

**Analisis *Docking* Molekuler Senyawa-senyawa *Acetogenin* dari Tanaman
Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Antikanker Hati**



**Oleh:
Farida
21154381A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
Juni 2019**

**Analisis *Docking* Molekuler Senyawa-senyawa *Acetogenin* dari Tanaman
Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Antikanker Hati**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.F)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

Farida

21154381A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
Juni 2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**Analisis *Docking* Molekuler Senyawa-senyawa *Acetogenin* dari Tanaman
Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Antikanker Hati**

Oleh:

Farida

21154381A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal: Juni 2019

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing I

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

Pembimbing II

Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Dr. Jason Merari P., S.Si., M.M., M.Si., Apt.
3. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., Apt.
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juni 2019



Farida

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan karunia dan rahmat-Nya sehingga penulisan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik. Penulisan skripsi ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, selama masa perkuliahan hingga masa penyusunan skripsi ini, tidak sedikit hambatan dan kesulitan yang penulis hadapi. Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini bukanlah keberhasilan individu. Berdasarkan hal tersebut, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr.R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
2. Ibu Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Pendamping, yang berperan besar selama proses penelitian hingga penyelesaian tugas akhir saya. Semoga segala bantuan, bimbingan, serta ilmu yang telah dibagikan mendapat imbalan yang lebih baik dari Allah SWT.
3. Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji I.
4. Bapak Dr. Jason Merari P., S.Si., M.M., M.Si., Apt. selaku dosen penguji II.
5. Ibu Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen penguji III.
6. Ibu Siti Aisiyah, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan selama masa perkuliahan.
7. Bapak dan Ibu staf pengajar serta karyawan yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Kepada kedua orang tuaku tercinta, Ibu Suyati dan Bapak Marno, atas cinta, kasih sayang, dukungan serta do'a yang senantiasa mengiringi setiap saat. Simbah tercinta, Mbah Darni, atas cinta dan kasih sayang yang tiada henti.

Kakakku Lestari Kelik Maryana yang senantiasa mendukung dan memotivasi, serta si kecil Almira Rafania Iskandar.

9. Mas Adi Kurniawan yang tidak pernah bosan memberi dukungan dan motivasi untuk senantiasa giat dalam menuntut ilmu.
10. Sahabat-sahabatku *Trio Bagong Petruk*, Wulandari dan Sebta Aditya Qosim Veratih, atas do'a, dukungan, motivasi serta semangat yang selalu kalian berikan.
11. Rekan-rekan seperjuangan mahasiswa Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta angkatan 2015.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan memberikan balasan yang lebih baik kepada semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya, serta dapat memberi kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Surakarta, Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	HALAMAN
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	17
A. Latar Belakang	20
B. Rumusan Masalah	20
C. Tujuan Penelitian	21
D. Kegunaan Penelitian	21
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	22
A. Kanker	22
1. Kanker	22
2. Kanker Hati	23
3. Karakteristik Sel Kanker	24
4. Obat Kanker	27
4.1. Agen Tubulun Aktif	27
4.2. Inhibitor Topoisomerase	27
4.3. Alkilator	27
4.4. Senyawa Logam Berat	28
4.5. Antimetabolit	28
4.6. Golongan Hormon	29

4.7. Golongan Target Molekuler.....	29
5. Target Molekuler Kanker Hati.....	30
5.1. BCL-XL	30
5.2. ERK1/2	33
B. Tanaman Sirsak	36
1. Klasifikasi Tanaman Sirsak	36
2. Morfologi Tanaman Sirsak	36
3. Senyawa-senyawa <i>Acetogenin</i>	37
4. Struktur Senyawa-senyawa <i>Acetogenin</i>	38
4.1. Senyawa-senyawa <i>Acetogenin</i> dengan Cincin Mono-THF	38
4.2. Senyawa-senyawa <i>Acetogenin</i> dengan Cincin Bis-THF Berdekatan	40
5. Aktivitas Antikanker Senyawa-senyawa <i>Acetogenin</i> dari Tanaman Sirsak	41
C. Penggunaan Komputer di Bidang Penemuan Obat.....	42
1. <i>Computer Aided Drug Design</i>	42
2. <i>Docking</i> Molekuler.....	43
3. <i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD)	47
D. Interaksi Nonkovalen	48
1. Interaksi Elektrostatik	48
2. Ikatan Hidrogen	48
3. Interaksi van der Waals	49
4. Interaksi π - π	49
E. Landasan Teori	49
F. Hipotesis	53
BAB III METODE PENELITIAN	54
A. Populasi dan Sampel	54
B. Variabel Penelitian.....	54
1. Identifikasi Variabel Utama.....	54
2. Klasifikasi Variabel Utama	54
3. Definisi Operasional Variabel Utama	55

