

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

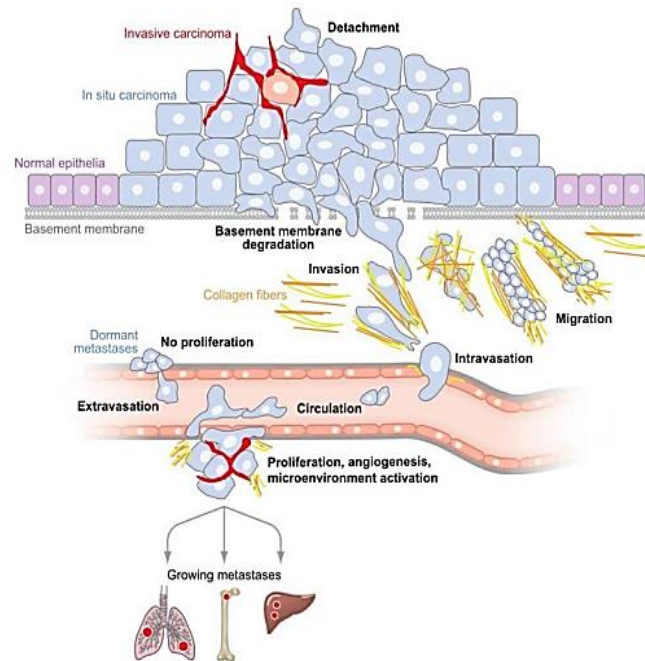
Kanker paru dalam definisi secara luas mengacu pada seluruh penyakit keganasan pada paru-paru, baik keganasan primer yang berasal dari paru-paru itu sendiri ataupun keganasan metastasis yang berasal dari luar paru-paru. Definisi secara klinis, kanker paru primer mengacu pada tumor ganas yang timbul dari sel epitel bronkial (*karsinoma bronkial/bronchogenic carcinoma*) (Joseph & Rotty, 2020). Kanker paru-paru (*karsinoma bronkial*) merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali pada jaringan paru-paru, terutama sel-sel yang melapisi saluran pernafasan. Sel yang dihasilkan tidak akan berkembang biak menjadi sel yang sehat, mereka membelah untuk membentuk tumor yang dianggap sebagai penyebab utama kematian akibat kanker (Hashemi dkk., 2013).

2.2 Mekanisme Kanker Paru

Karsinoma paru muncul dari sel epitel bronkus normal yang telah mengalami banyak gangguan genetik dan mampu mengekspresikan beragam fenotip. Aktivasi protoonkogen, penghambatan atau mutasi gen penekan tumor, dan produksi faktor pertumbuhan autokrin berkontribusi terhadap proliferasi sel dan transformasi keganasan. Perubahan molekuler, seperti ekspresi c-KIT yang berlebihan pada *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) dan *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) pada *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC), dapat juga mempengaruhi prognosis penyakit dan respons terhadap pengobatan.

Merokok merupakan penyebab dari kasus kanker paru-paru sekitar 80%. Faktor risiko lainnya yaitu paparan karsinogen pernapasan lingkungan (misalnya asbestos, benzena, dan arsenik), faktor risiko genetik, dan riwayat penyakit paru-paru lainnya (misalnya penyakit paru obstruktif kronik dan asma). Jenis sel utama adalah *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) (sekitar 15% dari seluruh kanker paru-paru), adenokarsinoma (sekitar 50%), karsinoma sel skuamosa (sekitar <30%), dan

karsinoma sel besar. Tiga jenis terakhir dikelompokkan bersama dan disebut *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) (Robot dkk., 2021).



Gambar 1 Mekanisme Kanker Paru (Febriani & Furqon, 2018)

2.3 Klasifikasi Kanker Paru

1. *Small Cell Lung Cancer* (SCLC)

Small Cell Lung Cancer (SCLC) merupakan tumor yang sangat agresif dan berkembang pesat yang dapat mempengaruhi 60%-70% pasien (DiPiro dkk., 2015).

