

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Kanker merupakan sekelompok penyakit seluler dan genetik karena dimulai dari satu sel yang memiliki DNA yang kemudian bermutasi sebagai komponen dasar dari gen tersebut. Sel yang mengalami kerusakan genetik tidak lagi mengikuti mekanisme pengaturan siklus sel normal yang mengakibatkan terjadinya proses proliferasi yang tidak terkendali. Mutasi yang terjadi pada materi genetik berupa DNA pada gen yang mengatur siklus sel (pertumbuhan, kematian dan pemeliharaan sel) akan mengakibatkan ketidakaturan siklus sel dan salah satu akibatnya adalah terbentuknya kanker atau karsinogenesis (Parwata, 2014).

WHO melaporkan jenis kanker terbanyak pada laki-laki di dunia pada tahun 2012, yaitu kanker paru, prostat, kolorektum, kanker perut, dan kanker hati. Sedangkan pada wanita yang terbanyak adalah kanker serviks, payudara, kolorektum, paru-paru, serta kanker perut. Angka kematian akibat kanker lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan faktor risiko dan keberhasilan penanganan deteksi, serta ketersediaan pengobatan. Kanker paru-paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan laki-laki di negara maju maupun negara berkembang. Sedangkan untuk wanita, kanker payudara dan kanker serviks menjadi kematian terbanyak di negara maju dan berkembang (Dewi, 2017)

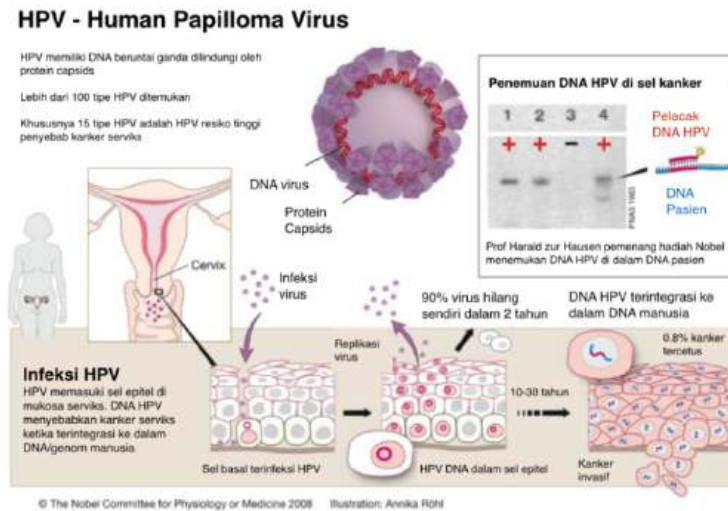
Kanker adalah penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskular. Jenis-jenis kanker yang utama adalah kanker paru-paru, kanker lambung, kanker kolorektal, kanker hati, kanker payudara, kanker serviks, dll. Lebih dari 70% kematian akibat kanker terjadi di negara yang mempunyai penghasilan rendah hingga sedang dan diperkirakan akan terus mengalami kenaikan sampai dengan 11,5 juta kematian pada tahun 2030. Faktor risiko utama kanker adalah merokok, mengonsumsi alkohol, faktor makanan (kurang memakan sayuran dan buah-buahan), ketidakaktifan fisik, infeksi kronis dari *helicobacter pylori*, virus hepatitis B, virus hepatitis C dan beberapa jenis human papillomavirus (HPV), dan

risiko lingkungan pekerjaan yang berhubungan dengan ionisasi dan radiasi (Warganegara & Nur, 2016).

