

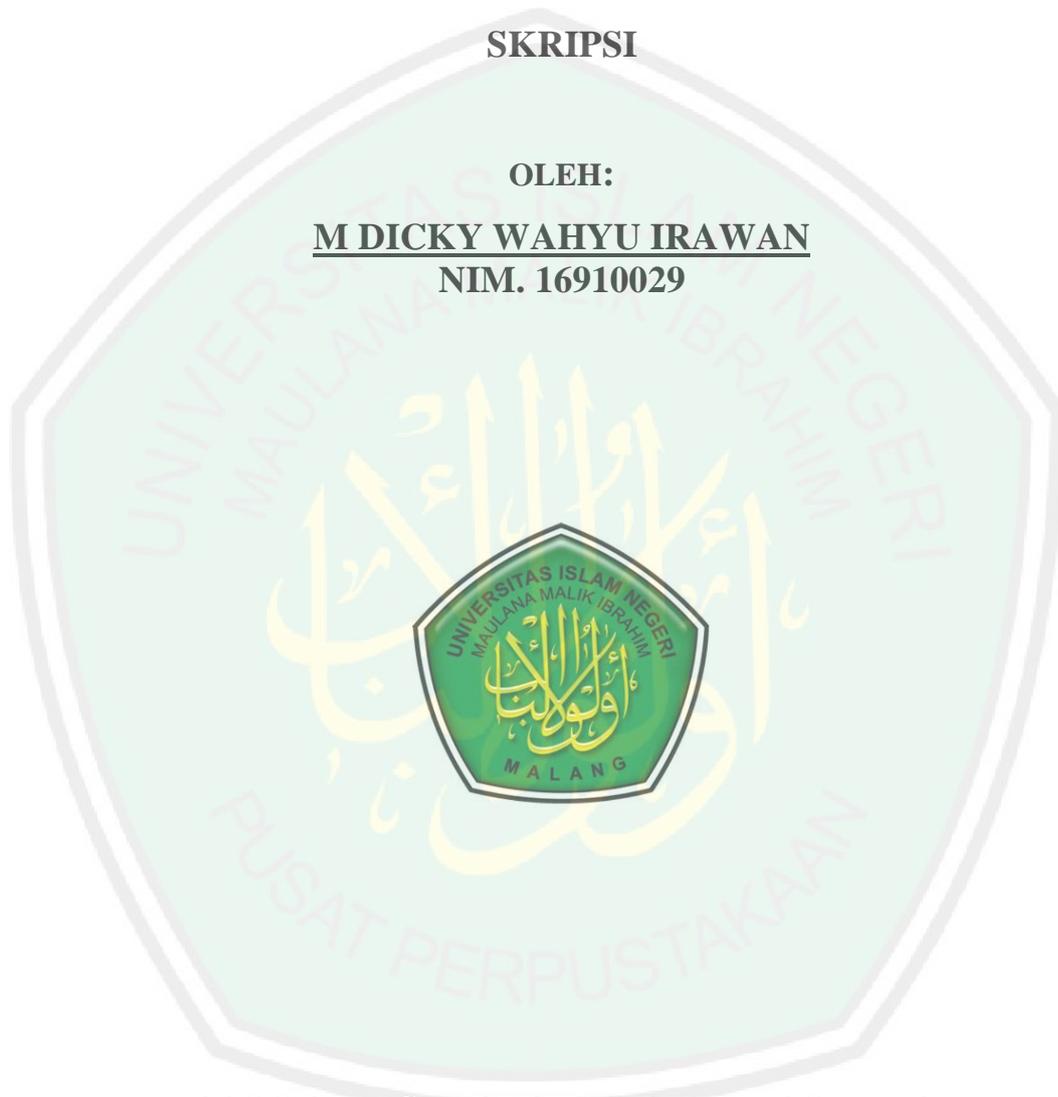
**POTENSI SQUALENE KULIT BATANG KOSAMBI (*Schleichera
oleosa*) SEBAGAI KANDIDAT ANTI KOLESTEROL SECARA *IN
SILICO***

SKRIPSI

OLEH:

M DICKY WAHYU IRAWAN

NIM. 16910029



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**POTENSI SENYAWA SQUALENE KULIT BATANG
KOSAMBI (*Schleichera oleosa*) SEBAGAI KANDIDAT ANTI
KOLESTEROL SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri

Maulana Malik Ibrahim Malang

**Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

OLEH:

M DICKY WAHYU IRAWAN

NIM. 16910029

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**POTENSI SENYAWA SQUALENE KULIT BATANG
KOSAMBI (*Schleichera oleosa*) SEBAGAI KANDIDAT ANTI
KOLESTEROL SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:
M DICKY WAHYU IRAWAN
NIM. 16910029

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 18 Juni 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,


dr. Lina Fitria Astari, Sp.A
NIDP. 19820715201701012115


dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed
NIP. 19840623 201101 2 009



Mengetahui:
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

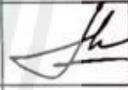
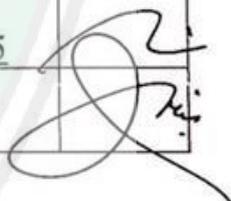
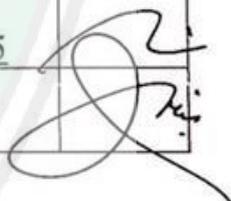

dr. Nurhalla Susanti, M.Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

**POTENSI SENYAWA *SQUALENE* KULIT BATANG
KOSAMBI (*Schleichera oleosa*) SEBAGAI KANDIDAT ANTI
KOLESTEROL SECARA *IN SILICO*
SKRIPSI**

Oleh:
M DICKY WAHYU IRAWAN
NIM. 16910029

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Tanggal: 18 Juni 2020

Penguji Utama	<u>drg. Risma Aprinda K., M.Si</u> NIP. 19821005 200912 2 001	
Ketua Penguji	<u>dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed</u> NIP. 19840623 201101 2 009	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Lina Fitria Astari, Sp.A</u> NIDT. 19820715201701012115	
Penguji Integrasi Keislaman	<u>dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed</u> NIP. 19831024 201101 2 007	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : M Dicky Wahyu Irawan
NIM : 16910029
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



M Dicky Wahyu Irawan

NIM. 16910029

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena telah melimpahkan nikmat, taufik dan hidayah-Nya yang luar biasa besarnya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi ini dengan baik sebagai langkah awal untuk dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis juga mengucapkan banyak terimakasih seiring dengan do'a dan harapan, *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada seluruh pihak yang telah memberi bantuan serta bantuan dalam berbagai bentuk pada proses penyusunan proposal skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto, Sp. B., Sp. BP-RE (K) dan dilanjutkan oleh Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M. Kes, Sp. Rad (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan penguji integrasi keislaman yang banyak memberikan ilmu yang berharga.
4. Dr. Zainabur Rahmah, S.Si., M.Si, selaku Pembimbing Akademik yang telah banyak membimbing, memberi pengarahan serta pengalaman yang berharga.

5. dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed dan dr. Lina Fitria Astari, Sp.A selaku pembimbing skripsi yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
6. drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si, selaku penguji utama skripsi yang telah memberikan masukan terkait penelitian.
7. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter terutama seluruh dosen atas segala ilmu dan bimbingannya.
8. Kedua orang tua serta keluarga yang senantiasa memberikan doa, restu, serta dukungan secara moril dan materiil yang tiada hentinya untuk menuntut ilmu dan menyelesaikan skripsi ini.
9. Pandu dan Firnanda selaku teman kuliah yang selalu memberikan support terbaiknya kepada penulis.
10. Teman-teman NEONATUS 2016 yang selalu menyemangati dan selalu bersama dalam suka dan duka selama hari-hari menuntut ilmu di kota perantauan, di FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
11. Semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan yang memerlukan kritik dan saran dari para pembaca serta penulis berharap semoga karya ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak khususnya bagi penulis. *Amin Yaa Rabbal 'Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 16 Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Hiperkolesterol.....	7
2.1.1 Definisi Hiperkolesterol	7
2.1.2 Klasifikasi Hiperkolesterol.....	8
2.1.3 Epidemiologi Hiperkolesterol	8

2.1.4 Etiopatofisiologi Hiperkolesterol.....	9
2.1.5 Faktor Risiko Hiperkolesterol.....	11
2.1.6 Tatalaksana Hiperkolesterol.....	12
2.2 Kosambi (<i>Schlechera oleosa</i>)	12
2.2.1 Klasifikasi Tanaman.....	12
2.2.2 Nama Daerah Tanaman.....	13
2.2.3 Deskripsi Tanaman.....	14
2.2.4 Khasiat Tanaman.....	15
2.2.5 Kandungan Kimia Tanaman	16
2.3 Tinjauan Senyawa	16
2.3.1 Terpenoid	16
2.3.2 Triterpenoid.....	16
2.3.3 Squalene	17
2.4 Biosintesis Kolesterol.....	17
2.4.1 <i>Thiolase</i>	17
2.4.2 <i>HMG CoA Sintase</i>	19
2.4.3 <i>HMG CoA Reductase</i>	21
2.4.4 Enzim yang Bergantung pada ATP.....	23
2.4.4.1 <i>Mevalonate Kinase</i>	23
2.4.4.2 <i>Phosphomevalonate Kinase</i>	25
2.4.4.3 <i>Diphosphomevalonate Decarboxylase</i>	26
2.4.5 <i>Isopentenyl Diphosphate δ Isomerase</i>	28
2.4.6 <i>Farnesyl Diphosphate Synthase</i>	30
2.4.7 <i>Squalene Synthase</i>	32

2.4.8 <i>Squalene Monooxygenase</i>	33
2.4.9 <i>2,3 Oxidosqualene Cyclase Lanosterol Synthase</i>	34
2.4.10 Lanosterol ke Kolesterol	37
2.5 Metode <i>In Silico</i>	38
2.5.1 Definisi <i>In Silico</i>	38
2.5.2 Tujuan <i>In Silico</i>	39
2.5.3 <i>Molecular Docking</i>	39
2.5.4 Perangkat Lunak.....	40
2.5.4.1 <i>Lipinski Rule of five</i>	40
2.5.4.2 Pymol	40
2.5.4.3 <i>Autodock Vina</i>	41
2.5.4.4 <i>Discovery studio Visualizer</i>	41
2.5.4.5 <i>Open Babel</i>	41
2.5.4.6 <i>Autodock</i>	41
2.5.4.7 <i>PASS Online</i>	42
2.5.4.8 <i>PreADMET Online</i>	43
2.5.5 Interaksi Ligan Reseptor	43
2.5.5.1 Ikatan Kovalen	43
2.5.5.2 Ikatan Ionik	44
2.5.5.3 Ikatan Hidrogen.....	44
2.5.5.4 Ikatan Van der Waal's.....	44
2.5.6 Sumber Informasi <i>Database</i>	44
2.5.6.1 PubChem.....	44
2.5.6.2 <i>Protein Data Bank</i>	45

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	46
3.1 Kerangka Konsep.....	47
3.2 Hipotesis.....	48
BAB IV METODE PENELITIAN	49
4.1 Desain Penelitian.....	49
4.2 Penjelasan Variabel.....	49
4.2.1 Variabel Bebas	49
4.2.2 Variabel Terikat	49
4.2.3 Variabel Terkendali.....	49
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
4.4 Alat dan Bahan.....	49
4.4.1 Alat.....	49
4.4.2 Bahan.....	50
4.4.2.1 Struktur Ligan <i>Squalene</i>	50
4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor <i>HMG CoA reductase</i>	50
4.5 Definisi Operasional.....	50
4.6 Prosedur Penelitian.....	51
4.6.1 Preparasi Ligan.....	51
4.6.2 Preparasi Protein Reseptor	51
4.6.3 Uji <i>Human Intestinal Absorption</i> (HIA)	51
4.6.4 Uji Lipinski <i>Rule of five</i> (Ro5).....	52
4.6.5 Uji <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> (PASS).....	52

