

BAB 2

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. *Avicennia marina*

Avicennia marina juga dikenal dengan nama api-api. *Avicennia marina* termasuk salah satu tumbuhan mangrove yang digolongkan kedalam family *Aviceniaceae*. Api-api banyak ditemukan di ekosistem terluar yang dekat dengan laut, hidup di tanah berlumpur agak lembek atau dangkal, dengan substrat berpasir, sedikit bahan organik dan kadar garam tinggi. *Avicennia marina* mempunyai akar napas, tumbuh dengan tegak, serta memiliki banyak cabang (Amaliyyah, 2021).

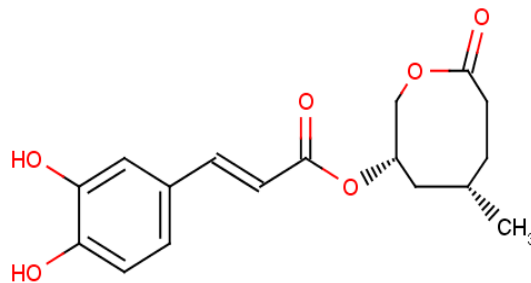
Buah *Avicennia marina* memiliki morfologi dengan buah berbentuk bulat, dengan permukaan kulit memiliki rambut-rambut halus yang berbentuk seperti ada tepung, cenderung berwarna hijau tua. Kematangan buah dari jenis *Avicennia marina* ditandai dengan warna kulit buah kekuningan dan kadang kulit buah sedikit terbuka. Buah yang sudah matang mudah terlepas dari kelopaknya (Amaliyyah, 2021).

2. *Maricaffeoylide*

Penyelidikan kimia sebelumnya pada genus *Avicennia* telah menunjukkan adanya glukosida iridoid, turunan naftoquinon, flavonoid, dan diterpenoid (Yi *et al.*, 2014). Penyelidikan kimia lebih lanjut untuk metabolit bioaktif dari buah mangrove *Avicennia marina* menyebabkan isolasi turunan asam kafeat baru yaitu *maricaffeolyide* dan *maricyclohexen*.

Struktur isolat tersebut dijelaskan atas dasar analisis spektroskopi (Yan *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian (Yan *et al.*, 2015), senyawa *maricaffeoylide*, minyak kuning, ditetapkan sebagai C₁₇H₂₀O₆ dari HR-ESI-MS pada m/z = 321.1336 [M+H]⁺ dan data NMR, menunjukkan delapan derajat ketidakejenuhan. Resonansi δ H NMR pada H = 7.02, 6.93, dan 6.77 ppm menunjukkan tipikal pola kopling dari bagian caffeoyl dengan dua olefinik proton pada δ H = 7.51, dan 6.19 ppm menunjukkan konstanta kopling yang diharapkan dari 15,9 Hz untuk konfigurasi dari residu caffeoyl pada senyawa *maricaffeoylide*. Struktur kasar dari senyawa *maricaffeoylide* mengandung lakton cincin beranggota 8 jenuh dengan dua pusat kiral ditentukan oleh spectrum massa dan NMR.



Gambar 1. Struktur *Maricaffeoylide*

Senyawa *maricaffeoylide* diperoleh dengan cara buah dari tanaman mangrove api-api (35,4 kg, berat basah) di ekstraksi dalam wadah logam besar (diameter 80 cm, volume 50 L) dengan EtOH-CH₂Cl₂ (2:1) pada 25°C. Pelarut diuapkan dalam vakum (35°C, rotary evaporator) untuk menghasilkan residu sirup yang disuspensikan dalam air suling (1,5 L) dan difraksinasi berturut-turut dengan petroleum eter, etil asetat, dan n-butanol.

N-butanol (269 g) menjadi sasaran kromatografi kolom pada silica gel, menggunakan CHCl_3 -MeOH sebagai eluen memberikan sebelas fraksi (A-K). Fraksi B menjadi sasaran kromatografi kolom untuk menghasilkan dua sub-fraksi (B1 dan B2). Fraksi B2 dipisahkan dengan HPLC, menggunakan MeOH- H_2O untuk menghasilkan *maricaffeoylide* (Yan *et al.*, 2015).