2.2 Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan keganasan yang berada diserviks. Serviks merupakan sepertiga bagian bawah rahim, berbentuk bulat silindris, menonjol dan berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum (*Kemenkes RI, 2019*). Kanker serviks atau kanker leher rahim adalah kanker yang terjadi pada wanita yang disebabkan oleh virus HPV (human papillomavirus) (Ocviyanti & Handoko, 2013b). Virus ini secara keseluruhan kecil dan bisa dilihat dengan alat mikroskop elektron. Beberapa tipe HPV yang menjadi penyebab kanker serviks yaitu tipe 16 dan 18 yang sering dijumpai di negara Indonesia, dan terdapat beberapa tipe lain seperti 31, 33, 45, dll (*Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2009*). Penyebab lain dari kanker serviks antara lain aktivitas seksual di usia muda, berhubungan seks dengan banyak pasangan, merokok, memiliki banyak anak, status sosial ekonomi rendah, penggunaan alat kontrasepsi, penyakit menular seksual, dan kekebalan tubuh yang terganggu (*Kemenkes RI, 2019*).

Selain penyebab yang tertera di atas, faktor gen juga turut memengaruhi terjadinya kanker. Rasjidi mengatakan gen merupakan informasi genetika yang diturunkan dari satu generasi ke generasi selanjutnya. (Rio & Sri Tyas Suci, 2017). Pada tahun 2000-an kanker serviks mencapai angka kejadian sebesar 493.243 jiwa per tahun dan sebanyak 80% dari jumlah penderita kanker serviks berasal dari negara berkembang (Wijaya, 2010). Menurut perkiraan Departemen Kesehatan RI saat ini, jumlah wanita penderita baru kanker serviks berkisar 90-100 kasus per 100.000 penduduk dan setiap tahun terjadi 40 ribu kasus kanker serviks (*Kemenkes RI, 2019*). Berdasarkan perkiraan dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2045 akan terjadi kasus kanker serviks pada wanita Indonesia sebesar 920 ribu (hampir mendekati angka 1 juta kasus).



Gambar 2.1. Mekanisme infeksi HPV penyebab kanker serviks

Terbentuknya lesi menjadi awal pencetus terjadinya kanker, infeksi oleh HPV menyebabkan adanya perubahan morfologi dan pembelahan sel akibat proliferasi yang tidak terkendali dan terhambatnya diferensiasi sel. Karena hal ini terjadinya kanker serviks berkaitan erat dengan siklus sel dengan protein utama adalah E6 dan E7 (Novel dkk., 2010) Mekanisme infeksi pada kanker serviks lebih dititik beratkan pada HPV tipe 16 dan 18, dan beberapa onkoprotein yang terekspresi pada fase awal infeksi yaitu E5, E6, dan E7 sebagai onkoprotein utama pada perkembangan kanker serviks. Setelah virus HPV menyatu ke DNA (*Deoxy ribonucleat Acid*) manusia terjadi peningkatan dari ekspresi E6 dan E7, dimana E6 mencegah aktivasi dari tumor supresor yaitu p53 sedangkan E7 menghambat pRb, yang mengendalikan pembelahan sel dengan menghalangi aktivitas faktor transkripsi, akibat dari meningkatnya sintesis E6 dan E7 induksi E2 terganggu dimana E2 berperan dalam mengatur transkripsi, mengikat dan menahan aktivitas E6 dan E7 dalam sel. Saat E6 dan E7 tidak berikatan dengan E2, E6 bebas untuk berikatan dengan p53 dan E7 berikatan dengan pRb, sehingga p53 dan pRb tidak berfungsi sebagai penekan tumor, tidak berfungsinya p53 memungkinkan sel akan terus membelah tidak terkontrol dan menghasilkan sel dengan fenotip ganas (Ramakrishnan dkk., 2015).

