

Kanker prostat merupakan penyakit yang dimulai ketika sel-sel pada kelenjar prostat tumbuh secara tidak normal dan tidak terkendali. Sel-sel ini dapat berkumpul, merusak jaringan di sekitarnya, dan berpotensi menyebabkan kematian. Kanker ini terjadi pada kelenjar prostat, yaitu kelenjar kecil yang hanya terdapat pada pria, mengelilingi saluran urin, dan terletak di bawah kandung kemih. Kelenjar prostat berfungsi menghasilkan cairan yang menjadi bagian dari udara mani. Selain itu, kelenjar ini juga bekerja sama dengan otot-otot kandung kemih untuk membantu mengatur aliran urin melalui uretra (American Cancer Society, 2016).

Salah satu penyebab kanker terbesar kedua, yaitu kematian akibat kanker pada pria, adalah kanker prostat yang agresif dan paling sering didiagnosis. Faktor risiko utama kanker prostat adalah bertambahnya usia, faktor genetik, etnis, dan riwayat keluarga. Selain itu, faktor lain yang menyebabkan kanker prostat meliputi peradangan, pola makan, hiperglikemia, aktivitas fisik, infeksi lingkungan, obesitas, dan paparan bahan kimia atau radiasi pengion (Dunn & Kazer, 2011).

Terapi lini pertama *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) bekerja dengan menekan produksi testosteron, hormon yang berperan dalam merangsang pertumbuhan sel kanker prostat (Scarpato & Albertsen, 2016). Pada awalnya, terapi ini dilakukan melalui kastrasi bedah atau penggunaan diethylstilbestrol (DES). Namun, karena DES memiliki efek samping kardiovaskular yang signifikan, terapi ini beralih menggunakan *agonis luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) seperti leuprolide, goserelin, dan triptorelin sebagai pilihan utama. Agonis LHRH bekerja dengan merangsang reseptor LHRH di kelenjar pituitari secara berlebihan, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan reseptor ini (*down-regulasi*), sehingga produksi hormon luteinizing dihentikan. Penghentian ini kemudian menurunkan produksi testosteron oleh testis hingga mencapai tingkat kastrasi (Scarpato & Albertsen, 2016). Menurut Narayan *et al.*, (2021) peran ADT sebagai terapi sistemik utama dengan menunjukkan bahwa ADT menghasilkan respons antikanker yang mendalam pada kanker prostat yang masih sensitif terhadap androgen. ADT juga sering diterapkan baik dengan tujuan kuratif pada kasus kanker prostat terlokalisasi yang beresiko menengah hingga tinggi, maupun secara paliatif pada kanker yang telah bermetastasis.

### **2.3 Etiologi Kanker Prostat**

Penyebab terjadinya kanker prostat secara sederhana yaitu karena adanya mutasi pada DNA sel prostat, yang memicu pertumbuhan sel secara abnormal dan tidak terkendali, sehingga berpotensi membentuk tumor. Walaupun secara spesifik belum dipastikan penyebab terjadinya kanker prostat. Tetapi menurut kementerian kesehatan republik Indonesia pada 2019 dalam pedoman tata laksana kanker prostat yang menyatakan kanker prostat memiliki beberapa faktor resiko terjangkit kanker prostat, diantaranya:

#### **1. Usia**

Kanker prostat jarang ditemukan pada pria berusia di bawah 40 tahun, tetapi kejadiannya meningkat secara signifikan pada usia di atasnya. Studi post-mortem telah mengungkapkan bahwa 40% pria berusia di atas 60 tahun yang belum

menjalani pemeriksaan menunjukkan kanker prostat, dan angka tersebut meningkat hingga 60% pada pria berusia di atas 80 tahun (Al-Ghazawi *et al.*, 2023).

## 2. Ras

Kanker prostat lebih umum terjadi pada pria di Afrika, Amerika, dan Karibia. Di Amerika Serikat, pria dari ras Afrika memiliki risiko lebih besar terkena kanker ini dibandingkan dengan pria dari ras Asia.

## 3. Diet dan gaya hidup

Peningkatan kanker prostat di pengaruhi oleh gaya hidup dan konsumsi diet yang kaya lemak jenuh, daging merah, serta rendah buah dan sayuran, serta rendah tomat, ikan, dan kedelai. Selain itu, pola makan yang tinggi kalsium juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat. Meskipun hubungan antara diketahuinya kanker prostat dan obesitas masih terjadi, obesitas berkaitan dengan tingginya tingkat keparahan kanker prostat.

## 4. Sejarah keluarga

Riwayat keluarga dengan diagnosis karsinoma prostat, khususnya pada ayah atau saudara laki-laki di usia kurang dari 50 tahun, dikaitkan dengan peningkatan risiko signifikan terhadap kejadian penyakit tersebut. Pria dengan faktor ini menunjukkan probabilitas dua kali lipat lebih besar dibandingkan individu tanpa riwayat serupa. Lebih jauh, keberadaan dua atau lebih anggota keluarga yang mengalami kondisi serupa dapat meningkatkan risiko hingga tujuh hingga delapan kali lipat.