2. *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) mencakup sekitar 85% dari seluruh kanker paru-paru. NSCLC memiliki penggandaan dan pertumbuhan yang lebih lambat dibandingkan dengan SCLC (DiPiro dkk., 2015). Terdapat tiga jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) yaitu:

a. Adenokarsinoma

Kanker jenis ini merupakan jenis kanker paru-paru yang paling umum terjadi. Adenokarsinoma bermula pada sel-sel yang menghasilkan lendir (dahak) pada permukaan saluran pernafasan.

b. Karsinoma skuamosa

Sel karsinoma skuamosa berkembang pada sel-sel yang melapisi saluran udara. Kanker jenis ini sering disebabkan karena kebiasaan merokok.

c. Karsinoma sel besar

Karsinoma sel besar merupakan bentuk dimana terdapat sel kanker dibawah mikroskop dengan bentuk sel yang besar dan bulat (Fajri & Anifah, 2018).

2.4 Pengobatan Kanker Paru

Tabel 1 Pengobatan Kanker Paru (Elsayed & Christopoulos, 2021)

No	Nama Obat	Generasi
1	Crizotinib	1
2	Ceritinib	
3	Alectinib	2
4	Brigatinib	
5	Lorlatinib	3

2.5 *Laminaria Japonica*

Laminaria Japonica merupakan rumput laut yang termasuk kedalam spesies alga coklat (*Phaeophyceae*) yang banyak ditemukan di perairan Jepang dan Korea. Rumput laut jenis ini sering langsung dikonsumsi oleh masyarakat Asia Timur (Nurazizah, 2023). Alga coklat banyak ditemukan di dasar perairan dangkal hingga kedalaman tertentu di daerah endemik, dimana spektrum cahaya penuh masih dapat diakses. Alga ini dapat bersifat multiseluler atau uniseluler. Beberapa spesies alga coklat mempunyai ciri-ciri morfologi yang mirip dengan tumbuhan vaskuler, karena mempunyai bentuk tubuh yang menyerupai batang, pangkal batang, daun, akar, bunga, dan segala jenis buah. Morfologi alga coklat dinilai menjadi satu-satunya kelompok makroalga yang lebih lengkap dibandingkan dengan kelompok makroalga lainnya (Aulia dkk., 2021).

2.6 Klasifikasi *Laminaria Japonica*



Gambar 2 *Laminaria Japonica* (FAO, 2019)

Kingdom	: Chromista
Phylum	: Heterokontophycophyta
Class	: Phaeophyceae
Ordo	: Laminariales
Family	: Laminariaceae
Genus	: Laminaria
Spesies	: <i>Laminaria Japonica</i>

2.7 Aktivitas Farmakologi *Laminaria Japonica*

Laminaria Japonica memiliki berbagai aktivitas seperti antikanker, antidiabetes, antiobesitas, antiinflamasi, antioksidan, dan antiviral. *Laminaria Japonica* memiliki aktivitas sebagai antikanker. Polisakarida *Laminaria Japonica* dapat menghambat aktivasi jalur pensinyalan β -catenin/TCF4, sehingga memodulasi ekspresi protein yang terkait dengan proliferasi, apoptosis, dan migrasi sel A549 kanker paru-paru non-sel kecil manusia, sehingga dapat menghambat aktivasi sel A549 dan tingkat keberlangsungan hidup dapat dikurangi (Yao dkk., 2019).

Laminaria Japonica juga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes karena dapat menurunkan kadar glukosa darah, berat badan dengan meningkatkan gerakan peristaltik gastrointestinal, penyerapan gula dan lipid dalam makanan, dan pengosongan lambung. *Laminaria Japonica* memiliki efek penghambat yang kuat terhadap aktivitas α -amilase (Wang dkk., 2022). Terdapat aktivitas sebagai

antiobesitas dari *Laminaria Japonica* karena memiliki efek penghambatan pada penyerapan trigliserida dan obesitas yang diberikan diet tinggi lemak pada tikus (Zhang dkk., 2021).

Aktivitas antiinflamasi dari *Laminaria Japonica* dapat menurunkan pembentukan struktur koroner yang diinduksi HFD di jaringan adiposa gonad dan pengurangan sitokin inflamasi dalam plasma (J. H. Oh dkk., 2016). *Laminaria Japonica* juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan karena secara signifikan dapat mengurangi perubahan SOD, MDA, GSH, CAT dan dapat meningkatkan Mrna NRF2. Hal ini menunjukkan adanya peran protektik laminarin terhadap kerusakan oksidatif paru yang melibatkan regulasi jalur pensinyalan NRF2 (Liu dkk., 2017). Selain itu, *Laminaria Japonica* juga memiliki aktivitas sebagai antiviral karena memiliki efek toksisitas pada sel HEK293. Sel TC50 hingga HEK293 mencapai 1,76 mg/mL. *Laminaria Japonica* dapat meningkatkan ekspresi IRF-3 yang meningkatkan IFN- α (Cao dkk., 2016).