4.6.6 Penambatan <i>Molecular Docking</i>	52
4.6.7 Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	53
4.7 Alur Penelitian	54
4.8 Analisis Hasil	55
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	56
5.1 Hasil Penelitian	56
5.1.1 Hasil Uji <i>Human Intestinal Absorption</i> (HIA).....	56
5.1.2 Hasil Uji Lippinski <i>Rule of five</i> (Ro5)	56
5.1.3 Hasil Uji <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> (PASS).....	57
5.1.4 Uji <i>Molecular Docking</i>	58
5.2 Pembahasan.....	60
5.3 Kajian Integrasi Islam	68
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	75
6.1 Kesimpulan	75
6.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Pohon Kosambi	14
Gambar 2.2: Struktur Senyawa Squalene.....	17
Gambar 2.3: Struktur <i>Thiolase</i>	17
Gambar 2.4: Mekanisme Katalitik Enzim.....	18
Gambar 2.5: Struktur <i>HMG CoA Synthase</i>	19
Gambar 2.6: Mekanisme Katalitik Enzim.....	20
Gambar 2.7: Struktur <i>HMG CoA Reduktase</i>	21
Gambar 2.8: Mekanisme Katalitik Enzim.....	22
Gambar 2.9: Struktur <i>Mevalonate Kinase</i>	23
Gambar 2.10: Mekanisme <i>Mevalonate Kinase</i>	24
Gambar 2.11: Struktur <i>Phosphomevalonate Kinase</i>	25
Gambar 2.12: Struktur <i>Diphosphomevalonate Decarboxylase</i>	26
Gambar 2.13: Mekanisme <i>Diphosphomevalonate Decarboxylase</i>	27
Gambar 2.14: Struktur <i>Isopentenyl diphosphate δ-Isomerase</i>	28
Gambar 2.15: Mekanisme <i>Isopentenyl diphosphate δ-Isomerase</i>	29
Gambar 2.16: Struktur dan Mekanisme <i>Farnesyl Diphosphate Synthase</i>	30
Gambar 2.17: Struktur dan Mekanisme <i>Squalene Synthase</i>	32
Gambar 2.18: Struktur <i>Oxydosqualene</i>	34
Gambar 2.19: Mekanisme <i>Oxydosqualene</i>	35
Gambar 2.20: Enzim terlibat dalam katalisis kolesterol dari lanosterol	37
Gambar 5.1 a: Hasil Uji <i>Human Intestinal Absorption (HIA)</i> senyawa squalene .	56
Gambar 5.1 b: Hasil Uji <i>Human Intestinal Absorption (HIA)</i> simvastatin	56

Gambar 5.2 a: Hasil Uji Lippinski <i>Rule of five</i> (Ro5) senyawa squalene.....	57
Gambar 5.2 b: Hasil Uji Lippinski <i>Rule of five</i> (Ro5) simvastatin	57
Gambar 5.3 a: Hasil Uji <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> (PASS) senyawa squalene	57
Gambar 5.3 b: Hasil Uji <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> (PASS) simvastatin	57
Gambar 5.4: Nilai <i>binding affinity</i> (kcal/mol) <i>Molecular Docking</i> senyawa squalene dengan reseptor <i>HMG CoA reductase</i>	58
Gambar 5.5: Nilai <i>binding affinity</i> (kcal/mol) <i>Molecular Docking</i> simvastatin dengan reseptor <i>HMG CoA reductase</i>	59
Gambar 5.6: Visualisasi 3D Squalene dengan <i>HMG CoA reductase</i> model 0	66
Gambar 5.7: Visualisai 3D Simvastatin dengan <i>HMG CoA reductase</i> model 0....	67

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1: Jenis Ikatan Squalene yang terbentuk.....	59
Tabel 5.2: Jenis Ikatan Simvastatin yang terbentuk.....	60



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Uji <i>Human Intestinal Absorption</i> (HIA).....	81
Lampiran 2: Uji Lippinski <i>Rule of five</i> (Ro5)	82
Lampiran 3: Uji <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> (PASS).....	83
Lampiran 4: Uji <i>Molecular Docking</i> dengan Pyrx.....	84
Lampiran 5: Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	84