## 5. Mutasi genetik

Berhubungan dengan mutasi BRCA 1 atau BRCA 2 dan Sindrom Lynch.

## 6. Merokok

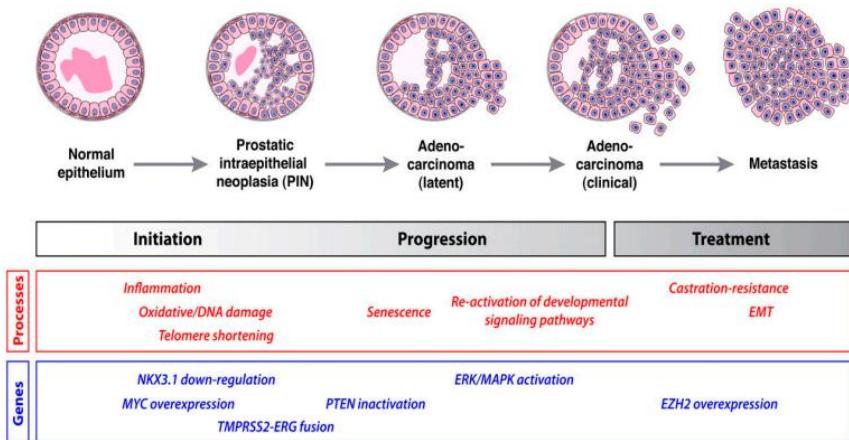
Data dari studi observasional menunjukkan bahwa merokok memiliki hubungan terbalik dengan kejadian kanker prostat. Namun, perokok memiliki risiko kematian akibat kanker prostat yang lebih tinggi. Hasil ini menunjukkan bahwa kejadian kanker prostat lebih sedikit di kalangan perokok, sementara mereka

yang merokok dan mengidap penyakit tersebut akan memiliki prognosis yang jauh lebih buruk dan risiko kematian yang lebih tinggi (Al-Fayez & El-Metwally, 2023).

#### **2.4 Patofisiologi Kanker Prostat**

Kanker prostat adalah salah satu jenis kanker dengan heterogenitas klinis yang tinggi, mulai dari bentuk indolen hingga varian yang sangat agresif. Perkembangan penyakit ini berkaitan erat dengan *plasticity lineage*, yakni kemampuan sel neoplastik untuk beradaptasi dengan lingkungan melalui transisi antar fenotipe atau keadaan seluler. Salah satu mekanisme utama yang mendukung progresivitas dan resistensi terapi adalah *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT), di mana sel epitelial berubah menjadi lebih invasif dan migratorik (Tzelepi, 2023). Mutasi pada reseptor androgen (AR) juga memainkan peran penting, khususnya pada kanker prostat resisten kastrasi *castration-resistant prostate cancer* (CRPC). Mutasi tersebut memungkinkan aktivasi AR tanpa keterlibatan ligan, sehingga membuat terapi berbasis deprivasi androgen menjadi kurang efektif.

Progresivitas kanker prostat sering kali diperburuk oleh pengaktifan jalur molekuler seperti PI3K/AKT akibat delesi PTEN, yang mendukung kelangsungan hidup sel tumor dan resistensi apoptosis. Selain itu, metastasis tulang merupakan ciri khas dari kanker prostat lanjut, di mana protein matriks ekstraseluler seperti MINDIN berperan dalam meningkatkan interaksi tumor dengan jaringan tulang. Pada tahap lanjut, beberapa subtipe kanker mengalami diferensiasi menjadi *neuroendocrine prostate cancer* (NEPC), sebuah varian agresif dengan karakteristik metastasis luas dan resistensi terhadap terapi berbasis AR. Pemahaman yang mendalam tentang patofisiologi ini mendorong pengembangan terapi berbasis biomarker, seperti inhibitor AR generasi baru, inhibitor jalur PI3K/AKT, dan pendekatan lain yang menargetkan mekanisme resistensi molekuler (Tzelepi, 2023).



**Gambar 1.** Patofisiologi kanker prostat (Sekhoacha *et al.*, 2022).

## 2.5 Morfologi Alga Cokelat (*Dictyota dichotoma*)

*Dictyota dichotoma*, spesies alga cokelat yang termasuk dalam famili *Dictyotaceae*, tersebar luas di lingkungan laut tropis dan beriklim sedang, termasuk Samudra Atlantik bagian timur dan barat, Laut Mediterania, Laut Hitam, Laut Merah, dan sebagian Samudra Hindia bagian barat. Dicirikan oleh daunnya yang berselaput, pipih, dan bercabang secara dikotomis, *Dictyota dichotoma* menunjukkan warna kuning kecokelatan hingga kehijauan dengan warna-warni kebiruan di bawah air, mencapai panjang hingga 25 cm. Berlabuh di dasar laut melalui rizoid, ia tumbuh subur di berbagai habitat laut, seperti terumbu karangter (Rushdi *et al.*, 2022).