2.8 Kandungan Metabolit *Laminaria Japonica*

Tabel 2 Kandungan Metabolit *Laminaria Japonica*

Kode Ligand	Nama Senyawa	Kode Smile
S01	Hexanal	<chem>CCCCCC=O</chem>
S02	Fucose	<chem>CC1C(C(C(C(O1)O)O)O)O</chem>
S03	Mannitol	<chem>C(C(C(C(C(CO)O)O)O)O)O</chem>
S04	Linoleic Acid	<chem>CCCCCC=CCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>
S05	Myristic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
S06	Oleic acid	<chem>CCCCCCCCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>
S07	Palmitic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
S08	Palmitoleic acid	<chem>CCCCCCC=CCCCCCCCC(=O)O</chem>
S09	2-Heptanone	<chem>CCCCCC(=O)C</chem>
S10	Cholesterol	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>
S11	Fucosterol	<chem>CC=C(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>
S12	Benzeneacetaldehyde	<chem>C1=CC=C(C=C1)CC=O</chem>
S13	1,4-Cineole	<chem>CC(C)C12CCC(O1)(CC2)C</chem>
S14	D-Galactose	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O</chem>
S15	(2e)-Octenal	<chem>CCCCC=CC=O</chem>
S16	(2e)-2-Nonenal	<chem>CCCCCCC=CC=O</chem>

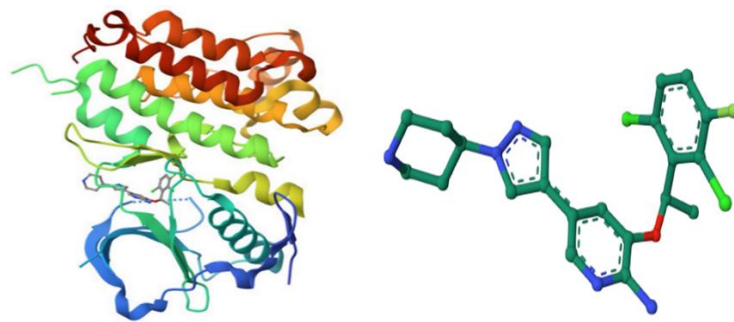
S17	1-Octen-3-ol	<chem>CCCCC(C=C)O</chem>
S18	Beta-Ionone	<chem>CC1=CCCC(C1/C=C/C(=O)C)(C)C</chem>
S19	Benzaldehyde	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=O</chem>
S20	Heptanal	<chem>CCCCCCC=O</chem>
S21	2-Hexen-1-ol	<chem>CCCC=CCO</chem>
S22	Laminine	<chem>C[N+](C)(C)CCCC(C(=O)[O-])N</chem>
S23	Matsutake alcohol	<chem>CCCCC(C=C)O</chem>
S24	1-Octen-3-one	<chem>CCCCC(=O)C=C</chem>
S25	2-Octen-1-ol	<chem>CCCCC=CCO</chem>
S26	2(4H)-Benzofuranone	<chem>C1C=CC=C2C1=CC(=O)O2</chem>
S27	Isoquinoline	<chem>C1=CC=C2C=NC=CC2=C1</chem>
S28	Trans-2-undecen-1-ol	<chem>CCCCCCCCC=CCO</chem>
S29	Laminarin	<chem>C(C1C(C(C(C(O1)O)O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O)O</chem>
S30	Fucoidan	<chem>C1(C(=O)NC(=O)N1)NC(=O)N</chem>
S31	Fucoxanthin	<chem>CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C(=O)C12C(CC(CC1(O2)C)O)(C)C)C=CC=C(C)C=C=C3C(CC(CC3(C)O)OC(=O)C)(C)C</chem>
S32	Violaxanthin	<chem>CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C=CC12C(CC(CC1(O2)C)O)(C)C)C=CC=C(C)C=CC34C(CC(CC3(O4)C)O)(C)C</chem>
S33	Zeaxanthin	<chem>CC1=C(C(CC(C1)O)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C=CC2=C(CC(CC2(C)C)O)C)C)C</chem>
S34	Astaxanthin	<chem>CC1=C(C(CC(C1=O)O)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C=C2=C(C(=O)C(CC2(C)C)O)C)C)C</chem>
S35	Tetradecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OC(C)C</chem>
S36	Hexadecanoic acid	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)C(=O)OCC</chem>
S37	Guluronic acid	<chem>C1(C(C(OC(C1O)O)C(=O)O)O)O</chem>
S38	Mannuronic acid	<chem>C1(C(C(OC(C1O)O)C(=O)O)O)O</chem>
S39	β -Sitosterol	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>