DAFTAR SINGKATAN

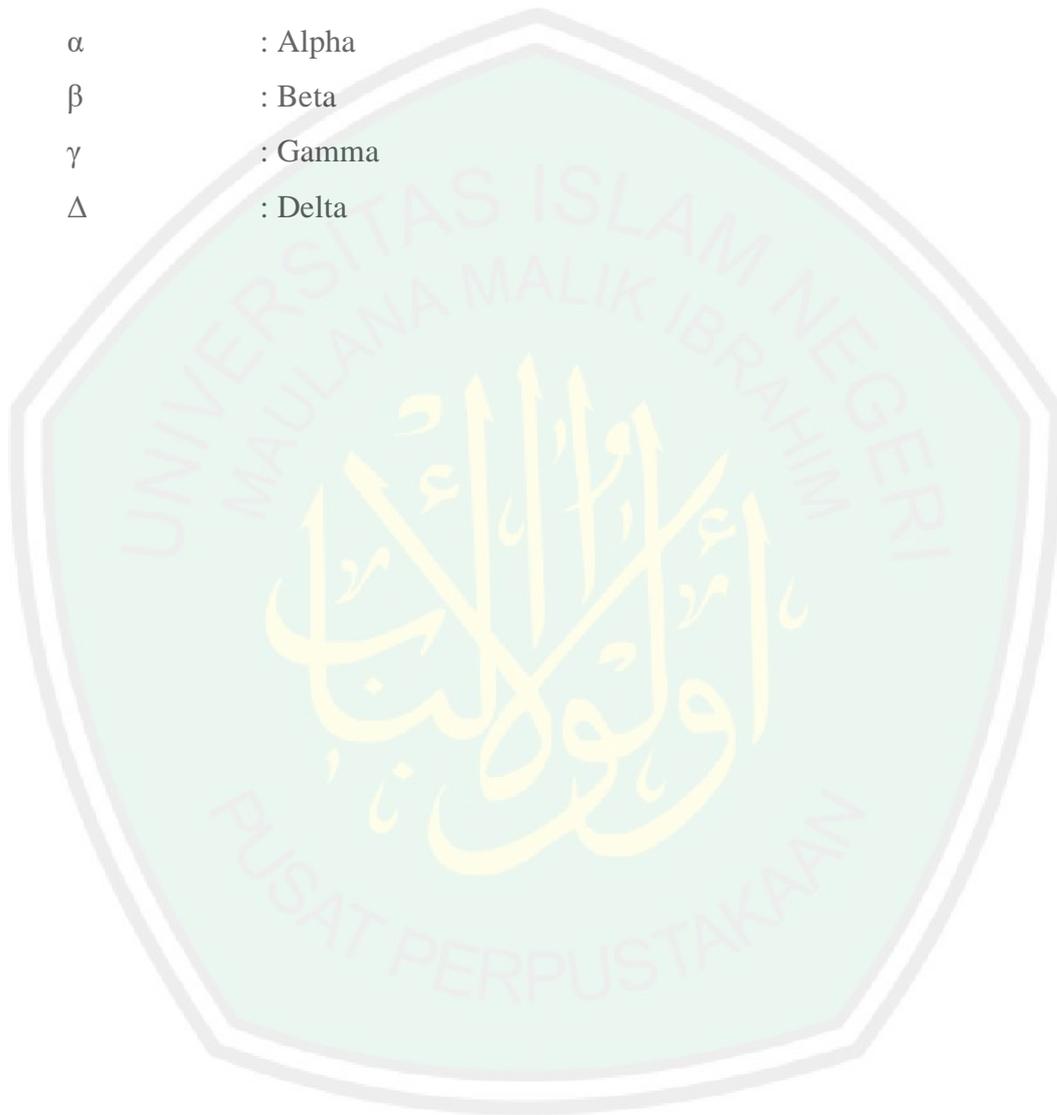
SINGKATAN

ACAT	: <i>Acetyl Coenzim A Acetyltransferases</i>
ADH	: <i>Autosomal Dominant Hypercholesterolemia</i>
ADME	: <i>Absorpsi Distribusi Metabolisme Ekskresi</i>
ApoB	: <i>Apolipoprotein B</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
Cys	: <i>Cystein</i>
DMAPP	: <i>Dimethylallyl Diphosphate</i>
FPP	: <i>Farnesyl Pyrophosphate</i>
Glu	: <i>Glutamat</i>
GPP	: <i>Geranyl Pyrophosphate</i>
HBA	: <i>Hydrogen bond acceptor</i>
HBD	: <i>Hydrogen bond donor</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HF	: <i>Hiperkolesterolemia Familial</i>
HIA	: <i>Human Intestinal Absorption</i>
HMG-CoA	: <i>3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA</i>
IPP	: <i>Isopentenyl diphosphate δ-Isomerase</i>
LDL RAP1	: <i>Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MVAPP	: <i>Mevalonate 5 Phosphate</i>
PA	: <i>Probable Activity</i>
PASS	: <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i>
PCSK9	: <i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin tipe 9</i>
PI	: <i>Probable Inactivity</i>
PSPP	: <i>Presqualene Pyrophosphate</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
Ro5	: <i>Rule of five</i>
SAR	: <i>Structure Activity Relationship</i>
SBDD	: <i>Structure Based Drug Design</i>

SN2 : Substitusi Nukleofilik
SQS : *Squalene Synthase*
TS : *Transition Site*
VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

SIMBOL

α : Alpha
 β : Beta
 γ : Gamma
 Δ : Delta



ABSTRAK

Dicky Wahyu, Mochammad. 2020. POTENSI KOSAMBI (*Schleichera oleosa*) SEBAGAI KANDIDAT ANTI KOLESTEROL SECARA *IN SILICO*. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed (II) dr. Lina Fitria Astari, Sp.A

Kata kunci: Kandidat Antikolesterol, *In Silico*, HMG CoA reductase, Squalene

HMG CoA reductase merupakan reseptor yang berperan penting dalam pembentukan kolesterol. Reseptor tersebut dapat berikatan dengan *HMG CoA* sehingga dapat membentuk kolesterol. Ketika terjadi mutasi genetik dapat meniadakan produksi kolesterol yang berlebihan sehingga dapat memicu hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia dapat dicegah menggunakan senyawa squalene yang memiliki potensi antikolesterol. Kosambi (*Schleichera oleosa*) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa squalene. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat menghambat pembentukan kolesterol secara *In Silico*. Jenis penelitian yang dilakukan adalah deskriptif eksploratif. Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan meliputi: preparasi ligan, preparasi protein reseptor, uji *Human Intestinal Absorption* (HIA), Uji Lippinski *Rule of five* (Ro5), Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS), penambatan molekular (*Molecular Docking*) dan visualisasi hasil *docking*. Data dianalisis dan dibandingkan dengan simvastatin sebagai pembanding berdasarkan kategori *Human Intestinal Absorption* (HIA), Lippinski *Rule of five* (Ro5) dan nilai *Probable Activity* (Pa) dari Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS). Hasil *docking* dianalisis dengan melihat model terbaik yang memiliki energi ikatan paling rendah dan jenis ikatan terbentuk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa squalene kosambi (*Schleichera oleosa*) yang diujikan memiliki nilai *binding affinity* terbaik yaitu -4,9 kkal/mol dan terbukti memiliki aktivitas sedang sebagai antihiperkolesterolemia. Squalene juga memiliki kemampuan terabsorpsi baik di usus dan mampu menembus membrane sel sehingga data direkomendasikan sebagai senyawa yang dapat menjadi kandidat antikolesterol

ABSTRAK

Dicky Wahyu, Mochammad. 2020. POTENTIAL OF KOSAMBI (*Schleichera oleosa*) AS ANTI-CHOLESTEROL CANDIDATE *IN SILICO*. Thesis. Medical Department, Medical and Health Sciences Faculty, The Islamic State University Maulana Malik Ibrahim of Malang. Pembimbing: (I) dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed (II) dr. Lina Fitria Astari, Sp.A

Kata kunci: Anticholesterol Candidates, *In Silico*, *HMG CoA reductase*, Squalene

HMG CoA reductase is a receptor that plays an important role in cholesterol formation. The receptor can bind to HMG CoA so that it can form cholesterol. When genetic mutations occur, it can cause excessive cholesterol production which can cause hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia can be prevented by using squalene which has anti-cholesterol potential. Kosambi (*Schleichera oleosa*) is a plant that contains squalene composition. This research discusses kosambi (*Schleichera oleosa*) which can help the formation of cholesterol *In Silico*. The type of research conducted is exploratory descriptive. Ligand preparation, receptor protein preparation, *Human Intestinal Absorption* test (HIA), Lippinski *Rule of five* (Ro5) Test, *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS), *Molecular Docking* (*Molecular Docking*) and visualization of *docking* results. Data were analyzed and compared with simvastatin as a comparison based on the category of Human Intestine Absorption (HIA), Lippinski *Rule of five* (Ro5), and the likelihood value of the activity (Pa) from the *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS). The *docking* results are developed by looking at the best model that has the lowest energy bond and type bond formed. *Schleichera oleosa* tested has the best binding value of affinity of -4.9 kcal/ mole and has been shown to have anti-hypercholesterolemia activity. Squalene also has a good ability to be absorbed in the intestine and can penetrate cells so that the approved data can be an anti-cholesterol candidate.