C. Alat dan Bahan	55
1. Alat.....	55
1.1.Perangkat Keras	55
1.2.Perangkat Lunak.....	55
2. Bahan.....	55
2.1.Struktur Tiga Dimensi Ligan	55
D. Cara Kerja.....	56
1. Pemilihan Target.....	56
2. Cara Kerja <i>Docking</i> Molekuler.....	56
2.1.Pengunduhan Makromolekul	56
2.2.Pembuatan Struktur Tiga Dimensi Ligan Uji	56
2.3.Preparasi Makromolekul.....	56
2.4.Preparasi Ligan.....	57
2.5.Validasi Proses <i>Docking</i> Molekuler	57
2.6.Proses <i>Docking</i> Molekuler	59
E. Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler.....	59
1. Energi Ikatan.....	59
2. Model Interaksi	59
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	60
A. Preparasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa Uji.....	60
B. Validasi Metode Docking Molekuler.....	60
C. Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler.....	63
1. Energi Ikatan.....	63
1.1.Hasil Energi Ikatan terhadap Protein BCL-XL	63
1.2.Hasil Energi Ikatan terhadap Protein ERK1/2	67
2. Model Interaksi	70
2.1. Hasil Model Interaksi dengan Protein BCL-XL	71
2.2. Hasil Model Interaksi dengan Protein ERK1/2.....	80
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	91
A. Kesimpulan.....	91
B. Saran	91
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Karakteristik sel kanker	25
Gambar 2. Jalur molekuler kanker hati.....	26
Gambar 3. Interaksi ERK2 dengan residu asam amino di <i>binding pocket</i>	32
Gambar 4. Interaksi BCL-XL dengan residu asam amino di <i>binding pocket</i>	35
Gambar 5. Kerangka <i>acetogenin</i> dengan cincin mono-THF.....	38
Gambar 6. Kerangka <i>acetogenin</i> dengan cincin bis-THF berdekatan	40
Gambar 7. Proses <i>Docking</i> Molekuler	45
Gambar 8. Skema proses <i>docking</i> molekuler	58
Gambar 9. Annocatacin A (A) sebelum optimasi, (B) setelah optimasi.....	60
Gambar 10. Visualisasi protein BCL-XL menggunakan PyMOL (atas) dan AutoDockTools (bawah) (A) sebelum optimasi, (B) sesudah optimasi	61
Gambar 11. Visualisasi protein ERK1/2 menggunakan PyMOL (atas) dan AutoDockTools (bawah) (A) sebelum optimasi, (B) sesudah optimasi	61
Gambar 12. Validasi ligan <i>redocking</i> dengan ligan kristalografi dari protein (A) BCL-XL dan (B) ERK1/2	62
Gambar 13. <i>Overlay</i> Ligan Asli dengan Senyawa-senyawa Uji terhadap (A) Protein BCL-XL dan (B) Protein ERK1/2	71
Gambar 14. Model Interaksi Ligan Asli Protein BCL-XL Replikasi 1	72
Gambar 15. Model Interaksi Doxorubicin Replikasi 1	72
Gambar 16. Model Interaksi Annocatacin A Replikasi 1	73
Gambar 17. Model Interaksi Ligan Asli Replikasi 2	75
Gambar 18. Model Interaksi Doxorubicin Replikasi 2	75
Gambar 19. Model Interaksi Muricin F Replikasi 2	76
Gambar 20. Model Interaksi Corossolone Replikasi 2	76
Gambar 21. Model Interaksi Ligan Asli Replikasi 3	78
Gambar 22. Model Interaksi Doxorubicin Replikasi 3	79
Gambar 23. Model Interaksi Corossolin Replikasi 3.....	79
Gambar 24. Model Interaksi Ligan Asli Replikasi 1	81
Gambar 25. Model Interaksi Doxorubicin Replikasi 1	82

Gambar 26. Model Interaksi Muricin B Replikasi 1	83
Gambar 27. Model Interaksi Ligan Asli Replikasi 2	84
Gambar 28. Model Interaksi Doxorubicin pada Replikasi 2.....	84
Gambar 29. Model Interaksi Muricin A pada Replikasi 2	85
Gambar 30. Model Interaksi Ligan Asli Replikasi 3	86
Gambar 31. Model Interaksi Annocatacin B pada Replikasi 3	87
Gambar 32. Model Interaksi Doxorubicin Replikasi 3	87
Gambar 33. Model Interaksi Muricin C pada Replikasi 3	88
Gambar 34. Model Interaksi Muricin D pada Replikasi 3	88