*Dictyota dichotoma* merupakan spesies yang memiliki talus berwarna cokelat. Struktur talusnya tersusun secara dikotomis dengan pola yang teratur. Habitat alaminya berada pada substrat karang berpasir di kawasan intertidal. Talusnya memiliki warna cokelat sedang yang cenderung lebih gelap di area dekat dasar, dengan panjang berkisar antara 2–25 cm. Cabang-cabang talus tersusun cukup rapi, berbentuk hampir linier, dan hanya sedikit meruncing dari pangkal hingga ujung. Proliferasi pada spesies ini jarang terjadi kecuali sebagai respons terhadap kerusakan, dengan pertumbuhan tambahan yang kadang muncul di bagian tepi. Percabangan talus lebar,

dengan lekukan kecil yang berpola percabangan dikotomus (Dictyotaceae, 2006).



**Gambar 2.** Morfologi Alga cokelat (*Dictyota dichotoma*).

### **2.6 Klasifikasi (*Dictyota dichotoma*)**

Alga cokelat (*Dictyota dichotoma*) termasuk dalam klasifikasi botani sebagai berikut:

Kingdom	:	Chromista
Subkingdom	:	Harosa
Filum	:	Orchrophyta
Kelas	:	Phaeophyceae
Ordo	:	Dictyotales
Famili	:	Dictyotaceae
Genus	:	Dictyota
Spesies	:	Dictyota dichotoma

### **2.7 Kandungan dan Aktivitas Tanaman Alga Coklat (*Dictyota dichotoma*)**

*Dictyota dichotoma* spesies alga cokelat, menunjukkan berbagai aktivitas biologis yang menarik di berbagai bidang, khususnya dalam kesehatan. Aktivitas biologis utama yang dimiliki oleh alga ini mencakup kemampuan antioksidan, antitumor,

antibakteri, antivirus, serta sifat biologis lainnya yang memiliki nilai aplikatif. Terdapat 122 senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman alga cokelat ini.

Salah satu aktivitas dari alga cokelat adalah sifat antioksidannya. Ekstrak alga ini kaya akan senyawa fenolik yang berkontribusi signifikan terhadap aktivitas penangkal radikal bebas atau *radical scavenging activity* (RSA). Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat memiliki kemampuan RSA lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak n-butanol, dengan persentase RSA berkisar antara 28,17% hingga 66,64% pada berbagai konsentrasi tertentu. Selain itu, nilai IC<sub>50</sub> yang lebih rendah pada ekstrak etil asetat menunjukkan potensi antioksidan yang lebih kuat dibandingkan dengan jenis ekstrak lainnya (Imran *et al.*, 2023).

Alga cokelat menunjukkan potensi antikanker yang signifikan, terutama melalui efek sitotoksik yang dimilikinya. Ekstrak metanol dari alga ini menunjukkan sitotoksitas tinggi terhadap beberapa lini sel kanker, termasuk lini sel kanker prostat (PC-3). Fraksi kloroform dari ekstrak metanol diketahui memiliki aktivitas sitotoksik tertinggi, dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 2,2 µg/mL terhadap sel PC-3. Hasil ini menunjukkan bahwa fraksi kloroform memiliki kemampuan kuat dalam menghambat proliferasi sel kanker (El-Shaibany *et al.*, 2020). Alga cokelat menunjukkan selektivitas sitotoksik terhadap jenis kanker tertentu, seperti kanker payudara (MCF-7) dan prostat (PC-3).

Selain itu, alga cokelat juga memiliki aktivitas antibakteri dan antivirus. Kehadiran senyawa bioaktif, seperti terpene, berkontribusi pada kemampuan melawan berbagai patogen (Imran *et al.*, 2023).

## 2.8 Reseptor Androgen (AR)

Reseptor androgen (AR) memainkan peran penting dalam kanker prostat, baik pada tumor primer maupun metastasis. AR diekspresikan di berbagai tahap perkembangan kanker prostat dan memiliki fungsi mengatur sejumlah proses seluler, termasuk proliferasi, apoptosis, migrasi, invasi, dan diferensiasi (Culig & Santer, 2014). Ekspresi AR dalam sel kanker prostat dipengaruhi oleh hormon steroid dan peptida. Selain itu,

terdapat hubungan dua arah antara AR dan mikro-RNA (miRNA), di mana androgen dapat meningkatkan atau menurunkan regulasi miRNA tertentu, sementara AR sendiri dapat menjadi target miRNA. Hubungan ini menunjukkan kompleksitas regulasi yang melibatkan AR dalam patofisiologi kanker prostat. Mutasi dan amplifikasi gen AR juga memiliki peran signifikan dalam perkembangan kanker prostat. Mutasi titik pada AR sering ditemukan pada kanker prostat, yang berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor. Selain itu, amplifikasi gen AR terjadi pada sekitar 30% hingga 50% kasus kanker prostat resisten pengebirian, yang mengakibatkan ekspresi AR yang berlebihan (Fujita & Nonomura, 2019).