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia adalah suatu keadaan dimana terdapat peningkatan kolesterol dalam darah hingga diatas batas normal dengan kadar kolesterol yang tinggi yaitu ≥ 200 mg/dl. Penyebab secara umum pada hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor yaitu stress, hipertensi, aktivitas fisik rendah, obesitas, konsumsi buah dan sayuran rendah, mengonsumsi makanan tinggi lemak, merokok dan penggunaan alkohol. Kolesterol dapat mengubah struktur pembuluh darah sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi endotel yang menyebabkan emboli, oklus, plak, dan lesi (Stapleton et al., 2010; Lestari et al., 2017).

Hiperkolesterolemia dapat dibedakan menjadi dua yaitu, Hiperkolesterolemia *Familial* (HF) dan Hiperkolesterolemia *Poligenik*. Hiperkolesterolemia *familial* adalah hiperkolesterolemia yang ditandai dengan adanya gangguan *autosomal dominan* atau *autosomal resesif* dengan meningkatnya kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam plasma dan kadar trigliserida yang normal. Hiperkolesterolemia *familial* diakibatkan oleh adanya kesalahan pada mutasi genetik yang mengkode reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) yaitu *Apolipoprotein B* (ApoB), *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9* (PCSK9), dan *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1* (LDL RAP1). Hiperkolesterolemia *Poligenik* adalah hiperkolesterolemia yang ditandai dengan meningkatnya kolesterol LDL dan kadar trigliserida plasma normal. Hiperkolesterolemia *poligenik* biasanya

cenderung ringan atau sedang dan tidak ditemukan adanya *xantoma* (Loscalzo, 2014; Hendromartono, 2007).

Penurunan kadar kolesterol dalam darah dapat dilakukan dengan membatasi biosintesis kolesterol dan mengatur pola makan. Pembatasan biosintesis kolesterol dan lemak dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas *HMG Co-A reductase* (Lachenmeier et al., 2012). Konsumsi makanan secara berlebihan dapat menjadi faktor pencetus hiperkolesterolemia. Allah telah menganjurkan dalam ayat Al-Qur'an untuk tidak berlebih-lebihan pada surat Al A'raf ayat 31:

يَا بَنِي آدَمُ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿٣١﴾

“Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.”

Telah dijelaskan dalam surat Al-A'raf ayat 31 yang memiliki makna dalam hal apapun itu baik makan maupun minum tidak perlu berlebih-lebihan karena hal makan atau minum yang berlebihan tidak baik untuk tubuh. Mengonsumsi makanan yang mengandung kolesterol berlebihan dapat beresiko terjadinya peningkatan kadar kolesterol dalam darah sehingga memicu penyakit kolesterol seperti hiperkolesterolemia.

Tatalaksana farmakologi pada hiperkolesterolemia dapat dilakukan dengan pemberian obat golongan statin seperti atorvastatin, rosuvastatin, dan simvastatin. Obat golongan statin adalah obat paling efektif dalam penurunan kadar lipid yang bekerja dengan menghambat *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA Reductase)* dengan cara berikatan dengan enzim

HMG CoA reductase sehingga terjadi perubahan konformasi pada sisi aktif dan terjadi penurunan kadar *Low Density Lipoprotein (LDL)* (Stone et al., 2013).

Indonesia adalah negara kepulauan yang memiliki hutan tropika terluas dengan keanekaragaman hayati yang tinggi karena terletak pada kawasan khatulistiwa. Sekitar 30 ribu jenis flora tumbuh di Indonesia dengan persentase 26% sudah dibudidayakan dan 940 jenis tanaman sudah digunakan sebagai obat herbal (Arsyah, 2014).

Obat-obatan herbal telah digunakan oleh 60% populasi di dunia. Diantaranya digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit baik pada negara berkembang maupun pada negara maju. Salah satu tanaman herbal yang sering digunakan adalah *Schleichera oleosa* atau kosambi. *Schleichera oleosa* banyak diteliti dan terbukti memiliki banyak khasiat sebagai antimikroba, antioksidan dan antikolesterol. Sampai saat ini pemanfaatan tanaman *Schleichera oleosa* masih terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat yang lain dari tanaman ini (Bhatia et al., 2013).

Ekstrak kulit batang kosambi telah diketahui mengandung dua senyawa yaitu senyawa asam *1,2 Benzenedicarboxylic, diisooctyl* yang berfungsi untuk antimikroba dan senyawa squalene yang berfungsi untuk antiartritik, antihiperkolesterolemia, antiandrogenik, antihistamin, *antiacne* dan antikoronar. Senyawa bioaktif yang terdapat pada kosambi dapat digunakan dalam penelitian untuk pengembangan obat baru dalam mengatasi berbagai macam penyakit (Srinivas et al., 2011). Hasil analisis fitokimia pada ekstrak

daun *Schleichera oleosa* mengandung senyawa saponin, fenolik, tanin, alkaloid, fitosterol, steroid, terpenoid, dan flavonoid (Tiwari et al., 2015).

Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder turunan terpenoid dengan kerangka karbon yang dibangun oleh 6 satuan C_5 dan diturunkan dari hidrokarbon C_{30} asiklik. Squalene termasuk ke dalam triterpenoid dengan formula $C_{30}H_{50}$ yang merupakan perantara untuk biosintesis fitosterol atau kolesterol pada tumbuhan, hewan dan manusia (Popa et al., 2015).