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Protein Target Molekuler Kanker Hati	30
Tabel 2. Senyawa-senyawa <i>acetogenin</i> dengan cincin mono-THF	39
Tabel 3. Senyawa-senyawa <i>acetogenin</i> dengan cincin bis-THF berdekatan	41
Tabel 4. Senyawa <i>acetogenin</i> dari tanaman sirsak dengan aktivitas sitotoksik	41
Tabel 5. Karakteristik dasar dari aplikasi <i>docking</i> protein-ligan.....	45
Tabel 6. Pengaturan <i>gridbox</i> makromolekul	57
Tabel 7. Pengaturan Parameter Minimisasi Energi untuk Protein BCL-XL dan ERK1/2.....	57
Tabel 8. Nilai RMSD Ligan Asli Kristalografi dengan Ligan <i>Redocking</i>	63
Tabel 9. Hasil <i>Docking</i> Ligan terhadap Protein BCL-XL.....	64
Tabel 10. Uji <i>Student-Newman-Keuls</i> pada ΔG_{bind} Hasil <i>Docking</i> Ligan terhadap Protein BCL-XL	66
Tabel 11. Hasil <i>Docking</i> Ligan terhadap Protein ERK1/2	67
Tabel 12. Uji <i>Student-Newman-Keuls</i> pada ΔG_{bind} Hasil <i>Docking</i> Ligan terhadap Protein ERK1/2.....	69
Tabel 13. Replikasi 1 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein BCL-XL	73
Tabel 14. Replikasi 2 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein BCL-XL	77
Tabel 15. Replikasi 2 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein BCL-XL	80
Tabel 16. Replikasi 1 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein ERK1/2.....	82
Tabel 17. Replikasi 2 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein ERK1/2.....	85
Tabel 18. Replikasi 3 Residu Asam Amino yang Terlibat pada Protein ERK1/2.....	89

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Jalannya Penelitian

Lampiran 2. Hasil Sebelum dan Sesudah Optimasi Ligan Uji

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik

Lampiran 4. Data Hasil *Docking* Molekuler dengan Autodock Vina

DAFTAR SINGKATAN

BCL-2	= <i>B-cell lymphoma 2</i>
BCL-w	= <i>B-cell lymphoma-w</i>
BCL-XL	= <i>B-cell lymphoma extra-large</i>
BH3	= <i>Bcl-2 homology 3</i>
CADD	= <i>Computer-aided drug design</i>
DMPC	= <i>dimyristoylphosphatidylcholine</i>
ERK	= <i>Extracellular regulated protein kinase</i>
ERK1/2	= <i>Extracellular regulated protein kinase 1/2</i>
HBV	= <i>Hepatitis B</i>
HCV	= <i>Hepatitis C</i>
IRAK	= <i>interleukin-1 (IL-1) receptor-associated kinase</i>
MAPK	= <i>mitogen-activated protein kinases</i>
MCL-1	= <i>myeloid leukemia 1</i>
MLTK	= <i>MLK-like mitogenactivated protein triple kinase</i>
MPT	= <i>mitochondrial permeability transition</i>
NOEs	= <i>intermolecular nuclear Overhauser effects</i>
PDB	= <i>Protein Data Bank</i>
RMSD	= <i>Root Mean Square Deviation</i>
THF	= <i>tetrahydrofuran</i>
VDAC1	= <i>voltage-dependent anion channel 1</i>

INTISARI

FARIDA, 2019, ANALISIS *DOCKING* MOLEKULER SENYAWA-SENYAWA *ACETOGENIN* DARI TANAMAN SIRSAK (*Annona muricata* L.) SEBAGAI ANTIKANKER HATI, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Kanker hati termasuk dalam peringkat ke-3 penyebab kematian di dunia, dengan angka kejadian sebesar 781.631. Beberapa reseptor yang berperan dalam regulasi kanker hati adalah *B-cell lymphoma extra-large* (BCL-XL) dan *extracellular regulated protein kinase 1/2* (ERK1/2). Senyawa-senyawa *acetogenin* dari tanaman sirsak (*Annona muricata*) yang memiliki aktivitas antikanker hati secara *in vitro* dan *in silico* digunakan sebagai ligan uji dan protein BCL-XL serta ERK1/2 sebagai target *docking* molekuler untuk mengetahui interaksi obat dengan reseptor. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi interaksi senyawa-senyawa *acetogenin* dari *A. muricata* terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai molekul biologi target kerja kanker hati.