Senyawa *maricaffeoylide* dan maricyclohexena juga dievaluasi menggunakan uji aktivitas antioksidan seluler. Uji aktivitas antioksidan seluler (CAA) merupakan sebuah pendekatan baru yang digunakan untuk mengukur antioksidan dibawah kondisi fisiologis ketika dibandingkan dengan uji aktivitas antioksidan kimia. Uji aktivitas antioksidan seluler (CAA) menunjukkan nilai EC_{50} pada senyawa *maricaffeoylide* dan maricyclohexene masing-masing adalah $24 \pm 0,3$ dan $399 \pm 3 \mu\text{m}$. Nilai EC_{50} dari katekol pada senyawa *maricaffeoylide* adalah orde yang sama dari control positif, quersetin ($\text{EC}_{50} = 11 \pm 3 \mu\text{m}$). Senyawa *maricaffeoylide* ditetapkan sebagai $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$. Struktur kasar dari senyawa *maricaffeoylide* mengandung lakton cincin beranggota 8 jenuh dengan dua pusat kiral ditentukan oleh spectrum massa dan studi NMR (Yan *et al.*, 2015).

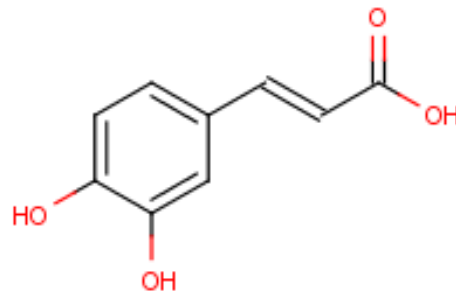
3. Asam Kafeat dan Turunannya

a. Asam Kafeat

Asam kafeat adalah asam fenolik alami, yang secara luas didistribusikan di beberapa produk makanan dan tanaman obat. Kini asam kafeat menarik banyak perhatian di banyak industry karena memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, penangkal radikal bebas, dan antikanker (Sun & Hu,

2017). Selain itu, asam kafeat juga memiliki aktivitas seperti anti-inflamasi, aktivitas antimikroba aktivitas antikanker dan antitumor (Saptiani et al., 2018).

Aplikasi asam kafeat terbatas karena kelarutannya yang tidak memuaskan dalam media hidrofilik dan lipofilik (Sun & Hu, 2017). Namun, kelarutan asam kafeat yang buruk dapat membatasi penyerapannya dalam industry makanan dan kimia. Oleh karena itu, untuk meningkatkan penyerapan asam kafeat dapat dilakukan dengan melakukan modifikasi, hal ini yang membuat asam kafeat menarik banyak perhatian (Daina et al., 2017).



Gambar 2. Struktur Asam Kafeat

b. Turunan Asam Kafeat

Caffeoyl struktur lipid termasuk hydrophilic glyceryl caffeates dan lipophilic caffeoylated acyglycerols merupakan turunan baru dari asam kafeat. Dalam penelitian (Sun & Hu, 2017), caffeoyl struktur lipid berhasil disintesis dengan transesterifikasi enzimatik menggunakan monoagliserol yang berbeda sebagai akseptor caffeoyl. Caffeoyl ester alkil merupakan salah satu jenis caffeoyl struktur lipid. Dalam pembuatan ester caffeoyl

alkil, asam kafeat digunakan sebagai donor caffeoyl baru. Caffeoyl struktur lipid memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker (Wang *et al.*, 2020).

Turunan asam kafeat yang lain yaitu diglukosil caffeoyl ester merupakan turunan caffeoyl yang memiliki aktivitas sebagai antikanker, glucopyranocyl caffeic acid dapat menyebabkan necrosis (Eskandani *et al.*, 2014). N-caffeoyl ditambah dengan fenilalamin dan tiramin menunjukkan selektivitas tumor yang relative lebih tinggi. Namun, ketika gugus amina digantikan dengan bagian dari serotonin maka selektivitas tumornya hilang dikarenakan peningkatan luas permukaan dan penurunan interaksi elektrostatik. Senyawa amida fenilpropanoid apabila digabungkan dengan dopamine memiliki gugus caffeoyl sehingga dapat diprediksi memiliki sedikit selektifitas tumor, memiliki aktivitas antioksidan dan menunjukkan aktivitas antimikroba dan antijamur.