Squalene juga merupakan senyawa penting yang digunakan dalam mengatasi hiperkolesterolemia karena aktivitasnya yang dapat menghambat *HMG-CoA Reductase* sebagai katalis dalam biosintesis kolesterol. *HMG CoA reductase* merupakan enzim utama yang bekerja dengan mengubah *HMG CoA* menjadi mevalonat. Mevalonat yang terbentuk akan diubah dalam biosintesis kolesterol menjadi kolesterol. Ketika konsentrasi squalene lebih tinggi dibanding dengan *HMG CoA* maka *HMG CoA reductase* akan memilih berikatan dengan squalene sehingga mekanisme pembentukan mevalonat akan terhambat yang menyebabkan pembentukan kolesterol juga terhambat. Senyawa squalene pada minyak hati ikan hiu telah diteliti dan terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat *HMG CoA reductase* (Rafliyanti, 2010).

Metode *In Silico* adalah metode terbaru yang sering digunakan dalam prediksi aktivitas biologis dengan pemodelan molekul untuk penemuan atau pengembangan suatu obat baru. Metode ini dilakukan dengan *docking* senyawa yang akan diprediksi aktivitas biologisnya dengan target reseptor senyawa tersebut (Kesuma et al., 2018).

Parameter pada uji *In Silico* adalah nilai energi ikatan (*binding affinity*) dari hasil interaksi antara senyawa ligan dan reseptornya. Ikatan antara ligan dan reseptor dapat dilihat dari beberapa ikatan yang terjadi selama proses *docking* seperti ikatan ion, ikatan, ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals dan ikatan kovalen. Dalam penelitian ini ligan yang digunakan adalah senyawa squalene dan *HMG CoA reductase* sebagai reseptor. Hasil uji dari penelitian ini adalah ikatan antara squalene dan *HMG CoA reductase* (Siswandono, 2016).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penulis tertarik untuk meneliti “Potensi Kosambi (*Schleichera oleosa*) Sebagai Kandidat Anti Kolesterol Secara *In Silico*”

1.2. Rumusan Masalah

Apakah senyawa *squalene* pada ekstrak kulit batang tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat berikatan dengan *HMG CoA reductase* sebagai ligan reseptor dalam menghambat pembentukan kolesterol secara *In Silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat menghambat pembentukan kolesterol secara *In Silico*.

1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa senyawa squalene dari kulit batang tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat berikatan pada sisi aktif *HMG CoA reductase* sebagai ligan reseptor.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Sebagai bahan informasi awal dalam mengembangkan dan menelaah secara mendalam tentang potensi kosambi (*Schleichera oleosa*) dalam menghambat pembentukan kolesterol.

1.4.2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi awal untuk penelitian obat anti kolesterol dari kosambi (*Schleichera oleosa*) sebelum dilakukan pada *in vivo* dan *in vitro*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperkolesterol

2.1.1. Definisi Hiperkolesterol

Hiperkolesterol merupakan suatu kondisi dimana jumlah kolesterol darah berada diatas batas normal. Kolesterol termasuk salah satu unsur penting dalam tubuh yang berfungsi sebagai pengaturan proses kimiawi di dalam tubuh, tetapi kadar kolesterol yang berlebih dapat mengakibatkan terjadinya penyakit aterosklerosis yang nantinya akan berdampak pada penyakit jantung koroner (Rebecca *et al.*, 2014). Hiperkolesterolemia adalah salah satu faktor risiko utama yang berpotensi menjadi penyakit aterosklerotik *cardiovascular disease* (CVD) dan menjadi salah satu masalah kesehatan secara global (Soran *et al.*, 2018).

Masalah yang terjadi pada darah dapat diakibatkan karena rendahnya tingkat kolesterol plasma atau *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah sehingga dapat memicu terjadinya peradangan pada darah meningkat serta gangguan pada jantung. Kelainan fraksi lipid yang utama terjadi ketika peningkatan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida disertai penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) (Laily, 2015).

2.1.2. Klasifikasi Hiperkolesterol

Klasifikasi hiperkolesterol berdasarkan penyebabnya dapat dibagi menjadi 2 yaitu:

a. Hiperkolesterolemia *Familial*

Hiperkolesterolemia *familial* (HF) adalah hiperkolesterolemia yang ditandai dengan adanya gangguan autosomal dominan atau autosomal resesif dengan meningkatnya kadar LDL dalam plasma dan kadar trigliserida yang normal. HF diakibatkan oleh adanya kesalahan pada mutasi genetik yang mengkode reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) yaitu *Apolipoprotein B* (ApoB), *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9* (PCSK9), dan *Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1* (LDL RAP1) (Loscalzo, 2014).

b. Hiperkolesterolemia *Poligenik*

Hiperkolesterolemia *Poligenik* adalah hiperkolesterolemia yang ditandai dengan meningkatnya kolesterol LDL dan kadar trigliserida plasma normal. Hiperkolesterolemia *poligenik* biasanya cenderung ringan atau sedang dan tidak ditemukan adanya *xantoma* (Loscalzo, 2014; Hendromartono, 2007).

2.1.3. Epidemiologi Hiperkolesterol

Berdasarkan WHO tahun 2008, prevalensi peningkatan kadar kolesterol tertinggi adalah wilayah Eropa yaitu 54% dan pada wilayah amerika yaitu 48%. Menurut penelitian *Multinational Monitoring Of Trends Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) pada kasus hiperkolesterolemia di Indonesia didapatkan hasil 14,3 % pada perempuan dan 11,4 % pada laki-laki. Pada penelitian selanjutnya yaitu MONICA II

didapatkan hasil 16,2 % pada perempuan dan 14% pada laki-laki yang menandakan terjadinya peningkatan (Ayuandira, 2012).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, populasi dengan usia lebih dari 15 tahun dengan kadar kolesterol diatas nilai normal yaitu >200 mg/dL sebanyak 35,9%, kadar LDL sangat tinggi yaitu \geq 190 mg/dL sebanyak 15,9%, dan kadar HDL yang rendah yaitu <40 mg/dL sebanyak 22,9%. Ditinjau dari jenis kelamin, populasi dengan jenis kelamin perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki yaitu 39,6% pada perempuan dan 30,0% pada laki-laki. Ditinjau dari tempat tinggal populasi yang tinggal di daerah perkotaan lebih tinggi dibandingkan dengan daerah pedesaan (Depkes, 2013; Arsana et al., 2015).