Resistensi terapi menjadi salah satu tantangan utama dalam pengelolaan kanker prostat. Sel kanker prostat dapat beradaptasi terhadap terapi deprivasi androgen dengan mengubah pola ekspresi AR, memperoleh mutasi baru, atau menghasilkan varian sambatan AR yang aktif secara konstitutif. Mekanisme ini menyebabkan sel kanker tetap bertahan meskipun terapi antiandrogen diterapkan (Safi *et al.*, 2024).

Dari segi pengobatan, terapi antiandrogen seperti enzalutamide dan abiraterone dirancang untuk menghambat aktivitas AR. Namun, resistensi sering berkembang karena ekspresi atau mutasi AR yang terus berlanjut. Oleh karena itu, AR tetap menjadi target penting dalam pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif untuk mengelola kanker prostat.

## 2.9 Lipinski's Rule of Five

“*Lipinski's Rule of Five*” diperkenalkan pada akhir 1990-an oleh Christopher A. Lipinski sebagai panduan awal dalam perancangan kandidat obat yang dapat diminum secara oral. Aturan ini lahir dari hasil analisis retrospektif terhadap 2.245 molekul obat dan calon obat yang memasuki uji klinis tahap II, di mana Lipinski mengidentifikasi pola sifat fisikokimia yang umum dimiliki obat-obat oral yang sukses (Szklarczyk *et al.*, 2019). Istilah “rule of five” mengacu pada ambang batas numerik yang sebagian besar merupakan kelipatan lima. Secara klasik, Lipinski menetapkan bahwa molekul

dengan berat molekul < 500 dalton, log P (koefisien partisi oktan–air) < 5, jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (atom N dan O) ≤ 10 cenderung memiliki permeabilitas dan kelarutan yang cukup untuk diserap secara oral (Mullard, 2018).

Dalam penemuan dan pengembangan obat, aturan Lipinski berperan sebagai penyaring awal untuk menilai drug-likeness atau kelayakan suatu senyawa sebagai obat. Konsep *drug-likeness* mengacu pada kesesuaian sifat-sifat molekul dengan profil fisikokimia yang umum terdapat pada obat yang berhasil dipasarkan (misalnya ukuran, lipofilisitas, dan polaritas yang sesuai) (Lipinski, 2004). Aturan Lipinski didasarkan pada asumsi teoritis bahwa senyawa obat oral harus memiliki ukuran tidak terlalu besar, tidak terlalu polar, tetapi juga tidak terlalu lipofilik, agar dapat melewati membran biologis dan terdistribusi dengan baik di dalam tubuh (Miceli *et al.*, 2013).

## 2.10 Network Pharmacology

Paradigma tradisional “satu obat–satu target–satu penyakit” dalam penemuan obat telah lama mendominasi farmakologi, namun pendekatan reduksionis ini mulai diakui memiliki banyak keterbatasan terutama untuk penyakit kompleks multifaktorial (Noor *et al.*, 2022). Obat yang sangat selektif terhadap satu target sering gagal memberikan efek terapi optimal pada penyakit yang melibatkan banyak jalur biologis, sehingga diperlukan strategi baru yang dapat menyasar beberapa target sekaligus. *Network pharmacology* muncul sebagai respon atas tantangan ini dengan mendefinisikan mekanisme penyakit sebagai jaringan (*network*) biomolekuler yang lebih efektif diintervensi melalui kombinasi senyawa atau obat yang bekerja multi-target secara sinergis (Noor *et al.*, 2022). Pendekatan ini secara sederhana dapat dipahami sebagai cabang farmakologi yang mengkaji aksi dan efek obat dalam konteks jaringan interaksi biologis yang kompleks, bukan sekadar interaksi linier satu obat dengan satu target.

*Network pharmacology* bersifat interdisipliner, mengintegrasikan konsep-konsep biologi sistem, analisis jaringan (*network analysis*), dan farmakologi untuk menelaah interaksi kompleks antara obat, target molekuler, dan penyakit secara holistik (Zhao *et al.*, 2025). Dalam era penemuan obat modern, *network pharmacology* berperan krusial di berbagai tahapan kunci proses pengembangan obat. Pendekatan ini sangat berguna dalam penentuan target (*target prediction*) dan validasi awal target obat. Melalui analisis jaringan dari data biologis yang luas, *network pharmacology* dapat mengidentifikasi target-target molekuler baru yang berpotensi terlibat dalam suatu penyakit atau mekanisme aksi obat.

