

BAB 2

LANDASAN TEORI

2.1 Penelitian Terdahulu

Penelitian terdahulu menjadi landasan penting dalam penelitian ini karena memberikan gambaran mengenai pendekatan, metode, serta temuan-temuan yang telah dilakukan sebelumnya dalam pengembangan terapi kanker paru berbasis komputasional. Melalui kajian penelitian terdahulu, peneliti dapat memahami perkembangan metode identifikasi target dan senyawa potensial, mengidentifikasi kelebihan serta keterbatasan masing-masing pendekatan, serta menemukan celah penelitian (*research gap*) yang masih dapat dikembangkan.

Dalam konteks kanker paru, berbagai penelitian telah dilakukan dengan memanfaatkan pendekatan *network pharmacology* untuk menganalisis keterkaitan antara senyawa bioaktif, protein target, dan penyakit. Pendekatan ini sering dikombinasikan dengan analisis jaringan seperti *protein–protein interaction* (PPI) dan parameter sentralitas untuk mengidentifikasi protein kunci dalam jaringan biologis. Selain itu, metode *molecular docking* banyak digunakan sebagai validasi *in silico* untuk mengevaluasi potensi interaksi struktural antara senyawa bioaktif dan protein target.

Setiap penelitian menawarkan tingkat kompleksitas dan kedalaman analisis yang berbeda, mulai dari pemetaan jaringan biologis hingga prediksi afinitas ikatan ligan–protein. Kajian terhadap penelitian terdahulu ini menjadi dasar dalam penyusunan tabel penelitian terdahulu serta mendukung perancangan metodologi penelitian yang digunakan pada studi ini.

Tabel 2.1. Penelitian Terdahulu

Penelitian 1	
Jurnal	<i>Journal of Physics: Conference Series</i> (2020)
Penulis	T. I. Haryadi dan L. Susilowati
Judul	Betweenness Centrality in Corona Product of K_n and C_m Graph
Metode	Analisis teori graf dengan pendekatan <i>betweenness centrality</i> untuk mengukur peran simpul dalam jaringan hasil operasi <i>corona product</i> .

Hasil	Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai <i>betweenness centrality</i> dapat digunakan untuk mengidentifikasi simpul dengan peran strategis sebagai penghubung utama dalam jaringan, sehingga relevan untuk analisis struktur jaringan kompleks.
Penelitian 2	
Jurnal	<i>Frontiers in Pharmacology</i> (2020)
Penulis	Wang et al.
Judul	Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate the Mechanism of Herbal Formulas in Disease Treatment
Metode	Pendekatan <i>network pharmacology</i> , analisis <i>protein-protein interaction</i> (PPI), serta analisis sentralitas jaringan.
Hasil	Hasil penelitian menunjukkan bahwa analisis jaringan mampu mengidentifikasi protein target kunci dan jalur biologis utama yang berperan dalam mekanisme penyakit.
Penelitian 3	
Jurnal	<i>PLOS ONE</i> (2021)
Penulis	Zuhri et al.
Judul	Network Pharmacology Integrated Molecular Dynamics Reveals Bioactive Compounds and Potential Targets
Metode	Pendekatan <i>network pharmacology</i> , analisis PPI, <i>molecular docking</i> , dan simulasi dinamika molekul.
Hasil	Penelitian ini berhasil mengidentifikasi senyawa bioaktif dan protein target potensial dengan interaksi ligan-protein yang stabil.
Penelitian 4	
Jurnal	<i>Biointerface Research in Applied Chemistry</i> (2020)
Penulis	Fatonah, A., Tambunan, U. S. F., Pamungkas, W. O., Dewanto, G. L., dan Wicaksono, I. S.
Judul	Discovery of GPX4 Inhibitor by Molecular Docking Simulation as a Potential Ferroptosis Inducer