2.1.4. Etiopatofisiologi Hiperkolesterol

Hiperkolesterolemia *familial* (HF) diakibatkan oleh adanya kesalahan pada mutasi genetik yang mengkode reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) yaitu *Apolipoprotein B* (Apo-B), *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9* (PCSK9), dan *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1* (LDL RAP1) (Loscalzo, 2014).

Apolipoprotein adalah bagian protein dari lipoprotein. *Apolipoprotein-B* (Apo-B) adalah apolipoprotein utama dalam *Low Density Lipoprotein* (LDL). Apo-B juga terdapat dalam *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan kilomikron. Mutasi pada domain pengikat reseptor LDL untuk Apo-B 100 dapat menyebabkan *Familial Defective*. Mutasi ini terjadi akibat substitusi *glutamin* dan *arginin* pada posisi 3500. Akibat dari mutasi Apo-B 100 adalah afinitas pengikatan LDL dengan reseptor akan menurun dan kecepatan

pembersihan LDL dari sirkulasi darah juga akan menurun sehingga terjadi peningkatan kadar LDL dalam darah (Setiawan *et al*, 2017; Loscalzo, 2014).

Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (ADH-PCSK9) merupakan kelainan autosom dominan yang diakibatkan mutasi penambahan fungsi (*Gain of Function*) pada *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9)*. PCSK9 merupakan protein sekresi yang pada umumnya berikatan dengan reseptor LDL sehingga terjadi degradasi. Normalnya LDL berikatan dengan reseptor LDL yang kemudian menyatu. Pada endosom dengan pH rendah ikatan LDL dan reseptor terlepas sehingga reseptor LDL kembali ke permukaan sel sedangkan LDL dikirim ke lisosom. Ketika *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9)* berikatan dengan reseptor LDL maka reseptor LDL tidak dapat kembali ke permukaan sel dan menuju ke lisosom. Mutasi *Missense* pada *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9)* dapat meningkatkan aktivitas *Proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9)* sehingga reseptor LDL pada hepar menurun dan terjadi peningkatan kadar LDL dalam darah (Loscalzo, 2014).

Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDL RAP1) merupakan gen yang berperan penting dalam pembersihan LDL dari aliran darah. *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDL RAP1)* bekerja dengan menggerakkan reseptor LDL yang telah berikatan dengan LDL dari permukaan sel menuju bagian dalam sel. Mutasi pada *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDL RAP1)* dapat mempengaruhi produksi protein *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDL*

RAP1) menjadi abnormal. Tanpa adanya protein *Low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1* (LDL RAP1) reseptor LDL tidak dapat membersihkan LDL pada aliran darah dengan efektif. Meskipun reseptor LDL dapat berikatan dengan LDL tetapi LDL tidak dapat diangkut dengan baik ke dalam sel sehingga terdapat lipoprotein yang tersisa di dalam aliran darah akibatnya terjadi peningkatan kadar LDL dalam darah (Loscalzo, 2014).

Hiperkolesterolemia poligenik adalah hiperkolesterolemia yang ditandai dengan meningkatnya kolesterol LDL dan kadar trigliserida plasma normal. Hiperkolesterolemia *poligenik* diawali oleh kerusakan pada gen orang tua yang mengalami kelainan sehingga menyebabkan keturunannya memiliki gen yang mengalami kelainan pula. Kelainan genetik menyebabkan reseptor rusak dan berubah sehingga LDL tidak dapat berikatan dengan reseptor LDL akibatnya kadar LDL meningkat dan menyebabkan hiperkolesterolemia (Loscalzo, 2014; Davey, 2005).

2.1.5. Faktor Risiko Hiperkolesterol

Kolesterol tinggi dapat didefinisikan sebagai kolesterol LDL lebih besar dari 190 mg / dL, lebih besar dari 160 mg / dL dengan satu faktor risiko utama, atau lebih besar dari 130 mg / dL dengan dua faktor risiko kardiovaskular. Faktor-faktor risiko penting termasuk: (Mytilinaiou, 2018)

1. Usia; laki-laki 45 tahun atau lebih, perempuan 55 tahun atau lebih
2. Riwayat keluarga positif penyakit kardiovaskular aterosklerotik prematur
3. Hipertensi
4. Diabetes

5. Merokok
6. Kadar kolesterol HDL rendah (kurang dari 40 mg / dl pada pria dan kurang dari 55 mg / dl pada wanita)

2.1.6. Tatalaksana Hiperkolesterol

Tatalaksana hiperkolesterolemia dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu non farmakologi dan non farmakologi: (Perkeni, 2015)

1. Tatalaksana Non Farmaologi
 - a. Mengurangi asupan yang mengandung lemak jenuh
 - b. Mengonsumsi makanan yang dapat menurunkan kadar kolesterol
 - c. Menurunkan berat badan
 - d. Meningkatkan aktivitas fisik secara teratur
2. Tatalaksana farmakologi

Terapi pada hiperkolesterol dengan menggunakan obat-obatan bertujuan untuk mengurangi kadar kolesterol total dengan potensi dari masing-masing obat yang berbeda-beda. Golongan obat yang sering digunakan dalam penurunan kadar kolesterol pada pasien yang menderita hiperkolesterol adalah obat golongan statin. Obat golongan statin efektif dalam penurunan kadar kolesterol total dan LDL. Kerjanya yaitu dengan menghambat enzim *HMG CoA reductase* secara kompetitif sehingga tidak terjadi konversi *HMG CoA* menjadi mevalonate. Contoh obat golongan statin yaitu simvastatin, ravastain, atorvastatin, flustatin, dan rosuvastatin (Stone et al., 2013).

