

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF JAHE
(*Zingiber officinale*) TERHADAP PROTEIN TARGET SEBAGAI
ANTIANKER HATI**



Oleh:

**Inna Nur Hasanah
27216444A**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024/2025**

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF JAHE
(*Zingiber officinale*) TERHADAP PROTEIN TARGET SEBAGAI
ANTIANKER HATI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Inna Nur Hasanah
27216444A**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024/2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF JAHE (*Zingiber officinale*) TERHADAP PROTEIN TARGET SEBAGAI ANTIKANKER HATI

Yang disusun oleh :

Inna Nur Hasanah

27216444A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 05 Agustus 2025

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Gaban,
Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.



Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Fransiska Leviana, S.Farm.,

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. 1.....

2. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm. 2.....

3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. 3.....

4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. 4.....

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu 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 terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 02 Agustus 2025



Inna Nur Hasanah

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, karunia, dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF JAHE (*Zingiber officinale*) TERHADAP PROTEIN TARGET SEBAGAI ANTIKANKER HATI”**. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari doa, dukungan, serta bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada:

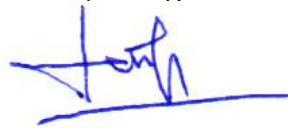
1. Bapak Dr. Ir Djoni Tjandran, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Bapak Dr. apt. Iswandi, M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan waktu, bimbingan, dan arahan selama proses penyusunan skripsi.
4. Ibu apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc., selaku dosen pembimbing pendamping atas saran dan motivasi yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ibu apt. Ismi Puspitasari, M.Farm., selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis selama menempuh studi.
6. Bapak dan Ibu dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
7. Bapak Supriyanto selaku bapak tercinta. Terima kasih atas kerja keras yang tak pernah mengenal lelah, atas ketegasan sekaligus kelembutan yang Bapak berikan, serta setiap nasihat yang menjadi pedoman dalam hidup penulis. Setiap langkah yang penulis ambil hingga sampai di titik ini tidak terlepas dari teladan hidup yang Bapak ajarkan.
8. Untuk Ibu tercinta, Ibu Parmi. Terima kasih atas doa yang tak pernah terhenti, kasih sayang yang tulus, serta pengorbanan yang tidak pernah terhitung. Segala pencapaian ini tidak akan mungkin

terwujud tanpa dukungan, perhatian, dan cinta yang diberikan sejak awal.

9. Kakak tersayang, Anis Rahmawati. Terima kasih telah menjadi teman sekaligus sahabat yang selalu ada, memberi dukungan, perhatian, dan semangat tanpa henti. Dukungan kakak menjadi bagian penting yang menguatkan penulis hingga mampu menyelesaikan skripsi ini.
10. Untuk sahabat-sahabat terbaik, Shella Juana Putri, Ribka Grace Shella, Sabrina Aftoniah Waly, Zumrotin Nuru, Adinda Maharani Lahope, serta Abdul Rahman. Terima kasih atas persahabatan, kebersamaan, cinta, dan dukungan yang terus kalian berikan. Setiap semangat dan perhatian yang diberikan menjadi bagian penting yang membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, baik dari segi isi maupun tata penyajian. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap saran dan kritik yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan menjadi referensi dalam penelitian yang relevan di masa yang akan datang.

Surakarta, 02 Agustus 2025



Inna Nur Hasanah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kanker.....	5
1. Kanker.....	5
2. Kanker Hati.....	7
3. Obat kanker.....	8
3.1 Alkilator.....	8
3.2 Senyawa Logam Berat.....	8
3.3 Inhibitor Topoisomerase.....	9
3.4 Agen Tubulin Aktif.	9
3.5 Antimetabolit.....	9
3.6 Golongan Hormon.....	9
3.7 Golongan Target Molekuler.	10
4. Target Molekul Kanker Hati.....	10
4.1 Jalur Molekuler.....	10
4.2 Peran Protein Target Terhadap Kanker Hati. 11	11
B. Jahe	14
1. Klasifikasi Tanaman Jahe	14
2. Morfologi Tanaman Jahe	14
3. Senyawa Aktif Jahe	15
C. Penggunaan Komputer di Bidang Penemuan Obat.....	23
1. <i>Computer Aided Drug Design</i>	23