2.3 Terapi dan Pengobatan kanker Serviks

Kanker serviks dapat menyebar dengan dua cara, yaitu dengan penyebaran secara langsung dan penyebaran melalui kelenjar limfe. Target terapi kanker tidak boleh hanya pada letak tumor, melainkan juga pada jaringan dan kelenjar limfe di sekitar tumor tersebut. Terapi kanker serviks dapat dilakukan dengan histerektomi radikal, limfadenektomi pelvis, radiasi dengan kemoterapi yang sesuai, atau kombinasi dari semuanya (*Kemenkes RI, 2019*). Secara umum dikenal 3 terapi yang biasa dilakukan untuk penanganan kanker, yaitu:

1. Terapi pembedahan digunakan baik dalam diagnosis maupun penentuan stadium tumor. Berdasarkan pengalaman, pembedahan radikal memberikan kemungkinan penyembuhan yang optimal dan tetap menjadi pilihan pada beberapa jenis kanker.
2. Radiasi / Radioterapi, memegang peranan yang penting dalam pengobatan berbagai kanker. Radiasi dapat diberikan sebelum pembedahan sebagai upaya untuk menyusutkan lesi serviks yang sangat besar dan menjadikannya dapat diatasi dengan prosedur pembedahan yang lebih terbatas.
3. Terapi Sitostatika, bekerja dengan mekanisme sebagai berikut, merusak DNA dari sel-sel yang membelah dengan cepat, yang dideteksi oleh jalur p53/Rb, sehingga memicu apoptosis, merusak apparatus spindle, mencegah kejadian pembelahan sel dan menghambat sintesis DNA (*Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara Kanker Leher Rahim, 2010*).

Beberapa jenis obat kemoterapi yang tersedia adalah antagonis folat, analog purin dan pirimidin, obat pengalkilasi (alkylating agent) bekerja dengan merusak DNA obat yang termasuk golongan ini adalah siklofosfamid, melfalan dan platina, obat yang dapat berinteraksi dengan topoisomerase I dan topoisomerase II mengadakan interkalasi dengan DNA untai ganda dan membentuk kompleks dengan topoisomerase II yang mudah membelah, alkaloid dan takson menghambat fungsi mikrotubulus dan mengganggu mitosis contohnya adalah alkaloid vinka dan takson. Pengobatan kemoterapi pada kanker serviks dapat berupa pemberian sitostatika tunggal atau kombinasi (Fidinillah & Karuniawati, 2021).

2.4 Kesumba Keling (*Bixa Orellana* L.)

Kesumba keling adalah perdu atau pohon kecil dengan tinggi 2-8 m. Daunnya tunggal, bertangkai panjang, dan besar. Helaian daunnya berbentuk bulat telur, ujungnya runcing, dengan pangkal yang rata dan kadang berbentuk jantung. Tepi daunnya rata, dengan pertulangan daun menyirip, ukuran daunnya: 8-20 cm × 5-12 cm, berwarna hijau berbintik merah. Perbungaan tumbuhan ini majemuk, dengan warna merah muda atau putih dengan diameter 4-6 cm. Buahnya seperti rambutan, tertutup rambut seperti sikat, berwarna hijau sewaktu masih muda, dan merah tua apabila sudah masak. Buahnya pipih, panjang 2-4 cm, dan berisi banyak biji kecil berwarna merah tua (Dalimartha, 2008).

2.5 Klasifikasi Tanaman Kesumba Keling (*Bixa Orellana* L.)



Gambar 2.2. Kesumba keling (*Bixa Orellana* L.)

Kesumba keling (*Bixa orellana* L.) termasuk dalam klasifikasi botani sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Violales
Famili	: Bixaceae
Genus	: Bixa
Spesies	: <i>Bixa orellana</i> L. (Hariana, 2008)