Ligan-ligan uji dipreparasi menggunakan MarvinSketch dan VegaZZ. Makromolekul target dioptimasi menggunakan AutoDockTools. Kemudian dilanjutkan proses *docking* ligan uji terhadap protein target menggunakan PyRx 0.8. Visualisasi hasil *docking* dilihat melalui *DiscoveryStudio Visualizer* serta PyMOL.

Hasil *docking* menunjukkan ligan-ligan uji mampu berinteraksi dengan protein BCL-XL dan ERK1/2 dilihat dari energi ikatan (ΔG_{bind}) serta model interaksi yang terjadi. Ligan dengan ΔG_{bind} terbaik pada protein BCL-XL yaitu Muricin F (-9,2 kkal/mol), sedangkan pada protein ERK1/2 yaitu Muricin B (-8,2 kkal/mol) serta Muricin D (-8,2 kkal/mol). Hasil analisis menunjukkan model interaksi ligan-ligan uji serupa dengan ligan asli dari masing-masing protein target. Model interaksi yang paling meyerupai ligan asli dari masing-masing protein yaitu senyawa Corossolone pada BCL-XL dan Muricin D dan Annocatacin B pada ERK1/2. Senyawa-senyawa *acetogenin* yang diujikan berinteraksi lebih baik terhadap protein BCL-XL dibandingkan ERK1/2.

Kata kunci : *acetogenin*, antikanker hati, BCL-XL, *docking*, ERK1/2

ABSTRACT

FARIDA, 2019, MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF ACETOGENINS FROM SOURSOP PLANTS (*Annona muricata* L.) AS LIVER ANTICANCER, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Liver cancer is the third most common cause of death in the world, with an incidence of 781,631. Some of the receptors that play a role in regulation of liver cancer are extra-large B-cell lymphoma (BCL-XL) and extracellular regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2). Acetogenin compounds from soursop plants (*Annona muricata*) which have activity in vitro and in silico against liver cancer are used as test ligands as well as BCL-XL and ERK1/2 as molecular docking targets to determine drug interactions with receptors. The purpose of this research is to predict interaction of acetogenins from *A. muricata* against BCL-XL and ERK1 / 2 as target molecule for liver cancer. The prediction of interaction is done with PyRx 0.8 software then visualization using DiscoveryStudio Visualizer and PyMOL.

The test ligands were prepared using MarvinSketch and VegaZZ. Targeted macromolecules were optimized using AutoDockTools, followed by docking process on test ligands against targeted macromolecules using PyRx 0.8. Visualization of docking results was seen by DiscoveryStudio Visualizer and PyMOL.

The results showed that the test ligands were able to interact with BCL-XL and ERK1/2 based on the binding affinity (ΔG_{bind}) and the interaction model. The test ligand with the best ΔG_{bind} in BCL-XL was Muricin F (-9.2 kcal / mol), while in ERK1 / 2 were Muricin B (-8.2 kcal / mol) and Muricin D (-8.2 kcal) / mol). The results showed that the interaction model of the test ligands were similar to the original ligand of each targeted proteins. The interaction model that most resembles with original ligand of each proteins was Corossolone on BCL-XL, while Muricin D and Annocatacin B on ERK1/2. Acetogenins from *A. muricata* had better interactions to BCL-XL than ERK1/2.

Key words : acetogenins, BCL-XL, docking, ERK1/2, liver anticancer

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker ialah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler. Sel kanker mengganggu tuan rumah karena menyebabkan desakan akibat pertumbuhan tumor, penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastasis, dan gangguan sistemik lain sebagai akibat sekunder dari pertumbuhan sel kanker (Nafrialdi & Gan 2007).

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian utama di dunia. Pada tahun 2018, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 9,5 juta orang. Berdasarkan data Globocan, diketahui bahwa pada tahun 2018 terdapat 18.078.957 terkait kasus baru kanker dan 9.555.027 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Prevalensi kanker dalam 5 tahun terakhir yakni sebesar 43.841.302 di seluruh dunia (IARC 2018). Prevalensi kanker di Indonesia sebesar 1,4%. Prevalensi kanker paling banyak ditemukan pada usia dewasa, perempuan, dan bertempat tinggal di kota (Kemenkes RI 2013).