4. Apoptosis *Tumor Necrosis Factor*

a. Apoptosis

Apoptosis merupakan suatu kematian sel yang terprogram. Proses apoptosis melibatkan banyak penyakit, karena apoptosis dapat merusak sel sehingga proses apoptosis dapat melenyapkan sel yang tidak terkontrol serta dapat menimbulkan proliferasi (kanker/tumor) (Purwaningsih, 2014). Pada umumnya apoptosis bertujuan mempertahankan jumlah sel pada jaringan yang memerlukan keseimbangan antara pembelahan atau proliferasi sel dan kematian sel. Fungsi apoptosis pada sel normal adalah menyesuaikan jumlah sel jaringan tertentu pada pembentukan jaringan fungsional masing-

masing dan untuk mengeliminasi sel-sel yang tidak diperlukan seperti sel tumor dan penyebaran sel yang terinfeksi (Wulandari, 2011).

Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel yang terprogram, aktif, dan sangat selektif yang memungkinkan pembuangan atau pembersihan sel yang berlebihan atau banyak mengalami kerusakan (Zulhaidah & Tjahyono, 2002). Penyebab patologis diantaranya obat anti kanker, kematian sel CD-4 dalam Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), virus yang memicu kematian sel seperti Hepatitis B atau C, radiasi, hipoksia, degenerasi sel seperti Alzheimer dan Parkinson, serta kematian sel akibat infark miokardium (Sari, 2018).

b. Tumor Necrosis Factor

Tumor Necrosis Factor (TNF) merupakan sitokin pro inflamasi yang disekresikan oleh makrofag selama peradangan akut yang berperan dalam mengatur sel imun. Sitokin adalah suatu glikoprotein yang berasal dari sel T helper, sel Natural Killer (NK) dan makrofag. Sel T helper menghasilkan interferon gamma, interleukin, dan tumor necrosis factor. Sitokin memiliki spectrum yang luas termasuk proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, metabolisme lipid, dan koagulasi. Hal ini juga terlibat dalam berbagai penyakit seperti gangguan autoimun, resistensi insulin, kanker (Rana, 2022).

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) merupakan sitokin utama pada respon inflamasi akut terhadap bakteri Gram-negatif dan mikroba lainnya. Infeksi yang berat memicu produksi TNF dalam jumlah besar yang

menimbulkan reaksi sistemik. TNF disebut TNF- α atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- β atau limfotoksin. TNF- α mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi yaitu dapat meningkatkan peran pro trombolitik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. TNF- α juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit (Supit *et al.*, 2015).

Penghambatan terhadap TNF telah dihubungkan dengan perbaikan gejala klinis dan juga mengurangi progresifitas gambaran radiologi. Sampai saat ini obat yang kerjanya menghambat TNF yang telah digunakan yaitu Infliximab (INF), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Golimumab (GLM), dan Certolizumab (CMZ). INF merupakan obat golongan TNF inhibitor yang pertama kali tersedia (Andisari, 2018).

5. Molekular Docking

a. Studi *In Silico*

Upaya pengembangan obat yang telah ada dapat dilakukan dengan rancangan obat. Rancangan obat bertujuan untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan mempunyai toksisitas yang lebih rendah dengan melalui modifikasi struktur. Metode yang sekarang sedang

dikembangkan adalah pemodelan molekul. Pemodelan molekul juga disebut *in silico* yang berperan dalam rangka merancang dan menemukan senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Kesuma *et al.*, 2018).

Metode *in silico* adalah kajian penelitian yang berbasis komputasi. Penggunaan metode *in silico* telah digunakan untuk memprediksi efek farmakologis suatu senyawa kimia terhadap target gen yang diteliti (Bare *et al.*, 2019). Metode *in silico* memiliki kelebihan diantaranya dapat mengurangi penggunaan dari bahan, alat dan hewan percobaan. Kerugian dari metode *in silico* yaitu karena adanya fleksibilitas protein dan konformasi molekul maka dapat menghalangi prediksi yang akurat (Dona *et al.*, 2019).