Metode	Pendekatan <i>computer-aided drug design</i> melalui <i>molecular docking</i> menggunakan MOE, penyaringan ligan berdasarkan aturan Lipinski, prediksi sifat farmakologi, serta analisis afinitas ikatan dan RMSD.
Hasil	Hasil penelitian menunjukkan bahwa salah satu turunan asam merkaptosuksinat memiliki afinitas ikatan dan kestabilan konformasi yang lebih baik terhadap protein GPX4 dibandingkan ligan standar. Temuan ini mengindikasikan potensi senyawa tersebut sebagai kandidat terapi kanker melalui mekanisme ferroptosis.
Penelitian 5	
Jurnal	<i>Biodiversitas</i> (2021)
Penulis	Ismail, A. S., Rizal, Y., Armenia, dan Kasim, A.
Judul	Identification of Bioactive Compounds in Gambier (<i>Uncaria gambir</i>) Liquid By-Product in West Sumatra, Indonesia
Metode	Identifikasi senyawa bioaktif menggunakan <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR) dan <i>Liquid Chromatography–Mass Spectrometry</i> (LC-MS/MS QTOF) dengan mode ionisasi positif dan negatif.
Hasil	Penelitian ini berhasil mengidentifikasi berbagai senyawa bioaktif golongan flavonoid pada limbah cair gambir, termasuk quercetin, kaempferol, dan epigallocatechin. Hasil ini menunjukkan bahwa produk samping gambir memiliki potensi sebagai sumber senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam penelitian farmakologi berbasis komputasional.
Penelitian 6	
Jurnal	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> (2023)
Penulis	Han, Y. <i>et al.</i>
Judul	Mechanisms of main components in <i>Curcuma longa L.</i> on hepatic fibrosis based on network pharmacology and molecular docking

Metode	Pendekatan <i>network pharmacology</i> untuk mengidentifikasi target protein senyawa utama <i>Curcuma longa L.</i> terhadap fibrosis hati, yang dilanjutkan dengan analisis <i>protein–protein interaction</i> (PPI), penentuan target inti berdasarkan parameter topologi jaringan, serta validasi interaksi senyawa–protein menggunakan metode <i>molecular docking</i> .
Hasil	Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa utama dari <i>Curcuma longa L.</i> berpotensi memengaruhi jalur molekuler yang terlibat dalam fibrosis hati melalui interaksi dengan beberapa protein kunci, sehingga pendekatan <i>network pharmacology</i> dan <i>molecular docking</i> efektif untuk mengungkap mekanisme kerja senyawa bioaktif secara sistemik.

Berbagai penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pendekatan berbasis jaringan dan analisis komputasional memiliki peran penting dalam memahami sistem biologis yang kompleks serta mendukung proses penemuan kandidat terapi. Haryadi dan Susilowati (2020) mengkaji konsep *betweenness centrality* dalam konteks teori graf untuk mengidentifikasi simpul yang berperan sebagai penghubung utama dalam suatu jaringan. Penelitian ini menegaskan bahwa *betweenness centrality* mampu merepresentasikan posisi strategis suatu simpul dalam jaringan, sehingga relevan untuk diaplikasikan pada analisis jaringan biologis seperti *protein–protein interaction* (PPI) dalam studi penyakit.

Pendekatan jaringan dalam konteks farmakologi ditunjukkan oleh Wang et al. (2020) melalui penerapan *network pharmacology* untuk mengungkap mekanisme kerja formulasi herbal dalam pengobatan penyakit. Penelitian tersebut mengintegrasikan data senyawa, target protein, dan jaringan PPI untuk mengidentifikasi protein kunci serta jalur biologis yang terlibat dalam mekanisme penyakit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa analisis jaringan mampu memberikan gambaran sistematis mengenai hubungan multi-target dan multi-jalur yang sulit diperoleh melalui pendekatan konvensional berbasis satu target.

Pengembangan lebih lanjut dari pendekatan ini ditunjukkan oleh Zuhri et al. (2021) yang mengombinasikan *network pharmacology* dengan *molecular docking* dan simulasi dinamika molekul. Penelitian tersebut tidak hanya mengidentifikasi protein target potensial, tetapi juga memvalidasi kestabilan interaksi ligan–protein

secara struktural. Pendekatan integratif ini memperkuat peran validasi *in silico* dalam menyaring kandidat senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas biologis yang signifikan.

Pendekatan *molecular docking* secara spesifik digunakan oleh Fatonah et al. (2020) dalam penemuan inhibitor GPX4 sebagai kandidat penginduksi ferroptosis pada kanker. Penelitian ini menekankan pentingnya evaluasi afinitas ikatan dan kestabilan konformasi ligan–protein sebagai dasar penentuan potensi senyawa kandidat obat. Meskipun tidak melibatkan analisis jaringan secara menyeluruh, studi ini menunjukkan bahwa *molecular docking* merupakan tahap penting dalam validasi interaksi struktural pada penelitian penemuan obat berbasis komputasional.