2.	Penambatan Molekuler	23
2.1	Konsep Dasar Penambatan Molekuler	24
2.2	Karakteristik Senyawa yang Sesuai Sebagai Obat	25
2.3	Preparasi makromolekul dan ligan	27
2.4	Validasi Metode	28
2.5	Analisis Hasil Penambatan Molekuler	30
3.	PyRx dan AutoDock Vina	31
3.1	Mekanisme AutoDock Vina dalam Penambatan Molekuler	31
3.2	Mekanisme PyRx dalam Mempermudah Proses Penambatan	32
4.	Kriteria Pemilihan ID PDB / <i>Protein Data Bank</i> ..	32
5.	ERK1/2	34
6.	BCL-XL	36
D.	Landasan Teori.....	38
E.	Hipotesis	40
BAB III	METODE PENELITIAN.....	41
A.	Populasi dan Sampel	41
B.	Variabel Penelitian.....	41
1.	Identifikasi Variabel Utama	41
2.	Klasifikasi Variabel Utama.....	41
3.	Definisi Operasional Variabel Utama.....	41
C.	Alat dan Bahan.....	42
1.	Alat.....	42
1.1	Perangkat Keras.....	42
1.2	Perangkat Lunak.....	42
2.	Bahan	42
2.1	Senyawa Bioaktif.	42
2.2	Protein Target.	42
2.3	Ligan Asli	42
D.	Cara Kerja	42
1.	Skrining Senyawa	42
2.	Cara kerja Penambatan Molekuler	43
2.1	Pengunduhan Makromolekul.	43
2.2	Persiapan Struktur Senyawa Jahe	43
2.3	Preparasi Protein.....	43
2.4	Preparasi Ligan.....	43

2.5	Validasi Metode	43
2.6	Proses Penambatan Molekuler (<i>Docking</i> molekuler).	44
E.	Analisis Hasil	45
1.	Energi Ikatan.....	45
2.	Presentasi Kemiripan Interaksi	45
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	46
A.	Skrining Senyawa Berdasarkan Parameter <i>DrugLikeness</i>	46
B.	Validasi Metode Penambatan Molekuler.....	57
C.	Analisis Hasil Penambatan Molekuler.....	59
1.	Energi ikatan	59
1.1.	Hasil Energi Ikatan terhadap Protein ERK1/2.....	59
1.2.	Hasil Energi Ikatan terhadap Protein BCL- XL.....	65
2.	Kemipiran Interaksi Asam Amino antara Ligan Uji dan Ligan Asli.....	71
2.1.	Kemiripan Interaksi Terhadap Protein ERK1/2.....	72
2.2.	Visualisasi Interaksi Asam Amino terhadap ERK1/2.....	76
2.3.	Kemiripan Interaksi Terhadap Protein BCL- XL.....	87
2.4.	Visualisasi Interaksi Asam Amino Terhadap BCL-XL.....	93
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	111
A.	Kesimpulan	111
B.	Saran	111
DAFTAR PUSTAKA.....		112
LAMPIRAN		116

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Senyawa jahe golongan seskuiterpen	16
2. Senyawa jahe golongan monoterpen	17
3. Senyawa jahe golongan alkohol	18
4. Senyawa jahe golongan ester.....	19
5. Senyawa jahe golongan aldehid	19
6. Senyawa jahe golongan keton	20
7. Senyawa jahe golongan fenolik.....	20
8. Senyawa jahe golongan flavonoid.....	22
9. Data protein Target Molekuler Kanker Hati	34
10. Pengaturan grildbox makromolekul	44
11. Parameter minimasi energi untuk protein BCL-XL dan ERK 1/2	44
12. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan sesquiterpen berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	48
13. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan monoterpen berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	49
14. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan alkohol berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	50
15. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan ester berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	51
16. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan aldehid berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	51
17. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan keton berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	53
18. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan fenolik berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	54
19. Hasil skrining kelayakan senyawa jahe golongan Flavonoid berdasarkan parameter <i>druglikeness</i> (Lipinski, Ghose, Muegge, Veber, dan Egan)	55
20. Nilai RMSD hasil validasi	58
21. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan seskuiterpen terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	59

22. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan monoterpen terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	60
23. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan alkohol terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	61
24. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan ester terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	62
25. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan aldehid terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	62
26. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan keton terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	63
27. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan fenolik terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	63
28. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan Flavonoid terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ)	64
29. nilai ΔG_{bind} terbaik terhadap protein ERK1/2 (PDB :20JJ).....	65
30. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan seskuiterpen terhadap protein BCL-XL (PDB :4QVX)	65
31. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan monoterpen terhadap protein BCL-XL (PDB :4QVX)	66
32. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan alkohol terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	67
33. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan ester terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	68
34. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan aldehid terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	68
35. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan keton terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	69
36. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan fenolik terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	69
37. nilai ΔG_{bind} senyawa jahe golongan Flavonoid terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX)	70
38. Senyawa dengan nilai ΔG_{bind} terbaik terhadap protein BCL-XL (PDB : 4QVX).....	71
39. Interaksi ligan asli ERK1/2 dengan asam amino.....	72
40. Kemiripan interaksi asam amino ligan asli dan ligan uji terhadap protein ERK1/2.....	74
41. Interaksi ligan asli BCL-XL dengan asam amino	88
42. Kemiripan Interaksi Terhadap Protein BCL-XL	91

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Karakteristik sel kanker	7
2. Mekanisme ERK1/2	11
3. Mekanisme Bcl-xL	13
4. Karakterisasi Struktural Pengikatan Senyawa 5g terhadap ERK2 dan JNK3	35
5. Interaksi di Binding Pocket Protein Bcl-xL: Analisis Situs Pengikatan Hidrofobik	37
6. Model interaksi ligan asli terhadap protein ERK1/2	72
7. Grafik Persentase Kemiripan Interaksi Asam Amino terhadap ERK1/2	74
8. Model interaksi quarcetin terhadap protein ERK1/2	76
9. Model interaksi rutin terhadap protein ERK1/2	77
10. Model interaksi luteolin terhadap protein ERK1/2	78
11. Model interaksi naringenin terhadap protein ERK1/2	79
12. Model interaksi apigenin terhadap protein ERK1/2	80
13. Model interaksi rosmarinic acid terhadap protein ERK1/2	81
14. Model interaksi catechin terhadap protein ERK1/2	82
15. Model interaksi epicatechin terhadap protein ERK1/2	83
16. Model interaksi germacrene D terhadap protein ERK1/2	84
17. Model interaksi germacrene B terhadap protein ERK1/2	84
18. Model interaksi caryophyllene terhadap protein ERK1/2	85
19. Model interaksi β -eudesmol terhadap protein ERK1/2	86
20. Model interaksi α -eudesmol terhadap protein ERK1/2	87
21. Model interaksi ligan asli terhadap protein BCL-XL	88
22. Grafik Persentase Kemiripan Interaksi Asam Amino terhadap BCL-XL	92
23. Model interaksi apigenin terhadap protein BCL-XL	93
24. Model interaksi naringenin terhadap protein BCL-XL	94
25. Model interaksi luteolin terhadap protein BCL-XL	95
26. Model interaksi catechin terhadap protein BCL-XL	96
27. Model interaksi epicatechin terhadap protein BCL-XL	97
28. Model interaksi curcumene terhadap protein BCL-XL	98
29. Model interaksi β -bisabolene terhadap protein BCL-XL	99
30. Model interaksi α -eudesmol terhadap protein BCL-XL	101
31. Model interaksi shogaol terhadap protein BCL-XL	102

32. Model interaksi zingiberene terhadap protein BCL-XL.....	103
33. Model interaksi β -Sesquiphellandrene terhadap protein BCL-XL.....	104
34. Model interaksi Gingerol terhadap protein BCL-XL	105
35. Model interaksi paradol terhadap protein BCL-XL	106
36. Model interaksi zingiberenol terhadap protein BCL-XL	107
37. Model interaksi β -Farnesene terhadap protein BCL-XL.....	108
38. Model interaksi α -Farnesene terhadap protein BCL-XL.....	109
39. Model interaksi germacrene D terhadap protein BCL-XL.....	110