Cara melakukan uji *in silico* adalah dengan *docking* molecular atau penambatan molekul. *Docking* molekul merupakan prosedur komputasional yang digunakan untuk mengetahui, memahami, dan memprediksi keadaan suatu molekuler yang menggambarkan interaksi antara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Dengan molecular *docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Suhud, 2015).

Penambatan molekul dilakukan pada senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya terhadap sel target yang dipilih. *Docking* dilakukan untuk menselaraskan antara ligan yang merupakan molekul kecil ke dalam sel target yang merupakan molekul protein yang besar. Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil

energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Kesuma *et al.*, 2018).

b. Molecular Docking

Molecular *docking* atau penambatan molekul adalah prosedur komputasional yang digunakan untuk mengetahui, memahami dan memprediksi keadaan suatu molekuler yang menggambarkan interaksi antara molekul obat sebagai ligan dengan reseptor. Proses komputasi akan mencari ligan yang menunjukkan kecocokan geometris dan kecocokan energi (memprediksi afinitas ikatan). Metode yang menggunakan proses penambatan molekuler yang akurat dapat memberikan keuntungan dalam memangkas waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan dibandingkan dengan metode konvensional. Dengan molecular *docking* dapat diketahui gambaran aktivitas senyawa tanpa perlu melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Jasmine, 2021).

c. Interaksi Obat-Reseptor

Hasil dari penambatan molekul dapat dianalisis dengan energi bebas, ikatan hidrogen dan kemiripan residu asam amino dari masing-masing ligan uji yang dapat dilihat pada visualisasi. Tipe ikatan kimia yang terlibat dalam interaksi obat reseptor antara lain adalah ikatan kovalen, ikatan hidrogen, ikatan ion, ikatan ion-dipol dan dipol-dipol, ikatan van der Waal's, ikatan hidrofob, dan transfer muatan (Siswandono, 2016):

1) Ikatan kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol. Dengan kekuatan ikatan yang tinggi ini, pada suhu normal ikatan bersifat ireversibel dan hanya dapat pecah bila ada pengaruh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat-reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Siswandono, 2016).

2) Ikatan ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion - ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan makin berkurang bila jarak antar ion makin jauh dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Kekuatan ikatan ion sebesar 5 kkal/mol (Siswandono, 2016).

3) Interaksi ion-dipol dan dipol-dipol

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik atau dipol, yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun yang rendah (Siswandono, 2016). Kekuatan ikatan ion-dipol dan dipol-dipol sebesar 1-7 kkal/mol.

4) Ikatan hidrogen

Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap, seperti O, N dan F. Atom yang bermuatan positif parsial dapat berinteraksi dengan atom negatif parsial dari molekul atau atom lain yang berbeda ikatan kovalennya dalam satu molekul. Kekuatan ikatan hidrogen sekitar 1-7 kkal/mol (Siswandono, 2016).

Ikatan hidrogen ada dua yaitu ikatan hidrogen intramolekul, ikatan hidrogen yang terjadi dalam satu molekul dan ikatan hidrogen intermolekul, ikatan hidrogen yang terjadi antar molekul-molekul. Kekuatan ikatan hidrogen intermolekul lebih lemah dibanding ikatan molekul intramolekul. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia fisika senyawa seperti titik didih, titik lebur, kalarutan dalam air, kemampuan pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis obat (Adriani, 2018).

5) Ikatan van der waal's

Ikatan Van der waal's merupakan kekuatan tarik menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya $\pm 4-6$. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Kekuatan ikatan Van Der Waal's sebesar 0,5 kkal/mol (Siswandono, 2016).

6) Ikatan hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline (icebergs) (Siswandono, 2016).