## 2.11 Penambatan Molekul

Penambatan molekul adalah metode komputasi yang bertujuan untuk memprediksi interaksi antara dua atau lebih molekul, terutama antara ligan (molekul kecil) dan protein target (reseptor). Teknik ini memungkinkan simulasi proses pengikatan untuk membentuk kompleks stabil, memberikan wawasan tentang mode dan afinitas pengikatannya. Pendekatan penambatan molekul dapat digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, yang memungkinkan kita untuk mengkarakterisasi perilaku molekul kecil di situs pengikatan protein target serta untuk menjelaskan proses biokimia mendasar (Astalakshmi *et al.*, 2022). Dengan memahami interaksi ini, penambatan molekul menjadi alat penting dalam biologi struktural dan desain obat, memungkinkan prediksi pada tingkat atom untuk mengoptimalkan senyawa terapeutik .

Tujuan utama dari penambatan molekul meliputi memprediksi afinitas pengikatan dan memahami interaksi molekuler antara ligan dan protein target. Melalui simulasi, teknik ini memperkirakan seberapa kuat ligan akan berikatan dengan reseptor, yang merupakan langkah penting dalam mengevaluasi kandidat obat potensial. Selain itu, penambatan molekul membantu memodelkan mekanisme kerja molekul, termasuk pengaktifan atau penghambatan jalur biologis, sehingga mendukung identifikasi kandidat obat baru melalui penyaringan virtual pustaka senyawa.

*Screening molecular docking* yang efektif bergantung pada beberapa komponen utama, yaitu struktur protein, basis data ligan, algoritma pencarian, dan fungsi penilaian. Struktur 3D resolusi tinggi dari protein target sangat penting dan biasanya diperoleh melalui metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X atau spektroskopi NMR (Sahoo *et al.*, 2022). Basis data ligan menyediakan pustaka senyawa potensial yang dapat mencakup molekul yang sudah dikenal atau molekul baru yang dirancang secara khusus untuk interaksi tertentu . Selanjutnya, algoritma pencarian digunakan untuk mengeksplorasi berbagai konformasi dan orientasi ligan di dalam situs pengikatan reseptor. Fungsi penilaian kemudian mengevaluasi setiap pose yang dihasilkan berdasarkan afinitas pengikatan yang diprediksi, memilih pose yang paling menguntungkan untuk analisis lebih lanjut (Astalakshmi *et al.*, 2022).

### **2.11.1 Metode Penambatan Molekul**

Dalam prosesnya, metode ini melibatkan ligan sebagai molekul kecil dan protein target, yang sering kali berupa enzim atau reseptor, serta situs pengikatan spesifik pada protein yang menjadi kunci dalam menentukan interaksi. Pendekatan dalam docking dapat bersifat rigid, di mana baik ligan maupun protein dianggap kaku untuk menyederhanakan perhitungan; fleksibel, yang memungkinkan fleksibilitas pada salah satu atau kedua molekul untuk simulasi interaksi yang lebih realistik; atau blind docking, yang mencari seluruh permukaan protein tanpa informasi awal mengenai situs pengikatan (Morris & Lim-Wilby, 2008). Penilaian interaksi ini dilakukan menggunakan fungsi skoring, yaitu algoritma yang mengevaluasi afinitas pengikatan dan memprediksi konfigurasi paling stabil dari kompleks ligan-protein.

### **2.11.2 Parameter Penambatan Molekul**

Penambatan molekul bertujuan untuk memprediksi afinitas ikatan dan mengidentifikasi ikatan. Dalam penambatan molekul nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) digunakan untuk interpretasi hasil docking, dalam persamaan berikut :

$$\Delta G = -RT\ln K_i$$

Keterangan :

$\Delta G$  : Energi Afinitas atau perubahan energi bebas ikatan

R : Konstanta ideal gas (1,98,6 kal/molK)

T : Suhu (298°K)

$K_i$  : Konstanta Inhibisi

### 1. Energi Bebas Ikatan ( $\Delta G$ )

Energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) menunjukkan kestabilan ligan dengan reseptor.

Nilai  $\Delta G$  yang besar menunjukkan tidak stabilnya ikatan yang terbentuk. Sebaliknya semakin negatif nilai  $\Delta G$  mengartikan kestabilan yang baik, sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat (Syahputra *et al.*, 2014).

### 2. Konstanta Inhibisi( $K_i$ )

Konstanta Inhibisi ( $K_i$ ) merupakan nilai yang menunjukkan konsentrasi inhibitor di mana setengah dari aktivitas enzim terhambat. Semakin kecil nilai  $K_i$ , semakin kuat inhibitor tersebut, karena menunjukkan bahwa dosis yang lebih rendah diperlukan untuk menghambat aktivitas enzim secara signifikan(Widyasari *et al.*, 2022).

### 3. Interaksi intermolekuler

Interaksi ikatan intermolekular yang terjadi dapat dilihat dari ikatan yang mungkin terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, ikatan ionik dan ikatan hidrofobik. Parameter ini dapat membantu melihat hubungan struktur dengan aktivitas. Pada ikatan hidrogen dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dengan reseptor cukup jauh, hal tersebut membuat ikatan hidrogen lebih kuat dibandingkan interaksi van der Waals.