Sementara itu, penelitian oleh Ismail et al. (2021) berfokus pada identifikasi senyawa bioaktif dari sumber hayati menggunakan pendekatan eksperimental. Penelitian ini berhasil mengungkap berbagai senyawa bioaktif potensial dari produk samping gambir, yang dapat dijadikan dasar awal dalam pengembangan studi farmakologi berbasis komputasional. Meskipun belum melibatkan analisis jaringan atau *molecular docking*, penelitian ini berperan penting dalam menyediakan data senyawa bioaktif sebagai bahan awal untuk analisis lanjutan.

Pendekatan *network pharmacology* yang mengombinasikan analisis jaringan dan validasi struktural juga diterapkan oleh Han et al. (2023) dalam mengkaji mekanisme kerja senyawa utama dari *Curcuma longa L.* terhadap fibrosis hati. Penelitian tersebut memanfaatkan integrasi data senyawa, target protein, serta jaringan *protein–protein interaction* (PPI) untuk mengidentifikasi protein target inti yang terlibat dalam patogenesis penyakit, yang selanjutnya divalidasi menggunakan metode *molecular docking*. Meskipun mampu mengungkap mekanisme molekuler senyawa herbal secara sistemik, penelitian ini masih berfokus pada satu sumber hayati dan satu jenis penyakit, serta pemilihan senyawa dibatasi pada komponen utama yang telah diketahui sebelumnya. Selain itu, penentuan protein target prioritas belum secara spesifik mempertimbangkan peran protein sebagai penghubung jalur biologis dalam jaringan PPI melalui analisis parameter topologi seperti *betweenness centrality*.

Secara keseluruhan, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pendekatan berbasis jaringan, khususnya *network pharmacology* yang dikombinasikan dengan analisis *protein–protein interaction* (PPI) dan *molecular docking*, telah banyak diterapkan untuk mengkaji mekanisme molekuler berbagai penyakit. Namun, berdasarkan kajian kritis terhadap penelitian-penelitian tersebut, masih terdapat beberapa keterbatasan yang membentuk celah penelitian. Sebagian besar penelitian,

termasuk studi yang berfokus pada satu sumber hayati, umumnya menitikberatkan analisis pada identifikasi target protein berdasarkan tingkat keterhubungan langsung dalam jaringan, tanpa mempertimbangkan secara mendalam peran protein sebagai penghubung jalur biologis antar komponen jaringan. Pada tahap proses, analisis topologi jaringan PPI belum banyak memanfaatkan parameter *betweenness centrality* sebagai dasar pemilihan protein target prioritas yang berpotensi mengendalikan aliran informasi biologis dalam jaringan penyakit. Sementara itu, pada tahap *output*, hasil *molecular docking* umumnya disajikan sebagai nilai afinitas ikatan senyawa–protein secara terpisah, tanpa dikaitkan secara sistemik dengan posisi dan peran protein target dalam jaringan PPI secara keseluruhan. Oleh karena itu, diperlukan suatu pendekatan komputasional yang mampu mengintegrasikan analisis topologi jaringan PPI berbasis *betweenness centrality* dengan validasi struktural menggunakan *molecular docking*, sehingga interpretasi hasil yang diperoleh dapat memberikan pemahaman mekanisme molekuler penyakit yang lebih komprehensif dan sistematis.

2.2 Tinjauan Teori

2.2.1 Kanker Paru

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat mortalitas tertinggi di dunia dan menjadi permasalahan kesehatan global yang serius.[17] Penyakit ini ditandai oleh pertumbuhan sel abnormal pada jaringan paru-paru yang berlangsung secara tidak terkendali dan memiliki kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitarnya serta bermetastasis ke organ lain.[18] Tingginya angka kematian akibat kanker paru umumnya disebabkan oleh keterlambatan diagnosis dan kompleksitas mekanisme biologis yang terlibat dalam perkembangan penyakit ini.[19]