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema jalannya penelitian.....	116

ABSTRAK

INNA NUR HASANAH, 2025. ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA AKTIF JAHE (*Zingiber Officinale*) TERHADAP PROTEIN TARGET SEBAGAI ANTIKANKER HATI, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA, Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc

Kanker hati merupakan salah satu penyakit dengan tingkat kematian tinggi di dunia, yang berkaitan dengan disregulasi jalur apoptosis dan proliferasi sel. Protein BCL-XL dan *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2) diketahui berperan penting dalam menghambat kematian sel dan mendukung pertumbuhan sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dari tanaman jahe (*Zingiber officinale*) sebagai kandidat inhibitor alami terhadap protein BCL-XL dan ERK1/2 melalui pendekatan penambatan molekuler.

Metode yang digunakan adalah penambatan molekuler (*molecular docking*) terhadap protein BCL-XL (kode PDB: 4QVX) dan ERK1/2 (kode PDB: 2OJJ) menggunakan perangkat lunak AutodockVina. Penilaian dilakukan berdasarkan nilai energi ikatan (*binding affinity*) dan kesamaan pola interaksi dengan ligan asli, terutama pada residu-residu penting dalam situs aktif protein.

Hasil menunjukkan bahwa senyawa rutin, quercetin, naringenin, apigenin, luteolin, catechin, epicatechin, β -eudesmol, dan α -eudesmol memiliki nilai energi ikatan yang baik terhadap kedua protein target. Beberapa senyawa juga menunjukkan kemiripan interaksi residu yang tinggi, seperti quercetin terhadap ERK1/2 (70%) dan epicatechin terhadap BCL-XL (53%), yang mengindikasikan potensi senyawa tersebut dalam meniru kerja ligan asli dan menghambat aktivitas protein target secara kompetitif.

Kata kunci: kanker hati, jahe, penambatan molekuler, BCL-XL, ERK1/2

ABSTRACT

INNA NUR HASANAH, 2025. MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF ACTIVE COMPOUNDS FROM GINGER (*Zingiber officinale*) AGAINST TARGET PROTEINS AS HEPATOCELLULAR CARCINOMA AGENTS. PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA, Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer and a major cause of cancer-related death worldwide. The proteins BCL-XL and ERK1/2 play critical roles in inhibiting apoptosis and promoting cancer cell proliferation, making them key targets in the development of anticancer therapies. This study aimed to evaluate the potential of active compounds from ginger (*Zingiber officinale*) as natural inhibitors of BCL-XL and ERK1/2 using a molecular docking approach.

The method involved molecular docking simulations against BCL-XL (PDB ID: 4QVX) and ERK1/2 (PDB ID: 2OJJ) using AutoDockVina software. Evaluation was based on binding energy values and the similarity of amino acid interaction patterns between the test compounds and the native ligands.

The results showed that rutin, quercetin, naringenin, apigenin, luteolin, catechin, epicatechin, β -eudesmol, and α -eudesmol had favorable binding energies toward both protein targets. Several compounds also exhibited high interaction similarity, such as quercetin with ERK1/2 (70%) and epicatechin with BCL-XL (53%), indicating their potential to mimic native ligand binding and competitively inhibit the activity of the target proteins.

Keywords: ginger, liver cancer, BCL-XL, ERK1/2, molecular docking

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hepatoseluler carcinoma (HCC) adalah jenis kanker hati primer yang paling umum dan merupakan penyebab utama morbiditas serta mortalitas global. Berdasarkan data GLOBOCAN, HCC menyumbang sekitar 8,3% dari semua kematian akibat kanker di seluruh dunia pada tahun 2020. Meskipun berbagai modalitas terapi seperti pembedahan, kemoterapi, dan terapi target telah tersedia, efektivitasnya sering dibatasi oleh resistensi obat, efek samping toksik, dan biaya yang tinggi, terutama pada tahap lanjut penyakit. Oleh karena itu, pendekatan terapi baru yang lebih aman dan efektif sangat dibutuhkan dalam pengobatan HCC. (GLOBOCAN, 2020).