#### a. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan jenis interaksi non-kovalen yang terjadi antara atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif. Ikatan hidrogen umumnya melibatkan atom donor yang memiliki atom

hidrogen dan atom akseptor yang memiliki pasangan elektron bebas (Nuttinger *et al.*, 2017). Ikatan ini merupakan interaksi ikatan yang paling kuat ketika molekul dalam orientasi interaksi jenis ikatan elektrostatik, namun bila dalam kondisi normal ikatan ini salah satu ikatan yang baik dalam interaksi obat karena tidak mudah lepas dari active site tapi tidak permanen yang menjadikan ikatan hidrogen adalah ikatan paling ideal (Harganingtyas, 2011).

b. Ikatan Vanderwaals

Ikatan van der Waals merupakan interaksi yang lemah timbul antara gugus hidrofobik seperti cincin aromatik serta gugus alkil. Hal ini timbul karena terjadi fluktuasi acak dalam densitas elektron sehingga membentuk daerah yang kaya elektron ataupun sebaliknya membentuk daerah yang sedikit elektron (Wei *et al.*, 2020).

c. Ikatan ionik

Ikatan ionik merupakan interaksi senyawa antar ion pada suatu senyawa ionik dengan gaya elektrostatik. Ion yang ada dalam ikatan ini berupa kation dan anion. Ikatan ini memiliki besaran kekuatan untuk berikatan berkisar 5-10 kkal/mol. Dengan begitu ikatan ionik dapat diklasifikasikan pada ikatan yang sangat kuat menempel dan susah melepas pada binding site, oleh karena itu ikatan ini kurang baik untuk mengikat pada reseptor. Namun ikatan ionik dapat berintraksi dengan obat untuk mengikat pada reseptor sehingga dapat dijadikan untuk menambah secara signifikan sebagai molekul obat berdifusi lebih dekat dengan reseptor.

d. Ikatan hidrofobik

Ikatan ini menghasilkan ikatan yang sangat lemah untuk berikatan dengan reseptor berkisar 0,5-1 kkal/mol. Ikatan ini biasanya dapat berkontribusi pada gaya ikatan yang menarik ligan alami pada reseptor pada senyawa organic nonpolar. Ikatan sukar air ini disebut juga ikatan van der waals, yang menjadikan kurang efektifnya ikatan ini untuk berikatan dengan binding site

karna terlalu lemah yang menyebabkan terlalu mudah terlepas (S. Y. Huang *et al.*, 2010).

## 2.12 Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul adalah teknik komputasi yang digunakan untuk menganalisis pergerakan fisik atom dan molekul seiring waktu. Dengan menyelesaikan persamaan gerak Newton secara numerik, simulasi dinamika molekul memungkinkan peneliti untuk mengamati evolusi dinamis sistem molekul, sehingga memberikan pemahaman mendalam tentang sifat struktural dan fungsionalnya. Simulasi dinamika molekul melacak posisi dan kecepatan atom saat mereka berinteraksi, memungkinkan pengamatan proses seperti pelipatan protein, pengikatan ligan, dan perubahan konformasi pada resolusi atomik (Mohimani *et al.*, 2017). Metode ini memanfaatkan mekanika klasik untuk merepresentasikan sistem molekul, di mana atom diperlakukan sebagai partikel klasik yang dihubungkan oleh ikatan. Pendekatan ini memungkinkan eksplorasi sistem biologis dan kimia kompleks yang sulit dianalisis secara analitis (Santamaría, 2023). Selain itu, simulasi dinamika molekul memiliki resolusi temporal yang tinggi, yang memungkinkan pengamatan peristiwa pada skala waktu femtosekon sehingga memungkinkan studi tentang pergerakan dan interaksi molekul yang cepat.

### 2.12.1 Tahapan Simulasi Dinamika Molekul

#### 1. Preparasi ligan dan protein

Persiapan ligan dan protein bertujuan untuk menjaga integritas dan stabilitas struktural dengan mengoptimalkan geometri serta meminimalkan energi ligan, sehingga memastikan interaksi dengan protein target dapat dimodelkan secara akurat, mengingat bahwa penyimpangan kecil dalam struktur dapat menyebabkan perbedaan signifikan dalam afinitas pengikatan dan dinamika interaksi (Halder *et al.*, 2023). Pada protein, diperlukan penyempurnaan struktur melalui penambahan atom hidrogen dan penghapusan molekul air atau ligan lain

dari struktur kristal untuk menciptakan lingkungan yang lebih realistik bagi interaksi protein-ligan selama simulasi (Nada *et al.*, 2022).