Secara biologis, kanker paru berkembang melalui akumulasi perubahan molekuler yang memengaruhi regulasi proliferasi sel, mekanisme kematian sel terprogram, serta jalur transduksi sinyal yang berperan dalam kelangsungan hidup sel.[20] Ketidakseimbangan proses-proses tersebut menyebabkan sel kanker mampu tumbuh secara agresif, menghindari apoptosis, serta beradaptasi terhadap kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. Kompleksitas ini menjadikan kanker paru sebagai penyakit multifaktorial yang melibatkan banyak protein dan jalur biologis yang saling berinteraksi.[21]

Dalam pengembangan terapi kanker paru, pendekatan berbasis target molekuler menjadi salah satu strategi yang banyak digunakan.[22] Protein-protein yang berperan penting dalam regulasi pertumbuhan sel, siklus sel, perbaikan DNA, dan transduksi sinyal sering kali menjadi fokus utama karena keterlibatannya yang signifikan dalam patogenesis kanker paru. Namun, protein-protein tersebut tidak bekerja secara terpisah, melainkan membentuk jaringan interaksi yang kompleks di dalam sistem biologis.[23]

Oleh karena itu, pemahaman kanker paru tidak hanya memerlukan identifikasi protein target secara individual, tetapi juga analisis hubungan antar protein dalam suatu jaringan biologis. Pendekatan ini sejalan dengan konsep *network pharmacology*, yang memandang penyakit sebagai hasil dari gangguan pada jaringan molekuler, bukan pada satu target tunggal. Dengan memahami kanker paru dalam konteks jaringan interaksi protein, diharapkan dapat diidentifikasi protein kunci yang berperan strategis dan berpotensi menjadi target terapi yang lebih efektif.[24]

2.3 Sumber Hayati Bioaktif

Sumber hayati bioaktif merujuk pada organisme hidup yang menghasilkan senyawa kimia dengan aktivitas biologis tertentu yang berpotensi dimanfaatkan dalam bidang kesehatan. Senyawa bioaktif umumnya merupakan metabolit sekunder yang berperan dalam mekanisme pertahanan organisme, namun pada manusia senyawa tersebut dapat menunjukkan aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Dalam konteks penemuan obat, sumber hayati menjadi salah satu fokus utama karena keanekaragaman struktur kimia dan mekanisme aksi yang dimilikinya.[25]

Tanaman herbal merupakan salah satu sumber hayati yang banyak diteliti karena relatif mudah diperoleh dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari tanaman herbal mampu memengaruhi berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam perkembangan kanker, termasuk regulasi proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, dan metastasis. Oleh karena itu, eksplorasi senyawa bioaktif dari tanaman herbal menjadi pendekatan yang relevan dalam upaya identifikasi kandidat terapi kanker paru.[25]

Pada penelitian ini, sumber hayati bioaktif yang dikaji dibatasi pada tanaman herbal, yaitu kunyit dan jahe. Kedua tanaman tersebut dipilih karena telah

dilaporkan mengandung senyawa bioaktif dengan potensi antikanker serta memiliki keterkaitan dengan berbagai protein target yang berperan dalam mekanisme kanker paru.[6] [26]

2.3.1 Kunyit (*Curcuma Longa*)

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman herbal yang termasuk dalam famili Zingiberaceae dan telah lama dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional di berbagai negara, termasuk Indonesia. Bagian rimpang kunyit mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang diketahui memiliki aktivitas biologis, seperti antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Kandungan senyawa bioaktif inilah yang menjadikan kunyit sebagai salah satu sumber hayati potensial dalam pengembangan kandidat terapi berbasis bahan alam.[6]

Senyawa bioaktif utama yang banyak dikaji dari kunyit adalah kurkumin, disamping senyawa lain seperti demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin. Kurkumin diketahui memiliki kemampuan untuk memodulasi berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam proses karsinogenesis, termasuk regulasi proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, dan metastasis. Mekanisme kerja kurkumin bersifat multitarget, sehingga berpotensi memberikan efek terapeutik yang lebih luas dibandingkan senyawa yang bekerja pada satu target tunggal.[6]