Kanker hati merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kejadian dan kematian yang tinggi, baik secara global maupun nasional. Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, secara global terdapat 905.677 kasus baru kanker hati, yang mencakup 4,7% dari total kasus kanker di dunia, dengan jumlah kematian mencapai 830.180, menjadikannya penyebab kematian akibat kanker tertinggi kedua setelah kanker paru-paru. Di Indonesia, kanker hati juga menjadi masalah kesehatan utama, dengan tercatat 21.392 kasus baru (5,4% dari total kasus kanker) dan 20.588 kematian (9,6% dari total kematian akibat kanker). Tingginya angka prevalensi dan kematian ini menunjukkan bahwa sebagian besar kasus kanker hati masih ditemukan pada stadium lanjut, di mana pengobatan menjadi lebih sulit dan peluang keberhasilan terapi menurun.

Pengobatan *Hepatocellular Carcinoma* (HCC), kanker hati primer yang paling umum, bergantung pada stadium penyakit, fungsi hati, dan kondisi pasien. Pada tahap awal, opsi pengobatan utama mencakup reseksi bedah, transplantasi hati, atau ablasi seperti *radiofrequency ablation* (RFA) atau *transarterial chemoembolization* (TACE) (American Cancer Society, 2023). Pada stadium lanjut, pengobatan sistemik lebih banyak digunakan, dengan sorafenib sebagai pilihan utama. Sorafenib bekerja dengan menghambat jalur pertumbuhan tumor dan pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk pertumbuhan sel. Meskipun sorafenib dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien, ia sering disertai dengan efek samping seperti kelelahan, diare, hipertensi, dan ruam kulit (American Cancer

Society, 2023). Lenvatinib, yang merupakan inhibitor multikinase lainnya, memiliki kemanjuran serupa dengan sorafenib, meskipun efek sampingnya juga tidak jauh berbeda. Diperlukan alternatif pengobatan yang lebih efektif dan lebih aman. Penggunaan bahan alam dalam pengobatan kanker telah lama menjadi fokus penelitian karena potensinya untuk menawarkan alternatif yang lebih aman dan lebih efektif dibandingkan dengan terapi konvensional. Bahan alam, seperti produk herbal dan tanaman obat, telah terbukti lebih efektif dan aman dalam pengobatan berbagai kondisi karena memiliki profil efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintetis. Penelitian menunjukkan bahwa produk alami, misalnya senyawa yang berasal dari tumbuhan, memiliki potensi terapeutik yang signifikan dalam mengobati berbagai penyakit termasuk kanker (Sari *et al.*, 2021)

Jahe (*Zingiber officinale*), yang kaya akan senyawa bioaktif seperti 6-gingerol, 6-shogaol, dan paradol, telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas antikanker melalui modulasi jalur molekuler yang melibatkan BCL-XL dan ERK1/2. Penelitian menunjukkan bahwa 6-gingerol mampu menekan ekspresi BCL-XL, sehingga meningkatkan apoptosis pada sel kanker (Shukla dan Singh, 2007). 6-gingerol juga diketahui menghambat aktivasi ERK1/2, yang berdampak pada penghambatan proliferasi sel kanker hati (Kim *et al.*, 2021). Senyawa 6-shogaol, yang terbentuk dari 6-gingerol selama proses pemanasan, memiliki potensi antikanker yang lebih kuat. Penelitian oleh Hu *et al.*, (2012) melaporkan bahwa 6-shogaol mampu menginduksi apoptosis melalui penghambatan BCL-XL dan meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis, seperti Bax. 6-shogaol juga menekan jalur MAPK/ERK1/2, sehingga menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker hati. Senyawa paradol, meskipun kurang dominan dalam jahe, juga memiliki aktivitas antikanker melalui mekanisme yang melibatkan BCL-XL dan ERK1/2. Dugasani *et al.*, (2010) menunjukkan bahwa paradol dapat menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria, dengan mengurangi ekspresi BCL-XL. Selain itu, paradol diketahui menghambat aktivasi ERK1/2, yang berkontribusi pada penghambatan pertumbuhan sel kanker hati.