Kanker hati termasuk dalam peringkat ke-3 penyebab kematian di dunia, dengan angka kejadian sebesar 781.631 (IARC 2018). Gejala umum yang ditimbulkan berkaitan dengan massa perut, sakit perut, emesis, anemia, sakit punggung, sakit kuning, gatal, penurunan berat badan dan demam. Terlepas dari berbagai pilihan untuk pengobatan karsinoma hepatoselular, tingkat kesembuhan untuk pasien umumnya rendah terutama di antara pasien yang tidak memenuhi syarat untuk metode bedah atau perkutan (Banerjee *et al.* 2017).

Salah satu metode terapi yang dapat diterapkan pada kanker hati yaitu kemoterapi menggunakan obat antikanker yang disuntikkan ke dalam vena atau diberikan melalui mulut. Obat-obat tersebut memasuki aliran darah dan

menjangkau semua area tubuh, sehingga terapi tersebut bermanfaat untuk kanker yang telah menyebar ke organ yang jauh. Kanker hati menolak sebagian besar obat kemo. Obat yang paling efektif sebagai kemoterapi sistemik pada kanker hati adalah doxorubicin (Adriamycin), 5-fluorouracil, dan cisplatin. Tetapi obat-obatan ini menyusutkan hanya sebagian kecil dari tumor, dan responnya seringkali tidak bertahan lama. Bahkan dengan kombinasi obat, dalam kebanyakan studi kemoterapi sistemik tidak membantu pasien hidup lebih lama (ACS 2019). Selain itu, obat kemo memiliki efek samping berupa munculnya resistensi obat, toksisitas sel yang tinggi dan penggunaan klinis yang terbatas. Berdasarkan pada masalah tersebut, diperlukan strategi terapi baru, misalnya, untuk meningkatkan efektivitas senyawa alami, untuk bergabung dengan obat kimia dan mengurangi toksisitas serta efek samping; meningkatkan selektivitas dan mengurangi risiko penggunaan obat kimia. Hal tersebut tidak hanya dapat meningkatkan efisiensi pengobatan tetapi juga mengatasi keterbatasan toksisitas sel dan reaksi yang merugikan. Produk alami memainkan peran yang tidak tergantikan dalam penemuan obat baru dan senyawa penuntun. Saat ini, lebih dari separuh obat anti kanker yang banyak digunakan di dunia berasal dari sumber alami. Banyak produk alami aktif dan turunannya dengan aktivitas tinggi dan efek samping yang rendah dapat diperoleh dengan modifikasi struktur dan transformasi. Saat ini, orang-orang mulai memperhatikan bahan-bahan herbal yang memiliki selektivitas tinggi, aktivitas kuat serta efek samping rendah sebagai obat kanker. Perkembangan pencegahan kanker dan produk perawatan kesehatan dari produk alami memiliki prospek yang lebih luas, manfaat ekonomi dan sosial yang lebih besar jika dibandingkan dengan obat anti kanker (Song *et al.* 2014).

Produk alami, terutama dari tanaman telah lama digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Salah satu tanaman yang banyak digunakan sebagai pengobatan tradisional yaitu sirsak (*Annona muricata*). *A. muricata* mengandung *acetogenin* sebagai komponen utama yang bertanggung jawab sebagai antikanker dan antiproliferatif terhadap berbagai tumor (Banerjee *et al.* 2017). Yang *et al.* (2016) melakukan identifikasi untuk mengetahui mekanisme molekuler yang mendasari ekstrak etanol *A.*

muricata dalam menginduksi apoptosis sel kanker hati menggunakan *MTT assay*, *Flow Cytometry*, dan *TUNEL assay*. Pengujian tersebut membuktikan bahwa ekstrak etanol *A. muricata* menginduksi apoptosis sel HepG2 melalui jalur ROS. Penelitian lain yang dilakukan oleh Antony & Vijayan (2016), menggunakan *docking* dan simulasi dinamika molekuler menunjukkan bahwa *acetogenin* dapat dieksplorasi sebagai inhibitor selektif alami untuk protein BCL-XL yang dapat membantu dalam mempromosikan jalur intrinsik apoptosis.

