

I.PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia tercatat sekitar 2.500 jenis tanaman yang telah terdaftar dan banyak digunakan sebagai obat tradisional. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat yaitu tanaman ciplukan (*Physalis angulata L.*). Ciplukan memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti saponin, flavonoid, alkaloid, tanin, glikosida dan steroid. Tanaman ini juga memiliki potensi sebagai anti-diabetes, anti-inflamasi, dan anti-kanker (Setianah *et al.*, 2021). Kadar fitokimia yang terdapat dalam tanaman ciplukan ini yaitu flavonoid sebesar 3,426%, alkaloid sebesar 11,645%, saponin sebesar 4,742%, tanin sebesar 0,185%, steroid sebesar 2,922%. (Fadhli *et al.*, 2023).

Ciplukan berpotensi sebagai alternatif obat kanker karena senyawa yang terdapat dalam tanaman ciplukan ini mengandung senyawa physalin yang dapat menyebabkan *apoptosis* pada sel kanker. Penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa ciplukan dapat menginduksi *apoptosis* pada sel kanker payudara MDA-MB 231 (Tomita *et al.*, 2021). Oksidasi metabolik pada DMBA yang akan menghasilkan metabolik epoksida yang sangat reaktif sehingga mampu memicu karsinogenesis, DMBA membentuk *Adduct* pada DNA sehingga terjadi mutasi DNA yang akan menyebabkan perubahan pada ukuran sel normal pada sel kanker yang tidak terkontrol. Ekstrak etanolik pada ciplukan (EEC) yang diuji secara *in vitro* memiliki aktifitas sitotoksik dan mampu menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker payudara (Hermin *et al.*, 2016).

Kanker payudara atau yang sering disebut dengan *Carcinoma Mammae* merupakan kanker yang paling banyak ditemukan pada wanita di seluruh dunia dan diperkirakan terdapat 22% kasus baru pada perempuan. Sel abnormal pada payudara akan terus berkembang dan tumbuh menjadi sebuah benjolan atau yang sering disebut dengan Tumor pada payudara. Jika tidak terkontrol dengan baik dapat membuat benjolan tersebut akan menjadi kanker dan terjadi penyebaran pada bagian tubuh yang dapat menyebabkan kematian (Rizka *et al.*, 2022). Kanker payudara memiliki reseptor untuk hormon estrogen, progesteron, dan protein *Human Epidermal Receptor-2* (HER-2) yang memiliki peran yang sangat penting dalam perkembangan sel kanker payudara. Reseptor progesteron positif pada kanker payudara umumnya dapat diterima dengan baik melalui terapi. Reseptor progesteron negatif memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk dibandingkan kanker payudara subtipe reseptor progesteron positif (Abdul *et al.*, 2024).

Panjangnya alur penelitian yang harus dilakukan untuk menentukan potensi antikanker dari suatu tanaman menjadi senyawa obat sangat lambat ditemukan. Pendekatan *insilico* menggunakan perangkat *bioinformatika* yang dapat digunakan untuk mempersingkat proses penelitian penentuan kandidat obat. Penelitian berbasis bioinformatika merupakan salah satu metode skrining yang digunakan untuk mendapatkan potensi senyawa aktif dari tanaman herbal. Pemanfaatannya digunakan karena memberikan kemudahan berupa efisiensi biaya dan menghemat waktu dibandingkan dengan penelitian secara *in-vitro* dan *in-vivo* (Noer dan Khairullah, 2023).

Studi *in silico* merupakan studi yang dilakukan menggunakan komputer dan perangkat lunak, studi ini dilakukan sebagai pendekatan alternatif untuk membatasi ataupun menggantikan pengujian menggunakan hewan uji sehingga dapat menginformasikan keamanan obat. Pemanfaatan studi *insilico* menggunakan CADD (*Computer-Aided Drug Design*) atau desain obat berbantuan komputer. CADD merupakan teknologi menggunakan komputer untuk melakukan prediksi awal aktifitas dan sifat molekul obat sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut di laboratorium. Studi CADD terbagi menjadi dua yaitu meliputi SBDD (*Structure-Based Drug Design*) dan LBDD (*Ligand-Based Drug Design*). Penemuan obat membutuhkan proses yang panjang dan memerlukan serta waktu yang cukup lama, sehingga CADD diharapkan mempermudah proses penemuan obat (Siagian *et al.*, 2022).

Dalam alur penemuan senyawa obat berbasis komputer, *Network analysis pharmacology* dapat digunakan untuk melihat interaksi senyawa alami dengan tanaman obat dengan target molekuler yang berkaitan dengan kanker. Algoritma bioinformatika dapat membantu mengidentifikasi senyawa potensial dengan aktivitas antikanker dengan memprediksi cara kerjanya di dalam tubuh (Fath *et al.*, 2024). *Network analysis pharmacology* melibatkan interaksi antara protein-protein dan protein-senyawa, hal tersebut dilengkapi dengan data primer yang berpotensi sebagai penemuan obat dengan menggabungkan beberapa parameter. Seperti bioaktivitas senyawa yang akan digunakan untuk mengidentifikasi target obat dan toksisitas (Askar *et al.*, 2021). *Network analysis pharmacology* telah digunakan untuk mempelajari mekanisme dari kandungan tanaman secara mendalam. Metode ini banyak digunakan dalam memprediksi komponen aktif utama dengan jenis penyakit tertentu (Zhu *et al.*, 2023).