Dalam konteks kanker paru, senyawa bioaktif dari kunyit dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker melalui pengaruhnya terhadap jalur pensinyalan sel yang berkaitan dengan kelangsungan hidup sel dan respons terhadap stres oksidatif. Beberapa studi menunjukkan bahwa kurkumin dapat mempengaruhi aktivitas protein yang terlibat dalam regulasi siklus sel serta protein yang berperan dalam mekanisme resistensi sel kanker terhadap terapi konvensional. Karakteristik multi-target dari senyawa bioaktif kunyit juga menjadikannya relevan untuk diteliti lebih lanjut dalam pengembangan terapi kanker paru.[7]

2.3.2 Jahe (*Zingiber officinale*)

Jahe (*Zingiber officinale*) merupakan salah satu tanaman herbal yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan memiliki potensi farmakologis yang luas. Tanaman ini dikenal mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berperan penting dalam aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Dalam konteks pengembangan terapi kanker,

jahe menjadi perhatian karena kandungan metabolit sekundernya yang mampu memodulasi berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam pertumbuhan dan progresi sel kanker.[26]

Senyawa bioaktif utama yang terkandung dalam jahe antara lain gingerol, shogaol, paradol, dan zingerone. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap berbagai jenis sel kanker, termasuk kanker paru. Gingerol dan shogaol, misalnya, diketahui dapat menghambat proliferasi sel kanker dengan memengaruhi jalur sinyal yang berperan dalam siklus sel, apoptosis, dan metastasis. Aktivitas tersebut menjadikan jahe sebagai salah satu kandidat sumber senyawa alami yang potensial dalam pengembangan terapi kanker paru.[27]

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif jahe mampu berinteraksi dengan protein-protein kunci yang terlibat dalam mekanisme kanker paru, seperti protein yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel, transduksi sinyal, dan resistensi terhadap apoptosis. Interaksi tersebut berpotensi mengganggu jalur molekuler yang mendukung kelangsungan hidup sel kanker, sehingga memberikan efek terapeutik. Kemampuan senyawa bioaktif jahe untuk berinteraksi dengan berbagai protein target menunjukkan sifat *multi-component* dan *multi-target* yang sesuai dengan konsep *network pharmacology*. [5]

Dalam penelitian ini, jahe diposisikan sebagai sumber hayati bioaktif yang dianalisis secara komputasional menggunakan pendekatan *network pharmacology*. Pendekatan ini memungkinkan pemetaan hubungan antara senyawa bioaktif jahe dan berbagai protein target kanker paru secara sistemik, sehingga dapat mengidentifikasi protein kunci yang berperan sebagai penghubung penting dalam jaringan interaksi biologis.[28] Dengan demikian, analisis berbasis jaringan diharapkan mampu memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai mekanisme kerja senyawa bioaktif jahe sebagai kandidat agen terapi kanker paru.

2.4 Network Pharmacology

Network pharmacology merupakan pendekatan komputasional yang digunakan untuk memahami mekanisme kerja senyawa bioaktif secara sistemik melalui pemodelan interaksi kompleks antara senyawa, target protein, dan jalur biologis dalam bentuk jaringan. Berbeda dengan pendekatan konvensional *one drug–one target*, *network pharmacology* menekankan konsep *multi-component*, *multi-target*, dan *multi-pathway*, yang lebih sesuai untuk merepresentasikan mekanisme kerja senyawa bioaktif dari bahan alam dan tanaman herbal.[15]

Dalam konteks pengembangan obat berbasis bahan alam, satu senyawa bioaktif umumnya tidak hanya berinteraksi dengan satu protein target, melainkan dapat memengaruhi berbagai protein dan jalur biologis secara simultan. Oleh karena itu, pendekatan *network pharmacology* dinilai lebih relevan untuk menganalisis efek farmakologis senyawa herbal yang bersifat kompleks dan sistemik, termasuk dalam studi kanker paru. [15]

Pendekatan *network pharmacology* umumnya melibatkan beberapa tahapan utama, yaitu identifikasi senyawa bioaktif, prediksi atau pengumpulan target protein yang berpotensi berinteraksi dengan senyawa tersebut, serta pemetaan hubungan antar protein dalam jaringan *protein-protein interaction* (PPI). Jaringan yang terbentuk kemudian dianalisis menggunakan parameter topologi jaringan untuk mengidentifikasi protein kunci yang memiliki peran penting dalam sistem biologis yang diteliti. [14]