2.6 Amtivitas Tanaman Kesumba Keling (*Bixa Orellana L.*)

Berdasarkan hasil penelitian (Suparmi et al., 2011) Kadar SGOT dan SGPT Setelah Pemberian Serbuk Pewarna dari Pigmen Selaput Biji Kesumba Keling (*Bixa Orellana L.*) menunjukkan bahwa pada selaput biji buah kesumba (*Bixa Orellana L.*) mempunyai kandungan bixin dan norbixin yang bermanfaat sebagai pewarna alami. Selain sebagai pewarna alami bixin dan norbixin terbukti berpotensi sebagai antioksidan, memiliki potensi aktivitas antimutagenik dan antigenotoksik, sehingga berpotensi pula sebagai antikanker, dan anti jamur serta anti inflamatori sehingga dapat dimanfaatkan untuk kesehatan tubuh. Sedangkan pigmen bixin tanaman kesumba dapat berperan sebagai pelindung hati, penolak serangga, perawatan kulit, mengobati kolesterol tinggi dan mengobati tekanan darah tinggi. Namun agar semua efek farmakologis pigmen bixin dan norbixin tersebut dapat diperoleh tanpa efek toksisitas harus melihat fungsi hati.

2.7 Aktivitas Tanaman Kesumba Keling (*Bixa Orellana L.*)

Bixa Orellana L. memiliki berbagai aktivitas sebagai antioksidan, memiliki potensi aktivitas antimutagenik dan antigenotoksik, sehingga berpotensi pula sebagai antikanker, dan anti jamur serta anti inflamatori sehingga dapat dimanfaatkan untuk kesehatan tubuh. Aktivitas antikanker Ekstrak tumbuhan dievaluasi untuk efek sitotoksik menggunakan garis sel kanker paru-paru A549 sebagai model. Sifat antikanker dari ekstrak Soxhlet diperiksa. Bahan kimia nabati telah terbukti memiliki efek anti kanker, seperti kemampuan untuk menghentikan proliferasi sel kanker dan bahkan menyebabkan sel kanker bunuh diri (proses yang dikenal sebagai apoptosis) (Kumar et al., 2018).

Aktivitas antidiabetes PE menunjukkan sifat Anti-diabetes 100% (aktivitas Anti-amilase) pada conc 100 µg / mL dan aktivitas Anti-lipase, maka PE mengandung komponen kimia yang dapat dieksplorasi lebih lanjut untuk pengobatan dan manajemen diabetes.

Aktivitas antioksidan antioksidan adalah zat bioaktif yang mencegah atau secara signifikan memperlambat oksidasi molekul (Halliwell et al., 1995). Antioksidan alami adalah antioksidan yang terjadi di alam, sedangkan antioksidan

sintetis dibuat di laboratorium. Antioksidan BHT, BHA, propil gallate, dan tertbutylhydroquinine adalah contoh antioksidan sintetis.

Senyawa yang diisolasi menggunakan Liquid Chromatography-MS/ MS. Bixin dan ekstrak kasar diperiksa pada kanker paru-paru manusia (A549), kanker serviks (HeLa), dan kanker payudara (MCF-7).

2.8 Vaccinia H1-Related Phosphatase (VHR)

Vaccinia H1-related phosphatase (VHR) merupakan salah satu protein yang terlibat dalam kanker serviks. VHR termasuk ke dalam protein tyrosine phosphatase (PTP), yang berperan dalam koordinasi dengan protein tirosin kinase untuk mengontrol jalur persinyalan yang berhubungan dengan pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi sel. Telah diketahui bahwa PTP terlibat dalam berbagai penyakit, termasuk kanker serviks. VHR mengalami peningkatan pada berbagai lini sel kanker serviks seperti CaSki, HeLa, dan SIHA. Penghambatan pada VHR dapat memberikan efek antiproliferasi pada lini sel kanker HeLa. Hal tersebut menunjukkan bahwa VHR dapat menjadi target potensial untuk terapi kanker.

2.9 Penambatan Molekul

Molecular docking atau penambatan molekuler merupakan prosedur komputasi yang dapat memprediksi ikatan non-kovalen antara makromolekul (target) dengan molekul kecil (ligan) secara akurat. Tujuan dari metode ini adalah untuk memprediksi konformasi ikatan yang terjadi serta afinitas ikatan yang terbentuk. Prediksi ini penting karena digunakan sebagai virtual screening untuk senyawa yang memiliki potensi sehingga dapat dikembangkan menjadi obat baru (Trott & Olson, 2010).