## 2. Penyiapan file simulasi

Memasukkan file input file untuk simulasi molecular dynamics yaitu ionsmdp,em.mdp, npt.mdp dan nvt.mdp dan md.mdp

## 3. Penyiapan topologi

Topologi memastikan representasi yang akurat terhadap sistem molekuler dengan menetapkan jenis atom dan muatan parsial yang diperlukan untuk memodelkan interaksi elektrostatik secara tepat, serta menyusun informasi mengenai ikatan, sudut, dan dihedral yang menentukan koneksiitas atom dan pergerakannya dalam simulasi (Braun *et al.*, 2019). Selain itu, persiapan topologi berperan dalam penentuan parameter interaksi, seperti pemilihan medan gaya yang memengaruhi model interaksi molekuler serta parameter interaksi non-kovalen seperti gaya van der Waals dan elektrostatik yang digunakan dalam perhitungan energi potensial dan gaya selama simulasi (Yan *et al.*, 2023).

## 4. Penambahan ion

Salah satu tujuan utama adalah menetralkan muatan sistem, karena banyak biomolekul seperti protein dan asam nukleat memiliki muatan bersih akibat gugus fungsional yang terionisasi. Netralisasi ini penting untuk menjaga stabilitas simulasi dengan mencegah interaksi elektrostatik yang tidak realistik serta menciptakan lingkungan yang lebih stabil, serupa dengan kondisi fisiologis (Friedman *et al.*, 2005). Selain itu, ion juga diperlukan untuk meniru kondisi biologis dengan menyesuaikan kekuatan ionik larutan, yang berpengaruh pada pelipatan protein, stabilitasnya, serta interaksi dengan ligan atau makromolekul lainnya, khususnya dalam studi aktivitas enzim dan pengikatan protein-ligan (Herrera-Rodríguez *et al.*, 2019).

## 5. Minimisasi energi

Tujuan utama dari minimisasi energi adalah mencapai konfigurasi molekuler yang stabil dengan menyesuaikan posisi atom untuk meminimalkan energi

potensial, sehingga sistem mencapai titik minimum pada permukaan energi potensial (Adcock & McCammon, 2006). Stabilitas konfigurasi ini penting karena dapat mengurangi tegangan dalam sistem dengan menghilangkan geometri yang tidak realistik, seperti tumbukan sterik atau panjang ikatan yang tidak sesuai, sehingga sistem memulai simulasi dari keadaan yang lebih fisik dan akurat.

#### 6. Ekuilibrasi

Ekuilibrasi merupakan tahap penting yang bertujuan untuk mencapai kesetimbangan termal dan tekanan, merelaksasi struktur awal, meningkatkan efisiensi sampling, mendukung akurasi perhitungan gaya, serta memvalidasi hasil simulasi (Gallo *et al.*, 2009). Ekuilibrasi termal memastikan bahwa suhu sistem mencapai nilai target yang diinginkan sehingga semua atom dapat berperilaku sebagai satu ensemble. Dengan menghubungkan sistem ke penangas termal, ekuilibrasi membantu mengurangi fluktuasi energi lokal yang dapat menyebabkan ketidakakuratan dalam simulasi selanjutnya (Ormeño & General, 2024).

#### 7. Simulasi produksi

Simulasi ini memungkinkan analisis dinamika molekuler secara rinci dengan mengamati pergerakan molekul dalam skala waktu yang lebih panjang, sehingga dapat mengungkap perubahan konformasi, peristiwa pengikatan ligan, serta proses dinamis lainnya yang penting dalam memahami fungsi biologis (Mohimani *et al.*, 2017). Selain itu, simulasi produksi digunakan untuk menilai stabilitas dan fleksibilitas protein atau asam nukleat dalam berbagai kondisi melalui simulasi yang berlangsung dari mikrodetik hingga milidetik, yang berguna dalam memprediksi perilaku biomolekul dalam lingkungan fisiologis (Saurabh *et al.*, 2020).

#### 8. Analisis dan visualisasi hasil

Analisis minimisasi energi, analisis perubahan suhu sistem, analisis perubahan tekanan sistem, analisis hasil *Root Mean Square Deviantion* (RSMD), analisis

hasil *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), penentusn Radyus of gyration, visualisasi hasil simulasi dinamika molekul.

### **2.12.2 Parameter Simulasi Dinamika Molekul**

Parameter simulasi dinamika molekul untuk mengetahui hasil dari sumulasi dinamika molekul sebagai berikut:

1. *Root Mean Square Deviantion* (RSMD)

RSMD digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul yang diperoleh dari simulasi. Motode ini menyajikan perubahan struktural selama simulasi. Parameter yang digunakan kemiripan yang didasarkan pada perbandingan jarak atom antar senyawa yang sama. RSMD mengidentifikasi dan menampilkan pelipatan protein (Singh *et al.*, 2021).