6. Sumber Informasi Database

Keberadaan database adalah syarat utama dalam perancangan obat berbasis computer. Database merupakan kumpulan data yang diatur sedemikian rupa untuk memudahkan penggunaanya (Suhud, 2015).

a. PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah gudang publik untuk informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologisnya. PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah sebuah arsip terbuka yang berisi informasi secara luas berbagai entitas kimia, termasuk molekul kecil, lipid, karbohidrat, dan asam amino (yang dimodifikasi secara kimiawi) urutan asam nukleat (termasuk siRNA dan miRNA). PubChem menjadi sumber informasi kimia yang melayani komunitas ilmiah di banyak bidang seperti kimia, biologi kimia, kimia obat, dan penemuan obat. PubChem berisi salah satu kumpulan informasi kimia terbesar yang tersedia untuk umum. PubChem mengatur sejumlah besar data ke dalam tiga database yang saling terkait yaitu Substance, Compound, dan BioAssay (Kim *et al.*, 2016).

b. Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank (RCSB PDB, <http://www.rcsb.org>) menyediakan akses ke struktur 3D dari makromolekul biologis seperti protein dan asam nukleat serta merupakan salah satu sumber daya terkemuka dalam biologi dan biomedis di seluruh dunia. Molekul-molekul tersebut adalah molekul yang ditemukan pada semua organisme termasuk manusia, bakteri, hewan dan tanaman. PDB mengembangkan deposisi, anotasi, kueri, alat analisis dan visualisasi, dan sumber daya pendidikan dengan menggunakan arsip PDB. Arsip PDB adalah satu-satunya repository global dari koordinat atom 3D (Rose *et al.*, 2015).

7. Perangkat Lunak

a. Autodock Tools

Autodock merupakan software yang digunakan untuk melakukan proses *docking* molekuler dan skrining baik pada senyawa kecil ataupun makromolekul seperti reseptor. Autodock dirancang untuk mengatasi masalah seperti: *docking* molekul kecil, merancang molekul mirip obat menjadi makromolekul biologis dengan struktur yang diketahui. Hal ini dijalankan, diimplementasikan dan diuji dengan bermacam-macam kumpulan protein-ligan. Software ini diharapkan untuk diselenggarakan secara konsisten (Jasmine, 2021).

Autodock dirancang untuk menjadi alat penghubung sistem komputasi. Mekanisme kerjanya menerima file reseptor dan ligan kemudian memprediksi interaksi reseptor dan ligan. Biasanya, pengguna memulai

dengan reseptor dari kristalografi atau spektroskopi NMR, serta ligan yang dihasilkan dari string SMILES atau bisa juga dengan metode lain (Forli et al., 2016).

b. Autodock Vina

Autodock Vina merupakan salah satu aplikasi yang memiliki peran dalam melakukan *molecular docking* dan virtual screening senyawa. Penggunaan Autodock Vina telah luas digunakan untuk berbagai keperluan dengan tujuan akhir melakukan prediksi konformasi ikatan maupun afinitas senyawa ligan dengan targetnya dalam hal ini reseptor. Penjelasan sebelumnya apat memberikan gambaran bahwa Autodock Vina sangat bermanfaat di bidang farmasi dalam upaya pengembangan obat baru dengan visualisasi aktifitas senyawa terduga berkhasiat obat. Kemampuan yang dimiliki oleh Autodock Vina merupakan pengembangan dari Autodock sehingga dari penampilan maupun visualisasi senyawa memiliki kemiripan. Namun Autodock Vina sebagai aplikasi pengembangan memiliki keunggulan tersendiri yang terletak pada pemetaan struktur menggunakan Autogrid secara cepat dan otomatis untuk menghemat waktu penambatan senyawa terhadap target (Jasmine, 2021).

c. Discovery Studio Visualizer

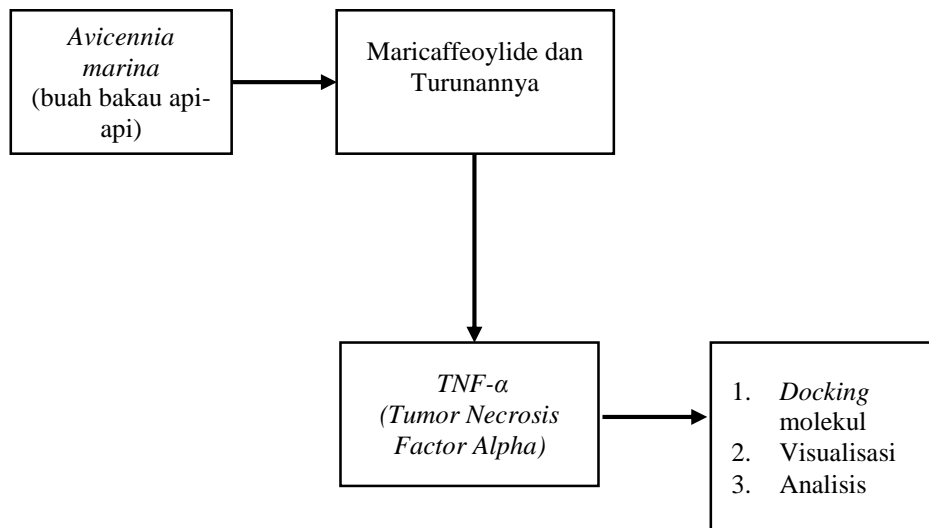
Visualisasi dengan software discovery studio bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dan protein. Discovery studio dapat menampilkan interaksi ligan yang terjadi serta residu asam amino apa saja yang terlibat dalam proses pengikatan antara ligan dan protein.