Tujuan dari molecular docking adalah untuk memperoleh bentuk konformasi ikatan bebas yang optimal antara protein dan ligan serta orientasi relatifnya sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan. Metode komputasi dengan menemukan ligan yang cocok secara geometris dan energi kepada sisi aktif atau situs pengikatan protein disebut penambatan atau pengikatan

molekul. Penambatan molekul membantu dalam mempelajari interaksi antara ligan sebagai obat dan reseptor sebagai protein target dengan mengidentifikasi sisi aktif yang sesuai pada protein tersebut, memperoleh geometri terbaik serta menghitung energi interaksi dari ligan untuk merancang senyawa yang lebih afektif (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Untuk melakukan screening penambatan, hal utama yang harus dimiliki adalah struktur protein target dan struktur ligan yang akan diujikan. Struktur protein diperoleh melalui teknik kristalografi sinar-x dan spektroskopi resonansi magnetik nuklir (NMR). Struktur dalam bentuk tiga dimensi protein dan ligan yang potensial, bertindak sebagai input (data mining) dalam proses penambatan. Penambatan molekul yang optimal tergantung pada dua faktor yaitu penentuan geometri yang tepat dan nilai scoring penambatan (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Scoring berfungsi untuk menghitung energi ikatan kompleks ligan dan reseptor protein yang terbentuk dan mengurutkan peringkat energi pengikatan senyawanya (Apriani, 2015). Identifikasi tersebut didasarkan pada teori energi bebas Gibbs. Nilai energi bebas Gibbs yang semakin kecil menunjukkan konformasi ikatan yang stabil, sebaliknya untuk nilai energi bebas Gibbs yang besar menunjukkan konformasi ikatan yang tidak stabil. Penggunaan algoritma sebagai penentu geometri situs aktif berperan dalam penentuan konformasi (docking pose) yang paling stabil (Apriani, 2015). Gugus fungsi ligan akan berinteraksi langsung dengan residu asam amino protein target yang akan membentuk ikatan intermolekul. Kekuatan dari ikatan inilah yang dihitung dan diperingkatkan (ranking) dengan Scoring function. Menurut (Mukesh dan Rakesh, 2011), berdasarkan interaksi yang terjadi, terdapat beberapa jenis Molecular docking, yaitu:

1. Docking antara protein dan ligan
2. Docking antara protein dan peptida
3. Docking antara protein dan protein
4. Docking antara protein dan nukleotida

Docking juga memfvisualisasikan tahapan interaksi yang terjadi antara dua molekul dalam ruang tiga dimensi. Penambatan molekul telah berperan penting

dalam proses penemuan obat baru selama bertahun-tahun. Salah satu motivasi utama dalam penemuan obat baru di antaranya mengidentifikasi situs pada molekul kecil, menunjukkan nilai afinitas pengikatan yang optimal, dan selektivitas kelayakan senyawa target melalui profil ADME (Adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi). Dalam upaya merancang obat diperlukan teknik dalam menentukan dan memprediksi geometri, konformasi, dan sifat elektronik molekul uji (Krovat et al., 2005).

Sampai sekarang setidaknya sudah ada 60 program docking dan yang paling sering digunakan adalah discovery studio yang dapat digunakan dalam preparasi protein dan AutoDock Vina yang dapat digunakan mempreparasi ligan dan melakukan proses docking karena memiliki akurasi sangat baik dan banyak digunakan untuk menghitung binding affinity antara small molecule dengan protein (Widodo N. et al., 2018). Pengetahuan tentang struktur dan ligan binding site dari protein reseptor merupakan bagian terpenting sebelum melakukan docking. Tanpa mengetahui sisi pengikatan ligan, maka docking menjadi kurang terarah dan sulit untuk memperoleh hasil yang maksimal. Proses docking menggunakan AutoDock Vina yang terintegrasi dalam software PyRx, sedangkan analisis interaksi docking dapat menggunakan aplikasi PyMOL dan LIGPLOT+ (Widodo N. et al., 2018).