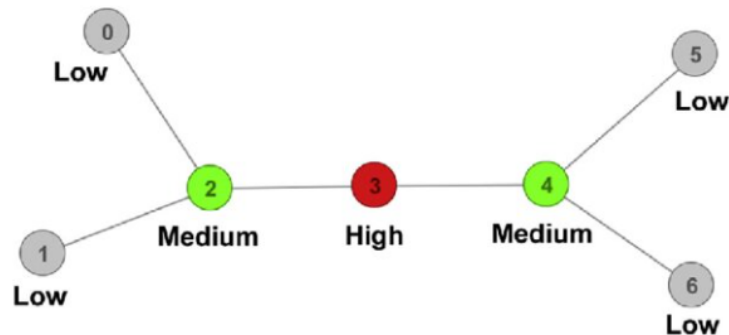
Analisis topologi jaringan dalam *network pharmacology* bertujuan untuk mengidentifikasi *node* atau protein yang memiliki pengaruh signifikan dalam jaringan, seperti protein yang berperan sebagai penghubung antar kelompok protein atau jalur sinyal biologis. Identifikasi protein kunci ini penting karena protein tersebut berpotensi menjadi target terapeutik yang strategis dalam pengobatan kanker paru. [28]

Dalam penelitian ini, *network pharmacology* digunakan sebagai kerangka utama untuk menganalisis hubungan antara senyawa bioaktif dari tanaman herbal dengan protein target kanker paru. Dengan membangun jaringan interaksi senyawa-protein dan jaringan PPI, pendekatan ini memungkinkan identifikasi protein kunci yang berperan dalam mekanisme kanker paru secara sistemik [28], sehingga dapat memberikan dasar rasional dalam pemilihan target untuk tahap validasi lanjutan menggunakan *molecular docking*.

2.4.1 Betweenness Centrality

Betweenness centrality merupakan salah satu ukuran topologi jaringan yang digunakan untuk mengidentifikasi peran penting suatu *node* dalam jaringan berdasarkan posisinya sebagai penghubung antar *node* lain. Secara konsep, *betweenness centrality* mengukur seberapa sering suatu *node* berada pada jalur terpendek (*shortest path*) yang menghubungkan pasangan *node* lain di dalam jaringan. Semakin tinggi nilai *betweenness centrality* suatu *node*, semakin besar perannya sebagai pengendali aliran informasi atau interaksi dalam jaringan

tersebut.[29]



Gambar 2.1. Visualisasi *Betweenness Centrality*

Betweenness centrality didefinisikan sebagai proporsi jalur terpendek dalam suatu jaringan yang dilalui oleh sebuah *node* tertentu. *Node* dengan nilai *betweenness centrality* rendah ditampilkan dengan warna abu-abu, *node* dengan nilai sedang berwarna hijau, sedangkan *node* dengan nilai tertinggi ditandai dengan warna merah. Pada ilustrasi tersebut, *node* 3 (*node* berwarna merah) terlibat dalam jumlah jalur terpendek terbanyak yang menghubungkan setiap pasangan *node* lain dalam jaringan, sehingga memiliki nilai *betweenness centrality* tertinggi. Dalam konteks penelitian ini, *node* merepresentasikan wilayah otak, sedangkan *edge* menggambarkan koneksi antarwilayah.

Secara matematis, *betweenness centrality* dari sebuah *node* i dapat dirumuskan sebagai berikut (2.1):

$$C_b(i) = \sum_{s \neq i \neq t} \frac{\sigma_{st}(i)}{\sigma_{st}} \quad (2.1)$$

di mana:

- $C_b(i)$ = *betweenness centrality* dari *node* i
- σ_{st} = Jumlah jalur terpendek (*shortest path*) antara *node* s dan *node* t
- $\sigma_{st}(i)$ = Jumlah jalur terpendek antara *node* s dan *node* t yang melewati *node* i
- s, t = Pasangan *node* yang berbeda dalam jaringan

Dalam konteks *network pharmacology*, *betweenness centrality* digunakan untuk mengidentifikasi protein yang berperan sebagai *bottleneck* atau penghubung

utama dalam jaringan *protein–protein interaction* (PPI). Protein dengan nilai *betweenness centrality* tinggi tidak selalu memiliki jumlah interaksi terbanyak, namun memiliki posisi strategis karena menghubungkan berbagai modul atau kelompok protein yang berbeda. Oleh karena itu, gangguan pada protein tersebut berpotensi memberikan dampak yang signifikan terhadap stabilitas dan fungsi jaringan biologis secara keseluruhan.[29]