Berdasarkan uraian di atas, efek yang dihasilkan dari senyawa-senyawa *acetogenin* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antikanker secara *in vitro* dan *in silico*. Beberapa reseptor yang berperan dalam regulasi kanker hati adalah *B-cell lymphoma extra-large* (BCL-XL) dan *extracellular regulated protein kinase 1/2* (ERK1/2). Protein BCL-XL termasuk dalam kelompok prosurvival atau protein antiapoptosis yang melindungi sel dari berbagai kondisi sitotoksik dengan menghambat protein antiapoptosis (Antony & Vijayan 2016). Overekspresi BCL-XL ditemukan pada sebagian besar spesimen karsinoma hepatoselular yang diangkat dengan operasi. Overekspresi BCL-XL ditemukan terutama di sitoplasma sel kanker hati. Bentuknya sangat padat di mitokondria, tetapi juga ditemukan di inti beberapa sel kanker hati, menunjukkan bahwa BCL-XL terlibat dalam perkembangan karsinoma hepatoselular (Watanabe & Kushihata 2005). Protein BCL-XL sering diekspresikan berlebihan pada tumor padat dan membuat sel tumor ganas resisten terhadap terapi antikanker. Meningkatkan respons apoptosis dengan menghambat BCL-XL kemungkinan besar akan memiliki utilitas luas dalam pengobatan kanker. Pengembangan inhibitor selektif BCL-XL diharapkan untuk meminimalkan toksisitas pada jaringan normal (Lessene 2013). ERK1/2 dapat memberikan efek anti-apoptosis dengan menurunkan regulasi molekul pro-apoptosis melalui penurunan aktivitasnya atau pengurangan ekspresi proteinnya dengan represi transkripsi. ERK1/2 juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel dengan meningkatkan molekul anti-apoptosis melalui peningkatan aktivitas mereka atau aktivasi transkripsi mereka (Lu & Xu 2006). Aktivitas ERK1/2 juga terlibat dalam migrasi tiga jalur sel karsinoma hepatoselular metastatik tetapi dalam mekanisme

tergantung PKC- β . Menariknya, status aktivasi ERK terbukti meningkat mengikuti potensi metastasis dari garis sel yang dianalisis. Oleh karena itu, aktivitas berlebih MEK / ERK yang ditemukan dalam sel tumor dapat mendukung perkembangan dan metastasis karsinoma hepatoselular (Guégan *et al.* 2012).

Tujuan penemuan obat adalah untuk mengidentifikasi, mengoptimalkan dan memvalidasi secara klinis senyawa-senyawa yang mengikat dan memodulasi fungsi protein target yang terlibat dalam terjadinya penyakit (Fang *et al.* 2016). Pengetahuan berbasis molekuler untuk karsinogenesis telah terbukti untuk menemukan agen kemopreventif yang baru, lebih selektif dengan toksisitas yang rendah. Saat ini penelitian telah difokuskan untuk identifikasi senyawa alam yang mampu menghambat karsinogenesis. *Docking* molekuler digunakan sebagai identifikasi awal terhadap molekul target yang potensial sebagai agen antikanker dari senyawa alami. Analisis *docking* memungkinkan untuk mengetahui mode pengikatan yang terjadi sehingga dapat digunakan untuk memastikan fungsinya sebagai agen antikanker (Phosrithong & Ungwitayatorn 2010). Pola interaksi senyawa *acetogenin* dengan target dapat diprediksi dengan menggunakan metode *docking* molekuler. Metode ini digunakan karena lebih efisien dalam hal memprediksi jika dibandingkan dengan *in vivo* atau *in vitro* karena dapat menghemat tenaga, waktu, dan biaya. Metode *docking* molekuler adalah sistem komputasi pada skrining biologi dengan tujuan untuk mencari nilai, peringkat atau menyaring seperangkat struktur data menggunakan satu atau lebih prosedur komputasi (Leach *et al.* 2006).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, maka diambil suatu rumusan masalah yaitu.

1. Apakah senyawa-senyawa *acetogenin* dari tanaman sirsak memiliki interaksi terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati?
2. Bagaimana model interaksi senyawa-senyawa *acetogenin* dari tanaman sirsak terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati melalui *docking* molekuler?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, maka tujuan dari penelitian ini yaitu.

1. Mengetahui interaksi senyawa-senyawa *acetogenin* dari tanaman sirsak terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati.
2. Mengetahui model interaksi senyawa-senyawa *acetogenin* dari tanaman sirsak terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperolehnya data *docking* molekuler senyawa *acetogenin* terhadap target kerja antikanker hati mengenai interaksi dan model interaksinya sehingga dapat membantu pengembangan struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitas berdasarkan pendekatan interaksi obat-target. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang diperoleh serta hasil dalam *docking* molekuler.