2. *Root Mean Square Fluctuation* (RSMF)

RSMF merupakan ukuran perpindahan/fluktuasi atom maupun residu yang ada dalam makromolekul. Parameter RSMF digunakan untuk identifikasi fluktuasi pada masing masing residu asam amino. Kestabilan yang baik ditunjukkan oleh nilai RSMF yang rendah (Singh *et al.*, 2021)

3. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan bentuk interaksi antar molekul yang melibatkan atom hidrogen dari satu molekul dengan unsur elektronegatif seperti nitrogen, oksigen, atau fluor dari molekul lain. Interaksi ini tergolong sebagai gaya tarik dipol-dipol yang paling kuat, dan secara umum digambarkan sebagai gaya elektrostatik antara atom hidrogen yang telah berikatan dengan unsur elektronegatif dan unsur elektronegatif lainnya di sekitarnya. Ciri khas dari ikatan ini terletak pada keberadaan proton yang menunjukkan gerakan dinamis dalam sistem ikatan tersebut. Dalam praktiknya, ikatan hidrogen biasanya divisualisasikan sebagai garis putus-putus, menandakan sifatnya yang halus dan sulit diamati secara

langsung karena berada dalam ranah mikroskopik. Keberadaan ikatan ini berkontribusi secara signifikan terhadap penentuan struktur tiga dimensi, karakteristik fisik, serta fungsi biologis suatu molekul (Vinsiah & Fadhillah, 2018).

#### 4. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area (MMGBSA)*

Parameter MMGBSA bertujuan untuk menghitung energi bebas ikatan antara protein dan ligan dalam simulasi dinamika molekul dengan menggabungkan perhitungan mekanika molekuler menggunakan model *Generalized Born* (GB) dengan perhitungan solvasi kontinum. MMGBSA dapat memprediksi afinitas pengikatan protein-ligan dan memahami interaksi pada tingkat atom (Contreras-García *et al.*, 2022).

### **2.13 Perangkat Lunak**

#### 1. AutoDock

AutoDock merupakan perangkat lunak pemodelan molekuler yang banyak digunakan dalam studi *docking* protein-ligan, khususnya dalam memprediksi interaksi molekul kecil, seperti kandidat obat, dengan reseptor yang memiliki struktur tiga dimensi yang diketahui. Perangkat lunak ini memiliki berbagai kemampuan utama, termasuk prediksi konformasi pengikatan optimal melalui proses *docking* dua tahap yang mencakup perhitungan peta energi interaksi menggunakan AutoGrid serta simulasi *docking* dengan AutoDock (Cosconati *et al.*, 2010). Hasil yang dihasilkan AutoDock mencakup estimasi afinitas pengikatan antara ligan dan protein target yang membantu dalam pemeringkatan senyawa berdasarkan potensi efektivitasnya sebagai obat (Rizvi *et al.*, 2013). Selain itu, perangkat ini menghasilkan berbagai konformasi ligan yang berikatan dengan protein, memungkinkan analisis mode pengikatan dan pemilihan kandidat optimal untuk pengembangan lebih lanjut (Cosconati *et al.*, 2010).

## 2. Discovery Studio Visualizer

Discovery Studio merupakan *software* yang dapat dimanfaatkan dalam memvisualisasi struktur makro molekul dan kompleksnya dengan interaktif. Discovery Studio dapat digunakan dalam proses membuka, mengedit struktur molekul, dan menganalisis data hasilkan dari perangkat lunak lain. *Software* ini dapat diterapkan pada linux dan windows serta terintegrasi dengan setiap fitur yang ada di desktop (Visualizer, 2005; Apriani, 2015).

## 3. Avogadro

Avogadro adalah perangkat lunak yang digunakan untuk membuat *file* input untuk membangun, mengedit, dan memvisualkan struktur molekul dalam konteks penelitian kimia dan biologi. Perangkat ini juga mendukung penambahan atom hidrogen, penentuan muatan, dan penyesuaian keadaan protonasi guna memastikan akurasi interaksi molekuler dalam simulasi *docking* (Mohanty & Mohanty, 2023).

## 4. GROMACS

GROMACS adalah perangkat lunak simulasi dinamika molekuler yang dirancang untuk mensimulasikan interaksi biomolekul seperti protein, lipid, dan asam nukleat. GROMACS digunakan untuk meminimalkan energi struktur molekul guna menghindari konfigurasi tidak realistik sebelum simulasi. GROMACS juga memungkinkan perhitungan energi bebas pengikatan menggunakan metode seperti *free energy perturbation* atau *thermodynamic integration* untuk menilai stabilitas kompleks ligan-protein (Mohanty & Mohanty, 2023). Simulasi menghasilkan pergerakan atom dari waktu ke waktu, membantu dalam memahami dinamika pengikatan ligan dan perubahan konformasi protein. Metode komputasi program GROMACS menggunakan proses stokastik dan mendukung operasional multiparalel dengan beberapa prosesor sekaligus, program ini berjalan lebih cepat saat menjalankan program. Simulasi 17 membran, simulasi protein membran, interaksi molekul dengan sinar X, studi mekanika kuantum dan klasik, simulasi pembentukan konformasi 3D

protein (*folding*), mekanisme *docking* ligan dengan molekul tertentu, dan pengujian stabilitas makromolekul adalah beberapa aplikasi GROMACS yang dapat digunakan (Iswandoko, 2023)