Penerapan *betweenness centrality* pada jaringan PPI penyakit, termasuk kanker paru, memungkinkan identifikasi protein target kunci yang berperan dalam regulasi jalur sinyal biologis dan mekanisme molekuler penyakit. Protein-protein dengan nilai *betweenness centrality* tinggi sering kali terlibat dalam proses penting seperti proliferasi sel, apoptosis, dan transduksi sinyal, sehingga berpotensi menjadi target terapeutik yang relevan. [30]

Dalam penelitian ini, *betweenness centrality* digunakan sebagai parameter utama untuk menentukan protein prioritas dalam jaringan PPI kanker paru. Nilai *betweenness centrality* dihitung berdasarkan jaringan yang dibangun dari data interaksi protein, dan protein dengan nilai tertinggi dipilih sebagai kandidat protein target untuk analisis lanjutan. Pendekatan ini memungkinkan seleksi protein target yang tidak hanya aktif secara biologis, tetapi juga memiliki peran struktural yang penting dalam jaringan interaksi protein. [30] [14]

2.5 Protein Target dan *Protein-protein Interaction* (PPI)

Protein target merupakan molekul biologis yang berperan penting dalam mekanisme terjadinya suatu penyakit dan menjadi sasaran utama dalam pengembangan terapi. Pada konteks kanker paru, protein target umumnya terlibat dalam proses biologis kunci seperti regulasi siklus sel, proliferasi, apoptosis, diferensiasi sel, serta jalur transduksi sinyal yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan progresivitas sel kanker. Identifikasi protein target yang relevan menjadi langkah awal yang krusial dalam studi penemuan obat berbasis komputasional, karena efektivitas suatu senyawa terapeutik sangat bergantung pada kemampuannya berinteraksi dengan protein yang memiliki peran sentral dalam patogenesis penyakit.[14]

Jaringan *protein–protein interaction* (PPI) dimodelkan secara matematis sebagai sebuah graf yang dinyatakan dengan:

$$G = (V, E) \quad (2.2)$$

Yang dimana V merupakan himpunan simpul (*vertices*) yang merepresentasikan protein-protein dalam jaringan, sedangkan E merupakan himpunan sisi (*edges*) yang merepresentasikan interaksi antar protein. Setiap simpul dalam graf merepresentasikan satu protein berdasarkan *gene name*, dan setiap sisi menunjukkan adanya hubungan interaksi protein–protein yang diperoleh dari basis data PPI.

Dalam sistem biologis, protein tidak bekerja secara terisolasi, melainkan saling berinteraksi membentuk suatu jaringan kompleks yang dikenal sebagai *protein–protein interaction* (PPI). Interaksi antar protein ini memungkinkan terjadinya koordinasi berbagai proses seluler dan jalur biologis. Gangguan pada satu atau beberapa interaksi protein dalam jaringan PPI dapat memicu perubahan signifikan pada fungsi sel dan berkontribusi terhadap munculnya penyakit, termasuk kanker paru. Oleh karena itu, analisis jaringan PPI memberikan pendekatan yang lebih sistemik untuk memahami mekanisme penyakit dibandingkan dengan pendekatan yang hanya berfokus pada satu protein secara individual. [31]

Dalam penelitian berbasis *network pharmacology*, jaringan PPI umumnya dibangun menggunakan basis data interaksi protein yang mengintegrasikan berbagai sumber bukti, seperti data eksperimen, prediksi komputasional, dan informasi dari literatur ilmiah. Jaringan PPI yang dihasilkan kemudian dianalisis menggunakan parameter topologi jaringan untuk mengidentifikasi protein kunci yang berperan penting dalam mekanisme penyakit. Dengan demikian, analisis protein target dan PPI tidak hanya membantu dalam pemilihan target terapi yang relevan, tetapi juga memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme molekuler kanker paru dalam konteks sistem biologis secara keseluruhan.[31]