Untuk memvalidasi jaringan senyawa target, digunakan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi hasil interaksi antar senyawa dengan protein target. *Molecular docking* merupakan metode yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi dan melibatkan antar dua molekul yang sama yaitu, reseptor dan ligan.

Docking dapat membantu dalam mempelajari obat dengan mengidentifikasi senyawa aktif yang cocok dengan protein. Melalui simulasi *molecular docking* memungkinkan untuk menemukan senyawa baru yang dapat memprediksi bagaimana molekul target akan berinteraksi dengan ligan serta menilai keaktifan struktural dari senyawa tersebut (Setiawan dan Irawan, 2017).

Setelah proses *docking* telah selesai, metode selanjutnya yaitu *molecular dynamic* (MD) untuk memvalidasi interaksi antara ligan dan protein. MD digunakan untuk mempelajari dinamika dan stabilitas kompleks protein-ligan dalam kondisi tubuh. MD membantu memprediksi afinitas ikatan antara ligan dan protein. *Dinamika Molekuler* (MD) merupakan metode bioinformatika yang digunakan untuk memperdalam perilaku molekul dengan sistem biologis. MD menggunakan hukum mekanika klasik untuk memvisualisasikan pergerakan molekul. MD juga memvisualisasikan struktur, dinamika, dan interaksi molekuler dengan lebih akurat (Duan *et al.*, 2019). Validasi MD diawali dengan pemeriksaan struktur awal protein dan ligan yang melibatkan analisis geometri molekul, seperti panjang ikatan, sudut, dan konformasi (Zinovjev & Van Der Kamp, 2020).

Berdasarkan yang telah diuraikan, penelitian ini akan dilakukan untuk mengetahui potensi daun ciplukan terhadap aktivitasnya sebagai antikanker dengan menggunakan studi awal *in silico* yaitu *Network analysis pharmacology*, *molecular docking* dan *molecular dynamic*. Uji ini dilakukan dengan menggunakan senyawa yang terdapat dalam daun ciplukan yang akan dilihat aktivitasnya sebagai antikanker. Oleh karena itu, pada penelitian ini penulis mengambil judul **“INTEGRASI NETWORK ANALYSIS, MOLECULAR DOCKING DAN DYNAMIC UNTUK MENGEKSPLORASI POTENSI ANTI-KANKER PAYUDARA PADA DAUN CIPLUKAN (*Physalis angulata.L*)”**

1.2 Identifikasi Rumusan Masalah

Sejak dahulu masyarakat Jambi telah menggunakan tanaman ciplukan (*Physalis angulata. L*) sebagai obat tradisional. Daun ciplukan direbus dengan air dan diminum sebagai teh, sedangkan buah ciplukan dikonsumsi secara langsung. Pengembangan obat memiliki proses yang memakan waktu. Salah satu metode yang dapat dilakukan untuk menekan waktu dalam pengembangan suatu senyawa obat maka digunakan pendekatan *computer-aided drug discover* (CADD) dengan metode *insilico* yang dapat mengidentifikasi target obat dengan cara memprediksi protein target secara komputasi. Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana toksisitas senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun ciplukan?

2. Bagaimana potensi senyawa bioaktif dari daun ciplukan dalam mengeksplorasi potensi anti kanker payudara melalui pendekatan *network pharmacology*?
3. Bagaimana aktivitas senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun ciplukan sebagai agen anti-kanker payudara melalui metode *molecular docking*?
4. Bagaimana kestabilan Reseptor dan ligan berdasarkan nilai RMSD dan RMSF?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan umum dari penelitian ini adalah:

1. Untuk melihat toksisitas senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun ciplukan
2. Untuk melihat potensi senyawa bioaktif dari daun ciplukan dalam mengeksplorasi potensi anti kanker payudara melalui pendekatan *network pharmacology*
3. Untuk melihat aktivitas senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun ciplukan sebagai agen anti-kanker payudara melalui metode *molecular docking*?
4. Untuk melihat kestabilan Reseptor dan ligan berdasarkan nilai RMSD dan RMSF?

1.4 Hipotesis

Adapun beberapa dugaan sementara sebagai berikut:

1. Senyawa aktif dalam ekstrak daun ciplukan dapat menghambat aktivitas protein spesifik yang diketahui terlibat dalam perkembangan kanker payudara.
2. Ekstrak daun ciplukan memiliki senyawa aktif yang dapat diidentifikasi melalui *network analysis*.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. Sebagai dasar informasi interaksi molekuler senyawa kuersetin dan physalin sebagai ligan terhadap protein reseptor kanker pada manusia menggunakan analisis bioinformatik.
2. Informasi yang terdapat dalam penelitian ini dapat digunakan sebagai lanjutan penelitian selanjutnya.