2.9 Target Terapi Reseptor *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK)

Reseptor *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) merupakan anggota keluarga dari reseptor tirosin kinase dan berperan dalam sinyal intraseluler yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Struktur dan fungsi dari reseptor ini telah diidentifikasi sebagai komponen penting dalam jalur sinyal yang terlibat pada kanker (Maruyama, 2014). Reseptor ALK adalah reseptor tirosin kinase yang

diketahui terlibat dalam berbagai jenis kanker seperti kanker paru-paru dan limfoma anaplastik (Dodson dkk., 2020).

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) dapat melakukan aktivitas tirosin kinase dengan mengkatalisis transfer gugus gamma-fosfat dari adenosin trifosfat (ATP) ke residu tirosin pada substrat protein. Oleh karena itu, ALK dapat menghentikan proses fosforilasi residu tirosin pada protein substratnya. Beberapa enzim, termasuk kinase dan fosfatase, bertanggung jawab atas berbagai fungsi seluler, dan reaksi penting antara terjadinya fosforilasi dan defosforilasi protein (H. Huang, 2018).



Gambar 3 Reseptor dan Ligan alami (Cui dkk., 2011)

2.10 *Lipinski Rule of Five*

Tujuan dari *Lipinski Rule of Five* adalah untuk mengetahui seberapa mirip suatu zat dengan fitur seperti bioavailabilitas. Penambatan molekul dapat digunakan untuk memprediksi sifat kemiripan obat dari senyawa aktif. Maka, penilaian kemiripan obat pada docking dapat digunakan untuk memprediksi apakah suatu molekul akan menjadi kandidat obat yang baik (Ononamadu & Ibrahim, 2021). Berikut adalah aturan dari *Lipinski Rule of Five*:

1. Berat molekul < 500 g/mol
2. Memiliki gugus donor hidrogen ≤ 5
3. Memiliki gugus akseptor hidrogen ≤ 10
4. Nilai $\log P \leq 5$
5. Luas permukaan (PSA) < 140 (Chagas dkk., 2018)

Saat mendesain molekul obat, beberapa komponen penting harus dipertimbangkan. Salah satunya adalah kemampuan molekul obat untuk melewati membran biologis, berinteraksi dengan reseptor target, dan memiliki dampak farmakologis. Dalam desain obat, nilai dari berat molekul sangat penting karena semakin rendah nilainya, maka semakin mudah mediator masuk ke organ biologis. Aturan *Lipinski* menyatakan bahwa senyawa yang digunakan untuk membuat obat tidak boleh memiliki berat molekul lebih dari 500 g/mol. Senyawa dengan berat molekul yang lebih besar akan membuatnya lebih sulit untuk menembus membran biologis (Sen dkk., 2021).

Salah satu syarat aturan *Lipinski* adalah gugus donor hidrogen ≤ 5 . Untuk memenuhi kriteria ini, senyawa tidak boleh memiliki lebih dari lima gugus donor hidrogen (NH dan OH). Selain itu, kriteria ini dapat membantu memprediksi potensi suatu molekul untuk berfungsi sebagai obat (Nurfadhila dkk., 2022). Parameter LogP menunjukkan sifat fisikokimia ligan, menunjukkan apakah ligan hidrofilik atau hidrofobik. Nilai logP suatu senyawa dipengaruhi oleh panjang rantai karbon, jumlah substituen alkil (-C), dan lipofilik atau larut dalam lemak ligan, yang memudahkan masuknya ke dalam membran biologis yang berinteraksi dengan reseptor target (Rachmania dkk., 2015).