Penambatan molekuler adalah pendekatan komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul (seperti senyawa aktif obat) dan target biologis (seperti protein atau enzim). Teknik ini memainkan peran penting dalam penemuan obat, karena memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi dan memvisualisasikan bagaimana senyawa

berikatan dengan situs aktif pada protein target. Dengan penambatan molekuler, afinitas pengikatan senyawa dapat dihitung, memberikan gambaran tentang potensi biologisnya sebelum dilakukan pengujian eksperimental (Chen *et al.*, 2021). Proses penambatan molekuler melibatkan pencarian konformasi terbaik dari senyawa yang akan mengikat situs aktif target protein, dan pemodelan ini dapat memberikan informasi tentang kekuatan ikatan dan kemungkinan interaksi antara senyawa dengan residu penting pada protein (Liu *et al.*, 2020). Penambatan molekuler juga dapat digunakan untuk memprediksi pengaruh perubahan struktur senyawa terhadap aktivitas biologisnya, sehingga membantu dalam optimasi desain obat.

Penggunaan teknik ini dalam penelitian obat berbasis senyawa alami, seperti yang ditemukan pada *Zingiber officinale* (jahe), memberikan wawasan lebih dalam mengenai mekanisme kerjanya pada tingkat molekuler, dan dapat mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap protein target yang terlibat dalam proses apoptosis sel kanker, seperti Bax dan Bcl-2 (Hossain *et al.*, 2022).

Penambatan molekuler (*molecular docking*) adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan protein target. Teknik ini memungkinkan identifikasi lokasi pengikatan senyawa pada situs aktif protein, mengevaluasi energi pengikatan, dan mengidentifikasi residu asam amino yang terlibat dalam interaksi. Penambatan molekuler telah menjadi alat penting dalam desain obat karena dapat memberikan gambaran awal mengenai potensi senyawa sebagai kandidat terapeutik, sehingga mengurangi waktu dan biaya penelitian laboratorium (Morris *et al.* 2009).

Proses penambatan melibatkan simulasi komputer untuk menentukan orientasi terbaik dari senyawa aktif dalam situs pengikatan protein. Parameter yang diamati meliputi energi pengikatan (*binding energy*), yang menunjukkan stabilitas interaksi, dan pola ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik yang relevan. Hasil ini memberikan wawasan tentang mekanisme kerja senyawa dan mendukung pengembangan senyawa dengan aktivitas biologis yang lebih tinggi (Meng *et al.*, 2011). Penelitian ini memanfaatkan metode penambatan molekuler untuk menganalisis interaksi senyawa aktif jahe, seperti 6-gingerol dan 6-shogaol, terhadap protein target BCL-XL dan ERK1/2. Pendekatan ini tidak hanya membantu memahami mekanisme molekuler tetapi juga

mendukung validasi potensi jahe sebagai agen antikanker hati berbasis bahan alam.

B. Rumusan Masalah

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

1. Apa sajakah senyawa dari tanaman jahe yang memiliki nilai energi ikatan yang baik terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati?
2. Berapa besar persentase kemiripan ikatan asam amino antara ligan uji dengan ligan asli terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati?

C. Tujuan Penelitian

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

1. Mengetahui senyawa dari tanaman jahe yang memiliki nilai energi ikatan yang baik terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati
2. Mengetahui besar persentase kemiripan ikatan asam amino antara ligan uji dengan ligan asli terhadap BCL-XL dan ERK1/2 sebagai antikanker hati

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan kontribusi ilmiah terkait potensi senyawa jahe sebagai antikanker hati melalui interaksi dengan BCL-XL dan ERK1/2. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar pengembangan terapi kanker hati berbasis bahan alami yang lebih aman dan efektif, serta mendukung inovasi produk farmasi berbahan dasar jahe.