Kelebihan dari software discovery studio adalah dapat menampilkan hasil interaksi dalam bentuk 3D maupun 2D. Interaksi yang dapat ditampilkan oleh software discovery studio, yaitu ikatan hidrogen, ikatan antara C-H, dan lain-lain. Interaksi-interaksi tersebut berperan dalam hal pengikatan antara ligan dengan reseptor (Yahmin *et al.*, 2019).

d. Lipinski Rule of Five

Lipinski Rule of Five dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik/hidrofilik suatu senyawa melalui membrane sel oleh difusi pasif. Aturan ini disebut “*Lipinski Rule of Five*” (Res *et al.*, 2019). Syarat yang harus dipenuhi oleh suatu ligan berdasarkan aturan Lipinski adalah berat molekul lebih kecil dari 500 Da, nilai LogP lebih kecil dari 5, memiliki ikatan hidrogen akseptor sebanyak sepuluh, ikatan hidrogen donor sebanyak 5. Refraksi molar (*Molar Refractivity*) adalah ukuran polarisasi total suatu zat dalam cm^3/mol yang tergantung pada suhu, indeks bias dan tekanan. Rentang *Molar Refractivity* yaitu 42,24 sampai dengan 231 cm^3/mol (Putra *et al.*, 2020).

B. Kerangka Pemikiran



Gambar 3. Kerangka Pemikiran

Hasil metabolit pada ekstrak buah *Avicennia marina* terdapat beberapa senyawa, diantaranya glukosida iridoid, turunan naftoquinon, flavonoid, dan diterpenoid. Metabolit bioaktif dari buah ini telah menyebabkan isolasi dan menghasilkan senyawa baru, *maricaffeoylide*. Senyawa tersebut diketahui mempunyai aktivitas sebagai antioksidan. Dengan adanya penelitian mengenai potensi tanaman *Avicennia marina*, maka perlu adanya prediksi mengenai interaksi antara senyawa *maricaffeoylide* dan turunannya dalam ekstrak buah api-api dengan reseptor *Tumor Necrosis Factor* secara *in silico*.

Pada penelitian ini, senyawa *maricaffeoylide* dan turunannya disiapkan dengan menggunakan Marvin Sketch dalam bentuk 3D. Turunan *maricaffeoylide* yang akan digunakan yaitu 3 senyawa turunan dengan penambahan gugus ester, salisilat, dan benzoil. Protein yang digunakan dalam memprediksi senyawa hasil metabolit dari buah *Avicennia marina* yaitu reseptor *Tumor Necrosis Factor* diunduh dari PDB (*Protein Data Bank*) dengan kode 4G3Y. Senyawa kimia yang digunakan sebagai

pembandingan penghambat TNF yaitu INF (Infliximab) yang diunduh dalam bentuk 3D dari PDB (*Protein Data Bank*). Selanjutnya dioptimasi dengan menggunakan *Pyrx-AutoDock*. Penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan *Pyrx-Vina* dan interaksi dianalisis dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*.

C. Hipotesis

1. Interaksi senyawa *maricaffeolyide* dan turunannya terhadap reseptor *Tumor Necrosis Factor* sebagai antikanker.
2. Model senyawa turunan *maricaffeoylide* yang dapat berikatan dengan reseptor *Tumor Necrosis Factor* sebagai antikanker.