2.11 Penambatan Molekul

Penambatan molekul atau disebut juga molecular docking merupakan pendekatan metodologis untuk memperkirakan ikatan antara satu molekul dengan molekul lainnya. Salah satu contoh ketika terjadi interaksi elektrostatik antara satu molekul dengan molekul lainnya untuk membentuk molekul yang stabil. Penambatan molekul obat ke tempat pengikatan reseptor dilakukan dan afinitas pengikatan ligan dihitung. Ini merupakan bagian terpenting dari proses desain obat berbasis struktur (Ferreira dkk., 2015).

Tujuan utama dari penambatan molekul adalah untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekul baik secara struktural yaitu menemukan kemungkinan mode pengikatan dan secara energetik yaitu memprediksi afinitas pengikatan. Docking molekul awalnya dirancang untuk dilakukan antara molekul

kecil (ligan) dan makromolekul target (protein). Namun, selama dekade terakhir, minat terhadap protein-protein, asam nukleat (DNA dan RNA) dan docking ligan, serta docking asam nukleat-protein-ligan telah meningkat (Stanzione dkk., 2021). Penambatan molekul dilakukan dalam dua tahapan yaitu:

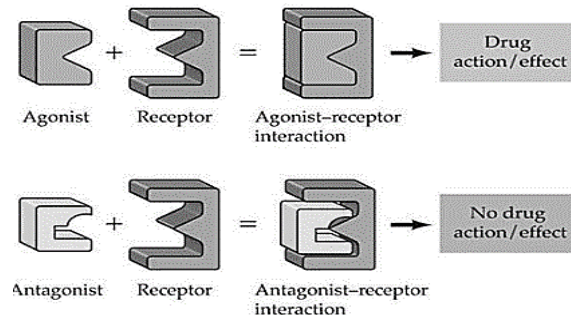
1. Algoritma pencarian menentukan pose terbaik ligan terhadap protein sehingga kompleks ligan dan protein terbentuk. Gugus fungsional ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino protein untuk membentuk ikatan (Xuan-Yu Meng dkk, 2011).
2. Scoring, yang bertujuan untuk menghitung dan memprediksi afinitas pengikatan antara protein dan ligan yang terbentuk Untuk setiap pose yang akan diurutkan, skor diberikan, dan pose yang memiliki skor tertinggi ditunjukkan sebagai pose ligan dengan protein yang paling sesuai (S. Y. Huang dkk., 2010).

2.12 Parameter Penambatan Molekul

Terdapat beberapa parameter penambatan molekul yang menjadi pedoman untuk interpretasi hasil proses penambatan molekul:

1. Energi Bebas Ikatan (ΔG)
Energi ikatan bebas dapat menunjukkan kestabilan ikatan dengan reseptor. Nilai ΔG yang lebih tinggi menunjukkan bahwa ikatan yang terbentuk kurang stabil, dan nilai ΔG yang lebih rendah menunjukkan stabilitas yang lebih besar, sehingga ikatan yang terbentuk semakin kuat (Wei dkk., 2020).
2. Konstanta Inhibisi (K_i)
Analisis docking mengungkapkan bahwa konstanta inhibisi (K_i) berhubungan dengan afinitas pengikatan. Kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor disebut afinitas pengikatan. Afinitas ligan yang tinggi ditunjukkan dengan nilai konstanta inhibisi (K_i) yang rendah (Wei dkk., 2020).

3. Interaksi Ikatan



Gambar 4 Interaksi Ikatan (Rollando, 2017)

Suatu senyawa atau obat harus berikatan dengan reseptor, terdapat beberapa ikatan yang dapat terjadi diantaranya:

a. Ikatan Hidrogen

Ketika molekul berada dalam orientasi interaksi tipe ikatan kapasitif, mereka membentuk ikatan hidrogen, yang merupakan ikatan yang memungkinkan ligan dan protein untuk berinteraksi satu sama lain. Namun, dalam kondisi normal, ikatan hidrogen tidak mudah lepas dari situs aktifnya dan bersifat permanen, menjadikannya salah satu ikatan terbaik untuk interaksi obat (Syahputra dkk., 2014).

b. Ikatan Van der waals

Interaksi van der waals terjadi ketika dua atom saling mendekati satu sama lain dan membentuk gaya tarik menarik yang lemah dan tidak spesifik (Ekawasti dkk., 2021).