2.10 Resource

PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) merupakan sebuah situs yang berisi kumpulan database dari informasi molekuler dalam bentuk 3D yang berasal dari kontribusi peneliti biologi molekuler diseluruh dunia (Fathiyah, 2015). PubChem adalah tempat penyimpanan informasi molekuler yang dapat diakses secara umum, dan merupakan sebuah karya ilmiah dari US National Institutes of Health (NIH). Basis data PubChem telah berisi lebih dari 27 juta data struktur kimia, yang terdiri dari hampir 70 juta senyawa endapan dan berisi lebih dari 449.000 data bioassa dengan lebih dari ribuan biokimia in vitro dan screening berbasis sel, lebih dari 7000 protein dan gen yang terikat dengan lebih dari 1,8 juta senyawa (Xie, 2010). Dalam situs PubChem ini dapat diperoleh struktur kimia suatu

senyawa yang akan digunakan dalam penambatan molekul yang dapat berfungsi sebagai ligan (Fitriah, 2017).

Protein Data Bank atau PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) merupakan sebuah situs yang berisi kumpulan database molekuler dalam bentuk 3D yang mempunyai lebih dari 32.500 makromolekul biologis. Molekul tersebut didapatkan dari berbagai jenis organisme termasuk pada manusia, hewan, tumbuhan dan bakteri. Ukuran senyawa yang terdapat pada situs database ini memiliki ukuran yang beragam, mulai dari yang berukuran kecil, potongan- potongan DNA hingga molekul berstruktur kompleks seperti ribosom (Berman et al., 2000; RCSB, 2014). Makro molekul berupa protein yang diperoleh dari Protein Data Bank akan berperan sebagai reseptor target dalam proses molecular docking (Fitriah, 2017).

Way2Drug atau dikenal juga dengan PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) merupakan salah satu situs yang dimanfaatkan dalam prediksikan aktivitas biologi sebuah senyawa (Jamkhande et al., 2014). Analisis ini di dasarkan pada hubungan dari struktur senyawa dengan aktivitas biologis yang dimiliki senyawa tersebut (Pramely, 2012). Way2Drug juga merupakan software yang dimanfaatkan dalam bidang farmakologi untuk memprediksi aktivitas senyawa sintetis yang akan digunakan sebagai kandidat obat baru.

SwissADME atau dikenal juga dengan Pre-ADMET Online merupakan software yang dapat diakses secara online dan dimanfaatkan untuk memprediksi berbagai sifat yang dimiliki oleh struktur kimia dari suatu senyawa. Software ini dapat digunakan dalam memperoleh data terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi hingga toksisitas suatu senyawa kimia (Fitriah, 2017).

Lipinski Rule of Five (RO5) merupakan situs online yang dapat dimanfaatkan untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa kimia atau obat ketika diaplikasikan melalui oral kepada manusia (Lipinski, 2004). Lokasi reseptor yang menjadi target penelitian berada di dalam sel sehingga ligan uji harus dapat menembus membran sel dan terikat dengan reseptor targetnya (Kuiper, 1990). Situs ini dapat membantu dalam penentuan bioavailabilitas senyawa yang akan berikatan dengan reseptor (Arwansyah et al., 2014). Dalam upaya merancang obat yang aktif bila digunakan secara oral, harus memenuhi beberapa kriteria sebagai antara lain berat

molekul <500, memiliki gugus hidrogen donor <5, memiliki gugus hydrogen akseptor <10 nilai $\log P < 5$, dan molar refractivity sebaiknya diantara 40-130 (Lipinski, 2004).