2.6 Molecular Docking

Molecular docking merupakan salah satu pendekatan komputasional yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dan protein target pada tingkat struktural. Metode ini bertujuan untuk memperkirakan posisi ikatan (*binding pose*) ligan di dalam sisi aktif protein serta menilai kekuatan dan kestabilan interaksi yang terbentuk berdasarkan energi ikatan. Dalam konteks penemuan obat (*drug discovery*), *molecular docking* banyak digunakan sebagai metode *in silico* untuk mengevaluasi potensi interaksi ligan–protein sebelum dilakukan pengujian eksperimental. [32] [33]

Secara umum, *molecular docking* bekerja dengan mensimulasikan proses pengikatan ligan ke protein target melalui eksplorasi berbagai kemungkinan orientasi dan konformasi ligan di dalam situs aktif protein. Proses ini mempertimbangkan kecocokan geometris dan energi interaksi antara ligan dan protein untuk menentukan konfigurasi yang paling stabil. Protein target berperan sebagai reseptor, sedangkan senyawa bioaktif berperan sebagai ligan yang berpotensi berikatan dengan reseptor tersebut.[33]

Hasil utama dari *molecular docking* berupa nilai afinitas ikatan (*binding affinity*), yang umumnya dinyatakan dalam satuan energi bebas (kcal/mol). Nilai afinitas yang lebih rendah (lebih negatif) menunjukkan interaksi ligan–protein yang lebih stabil dan berpotensi memiliki aktivitas biologis yang lebih baik. Selain nilai afinitas, *molecular docking* juga memberikan informasi mengenai jenis interaksi non-kovalen yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik, yang berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan–protein.[33]

Dalam penelitian ini, *molecular docking* digunakan sebagai tahap validasi *in silico* terhadap hasil analisis *network pharmacology*. Protein target kanker paru yang teridentifikasi memiliki peran penting berdasarkan analisis topologi jaringan dievaluasi interaksinya dengan senyawa bioaktif sumber hayati pada tingkat struktural. Dengan demikian, *molecular docking* memungkinkan penilaian lebih lanjut terhadap potensi interaksi senyawa–protein secara rasional, sehingga kandidat senyawa dengan afinitas ikatan yang baik dapat diprioritaskan untuk kajian lanjutan.[33]

2.6.1 Autodock Vina

AutoDock Vina merupakan salah satu perangkat lunak *molecular docking* yang banyak digunakan dalam studi penemuan obat berbasis komputasional. AutoDock Vina dikembangkan sebagai pengembangan dari AutoDock dengan tujuan meningkatkan kecepatan komputasi dan akurasi prediksi afinitas ikatan antara ligan dan protein target. Perangkat lunak ini menggunakan pendekatan optimasi berbasis *gradient optimization* yang memungkinkan eksplorasi ruang konformasi ligan secara efisien.[34]

AutoDock Vina memprediksi interaksi ligan–protein dengan mengevaluasi berbagai kemungkinan orientasi dan konformasi ligan di dalam situs aktif protein target. Setiap konformasi yang dihasilkan kemudian dinilai menggunakan fungsi

penilaian (*scoring function*) yang memperkirakan energi ikatan (*binding affinity*). Nilai energi ikatan ini dinyatakan dalam satuan kilokalori per mol (kcal/mol), di mana nilai yang lebih negatif menunjukkan interaksi yang lebih stabil dan berpotensi lebih kuat secara biologis. [34]

Fungsi penilaian pada AutoDock Vina mempertimbangkan berbagai kontribusi energi, seperti interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan penalti konformasi ligan. Dengan pendekatan ini, AutoDock Vina mampu memberikan estimasi afinitas ikatan yang relatif konsisten dengan hasil eksperimen *in vitro* pada banyak studi sebelumnya, sehingga menjadikannya salah satu perangkat lunak *docking* yang populer dan terpercaya dalam penelitian bioinformatika dan kimia medisinal.[35]

Dalam konteks penelitian ini, AutoDock Vina digunakan sebagai alat validasi untuk mengevaluasi stabilitas interaksi antara senyawa bioaktif sumber hayati dan protein target kanker paru yang telah teridentifikasi melalui analisis *network pharmacology*. Hasil *molecular docking* dari AutoDock Vina digunakan untuk memperkuat temuan analisis jaringan dengan memberikan gambaran interaksi ligan–protein pada tingkat struktural, sehingga mendukung proses penentuan kandidat senyawa potensial secara rasional.