c. Ikatan Ionik

Interaksi elektrostatis antara ion-ion dalam senyawa ionik disebut ikatan ionik. Kation dan anion adalah ion yang terlibat dalam ikatan ini. Kekuatannya berkisar antara 5 dan 10 kkal/mol. Akibatnya, ikatan ionik tidak cocok untuk berikatan dengan reseptor karena ikatannya sangat kuat di tempatnya dan sulit dihilangkan. Namun, ketika molekul obat berdifusi mendekati reseptor, ikatan ionik dapat berinteraksi dengan obat dan berikatan dengan reseptor, sehingga ikatan dapat meningkat secara signifikan (Hutskalov dkk., 2023).

d. Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik dapat menghasilkan pengikatan antara 0,5 dan 1 kkal/mol dan dapat dikatakan yang sangat lemah pada reseptor. Ini biasanya membantu aviditas, yang menarik ligan alami ke reseptor senyawa organik non polar. Obligasi van der Waals, yang juga dikenal sebagai obligasi tahan air, menunjukkan bahwa obligasi ini kurang efektif untuk diikat dengan lokasi ikatan karena terlalu lemah dan mudah putus (Huang dkk., 2010).

2.13 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 structural eksperimental, Electron Paramagnetic Resonance (EPR), termasuk kristalografi sinar-X, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), dan mikroskop cryoelektron (cryo-EM) (Hollingsworth & Dror, 2018).

2.14 Parameter Simulasi Dinamika Molekul

Terdapat beberapa parameter simulasi dinamika molekul untuk mengetahui hasil dari simulasi dinamika molekul diantaranya sebagai berikut:

1. Nilai energi potensial turun selama proses simulasi karena relaksasi sistem. Nilai energi potensial kompleks ligan dengan enzim berkurang seiring dengan waktu ekuilibrasi yang lebih lama (Case dkk., 2021).
2. *Root Mean Square Deviantion* (RMSD)
Deviasi akar rata-rata kuadrat (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).
3. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF)
Fluktuasi akar rata-rata kuadrat (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, 2019).
4. *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 (Ramírez-Salinas dkk., 2020).

2.15 Perangkat Lunak

1. Autodock

Autodock adalah perangkat lunak yang dirancang untuk melakukan molekuler docking dan skrining pada senyawa kecil seperti reseptor dan makromolekul biologi dengan struktur yang diketahui. Proses ini dilakukan,

diimplementasikan, dan diuji dengan berbagai kumpulan protein-ligan (Jasmine & Sherlin Rosita, 2021).

Autodock dibuat untuk membantu menghubungkan berbagai sistem komputer. Mekanisme kerjanya menerima file reseptor dan ligan dan kemudian memprediksi interaksi reseptor dan ligan. Pengguna biasanya memulai dengan reseptor dari kristalografi atau spektroskopi NMR, serta ligan yang dibuat dari string SMILES, atau bisa juga menggunakan metode lain (Forli dkk., 2016).

2. 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 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).

3. Avogadro

Perangkat lunak yang dapat digunakan untuk membuat bentuk molekul tiga dimensi adalah Avogadro. Visualisasi dengan program Avogadro dapat membuat pemahaman konsep abstrak lebih mudah dipahami dan lebih menyenangkan untuk menyampaikan pengetahuan tersebut. Avogadro memiliki fitur visualisasi molekul yang luar biasa dan akan sangat membantu siswa dalam mempelajari teori VSEPR dan kimia organik. Selain itu, dalam

bidang komputasi, program Avogadro digunakan untuk menyusun input file (Yuanita dkk., 2018).

4. DSV

Software DSV (*Discovery Studio Visualizer*) digunakan untuk visualisasi yang bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dan protein. Software ini dapat menampilkan interaksi ligan yang terjadi serta residu asam amino apa pun yang terlibat dalam proses pengikatan antara ligan dan protein. Kelebihan software *Discovery Studio Visualizer* adalah dapat menampilkan hasil interaksi dalam bentuk tiga dimensi dan dua dimensi. Interaksi seperti ikatan hidrogen dan ikatan antara C-H adalah beberapa contoh interaksi yang dapat ditampilkan. Interaksi-interaksi ini memainkan peran dalam mengikat ligan dengan reseptor (Nazir dkk., 2022).