2.11 Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul merupakan metode pengujian *in silico* yang dapat memprediksi bagaimana ligan uji akan berinteraksi dengan reseptor protein target dan memastikan mekanisme kerjanya. Studi docking ini mengeksplorasi berbagai struktur molekul yang saling berhubungan dalam tiga dimensi dengan mempelajari dan memprediksi teknik molekuler serta mengidentifikasi konformasi dan afinitas pengikatan di antara keduanya (Kusuma & Hadi, 2019).

Simulasi dinamika molekul mengasumsikan bahwa setiap atom senyawa obat terus bergerak di dalam tubuh. Perubahan struktur, pengikatan ligan, dan pelipatan protein merupakan beberapa proses biomolekuler yang dapat diprediksi dengan simulasi dinamika molekul. Selain itu, simulasi ini juga dapat memprediksi pada tingkat atom respon biomolekul terhadap adanya gangguan seperti mutasi, protonasi, fosforilasi, atau penambahan atau penghapusan ligan. Penggunaan simulasi dinamika molekul dalam mengkombinasikan berbagai teknik seperti transfer energi resonansi forster (FRET), biologi struktural eksperimental, Electron Paramagnetic Resonance (EPR), termasuk kristalografi sinar-X, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), dan mikroskop cryoelektron (cryo-EM) (Hollingsworth & Dror, 2018).

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

1. *Root Mean Square Deviantion* (RMSD)

RMSD digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul yang diperoleh dari simulasi. Metode ini menunjukkan perubahan struktural selama simulasi. Parameter yang digunakan adalah kemiripan yang didasarkan pada perbandingan jarak atom antar senyawa yang sama. RMSD mengidentifikasi dan menampilkan pelipatan protein (Singh dkk., 2021).

2. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF)

RMSF merupakan fluktuasi yang diamati antara residu atau atom yang ada dalam makromolekul. Analisis ini digunakan untuk memperoleh informasi tentang residu asam amino fleksibel dan kaku selama proses simulasi. Nilai RMSF ditentukan dari titik variasi minimum energi potensial minimum, dan nilai RMSF secara umum mewakili perubahan konformasi pada setiap residu asam amino yang menghasilkan fleksibilitas protein (Susilawati & Ruswanto, 2022).

3. *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area (MMGBSA)* Parameter MMGBSA bertujuan untuk menghitung energi bebas ikatan antara protein dan ligan dalam simulasi dinamika molekuler 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).

2.12 Perangkat Lunak

1. AutoDock

AutoDock merupakan perangkat lunak yang dapat difungsikan untuk melakukan proses docking senyawa dan screening awal senyawa. AutoDock Vina memiliki beragam kegunaan, kinerja yang baik serta tingkat akurasi yang memudahkan proses analisis (Sandeep et al., 2011). Aplikasi ini memiliki kemampuan untuk menambatkan molekul dengan jumlah banyak sekaligus serta meminimalisir ukuran senyawa agar proses penambatan molekul tidak menghabiskan waktu yang lama. Penambatan molekul menggunakan AutoDock Vina akan memperoleh score hasil penambatan dari interaksi antara suatu molekul senyawa dengan protein target (Trott & Olson, 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 memvisualisasikan struktur molekul dalam konteks penelitian kimia dan biologi. Perangkat lunak ini dapat digunakan untuk berbagai tujuan, termasuk simulasi penambatan molekul (molecular docking simulation), pemodelan struktur molekul, dan analisis interaksi molekul. Avogadro merupakan salah satu alat yang berguna dalam memahami sifat-sifat kimia dan biologis dari berbagai senyawa dan molekul.

4. GROMACS

GROMACS adalah salah satu kode perangkat lunak sumber terbuka dan gratis yang paling banyak digunakan dalam bidang kimia, terutama untuk simulasi dinamika molekul. Tujuan dari GROMACS adalah untuk memberikan kinerja dan efisiensi setinggi mungkin pada perangkat keras apa pun, sehingga hasil maksimum yang dapat dicapai sehingga memanfaatkan sumber daya yang langka dengan sebaik mungkin (Abraham dkk., 2015). 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).