2.2. Kosambi (*Schleichera oleosa*)

2.2.1. Klasifikasi Tanaman

Kosambi (*Schleichera oleosa*) merupakan tanaman obat penting yang bermanfaat dalam sistem pengobatan tradisional (Guleria dan Vaidya, 2015). Tanaman kosambi tumbuh alami di lembah Himalaya, Sri Lanka, dan Indonesia. Di Indonesia kosambi banyak tumbuh di Jawa, Bali, Nusa Tenggara, Sulawesi, dan Maluku (Suita, 2012). Tanaman Kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat ditemukan pada ketinggian kurang dari 1000 mdpl dan paling banyak ditemukan pada ketinggian 600 mdpl. Kosambi dapat tumbuh hampir pada semua daerah dimana jati dapat tumbuh liar atau tanpa penanaman (Siahaan, 2017). Adapun klasifikasi Kosambi (*Schleichera oleosa*) sebagai berikut (Goswani, 2017).

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Superdivision: Spermatophyta

Division: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Subclass: Rosidae

Order: Sapindales

Family: Sapindaceae

Genus: Schleicheria Wilid.

Species: Schleicheria oleosa (Lour.) Oken

2.2.2. Nama Daerah Tanaman

Tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) nama sebuah pohon yang tumbuh pada daerah kering dan tergolong dalam family *Sapindaceae*. Pada beberapa daerah memiliki sebutan yang berbeda dalam menamai tanaman kosambi seperti pada daerah sunda disebut dengan kasambi; pada daerah jawa dan bali disebut kesambi, kusambi, sambi; pada daerah madura disebut kasambhi dan pada daerah timor disebut kusambi, usapi (Suita, 2012).

2.2.3. Deskripsi Tanaman



Gambar 2.1. Pohon Kosambi
(Suita, 2012)

Pohon kosambi dapat tumbuh mencapai 40 m, dengan diameter 2 m. pada umumnya batang pohon kosambi memiliki bentuk bengkok. Kulit pohon kosambi halus, berwarna abu - abu, batangnya silindris, tipis dan berkerut. Daun pohon kosambi bersirip dengan jumlah genap, anak daun bagian terakhir seringkali seperti ujung anak daun. Bentuk daunnya lanset, berseling, memiliki panjang antara 11-25 cm dan lebar 2-6 cm, tepi rata, ujung lancip, pertulangan menyirip, tangkai bulat dan berwarna hijau. Bunga pada pohon kosambi terletak pada bagian cabang yang tidak memiliki daun, kadang-kadang terletak

diketiak daun. Bunga kosambi adalah bunga majemuk, berbentuk tandan, kelopak 4 - 6 lembar, berduri, berwarna hijau sedangkan warna mahkotanya putih. Buah dan biji berbentuk bulat dengan diameter biji sekitar 6 - 10 cm, buah kosambi memiliki sekitar 1 - 2 biji, bijinya tertutup oleh kulit yang berwarna coklat kehitaman. Termasuk tanaman yang memiliki akar tunggang dan berwarna coklat muda (Suita 2012).

2.2.4. Khasiat Tanaman

Daun adalah salah satu bagian pada tanaman yang tumbuh dari ranting. Daun pada kosambi dapat digunakan sebagai obat eksem dengan cara mencuci serta merebus sekitar 15gram daun segar dan sekitar 3 gelas air selama 25 menit yang kemudian disaring. Hasil saringan tersebut didinginkan hingga air menjadi hangat dan siap digunakan untuk eskim sampai bersih. Daun kosambi yang sudah kering juga dapat digunakan sebagai obat penyakit kudis serta gatal-gatal dengan cara dibakar dan yang digunakan adalah asapnya untuk pengasapan penyakit kudis tersebut. Biji pada tumbuhan kosambi dapat digunakan sebagai bahan pembuatan minyak gosok karena pada biji kosambi mengandung 70% minyak. Minyak dari biji kosambi juga dapat digunakan sebagai bahan pembuatan lilin, industri batik, dan bahan dalam pembuatan sabun. Buah adalah bagian tumbuhan yang merupakan lanjutan dari bakal buah. Buah kosambi yang masih berwarna hijau dapat digunakan serta diolah sebagai asinan. Buah yang sudah masak berwarna kuning atau kemerahan dapat digunakan sebagai buah meja. Kayu pada tanaman kosambi memiliki struktur yang padat, rapat, kusut sangat keras dan lebih berat daripada kayu besi sehingga kayunya sering digunakan dalam pembuatan jangkar pada perahu

kecil. Kulit batang kosambi dapat digunakan sebagai penurun kadar kolesterol karena mengandung senyawa squalene yang dapat menghambat mekanisme pembentukan kolesterol sehingga berpotensi untuk dijadikan sebagai obat anti kolesterol (Suita, 2012; Srinivas et al., 2011).

2.2.5. Kandungan Kimia Tanaman

Bagian daun pada tanaman kosambi mengandung senyawa asam *gallo-tannic*, kalsium dan fosfor. Pada bagian biji kosambi mengandung senyawa asam lemak, *cyanogenic glucoside*, protein, karbohidrat dan asam fosfat. Pada buah kosambi mengandung senyawa asam *protocatechuic*, asam p-hidroksi benzoat, asam vanili, *asam caffeic*, *asam syringic*, *asam p-coumaric*. Pada batang kosambi mengandung senyawa tanin, resin, hidroksi sterol, triterpenoid (Goswami et al., 2017).

2.3. Tinjauan Senyawa

2.3.1. Terpenoid

Terpenoid adalah komponen dari tanaman yang dapat diisolasi dari berbagai tanaman. Terpenoid memiliki kerangka karbon dari penggabungan 2 atau lebih satuan C₅. Selanjutnya senyawa ini dipilah menjadi beberapa golongan berdasarkan jumlah satuan pada senyawa tersebut yaitu, monoterpenoid (C₁₀), seskuiterpenoid (C₁₅), Diterpen (C₂₀), Triterpenoid (C₃₀) dan tetraterpenoid (C₄₀) (Safrudin 2018).

2.3.2. Triterpenoid

Triterpenoid adalah senyawa dengan kerangka karbon yang berasal dari 6 satuan isoprene dan merupakan turunan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik. Triterpenoid adalah senyawa yang bersifat tidak berwarna, memiliki titik leleh

yang tinggi, bersifat optis aktif, dan berbentuk kristal. Contoh senyawa yang termasuk ke dalam golongan triterpenoid adalah squalene, α -amirin, dan lanosterol (Safrudin 2018).

2.3.3. Squalene

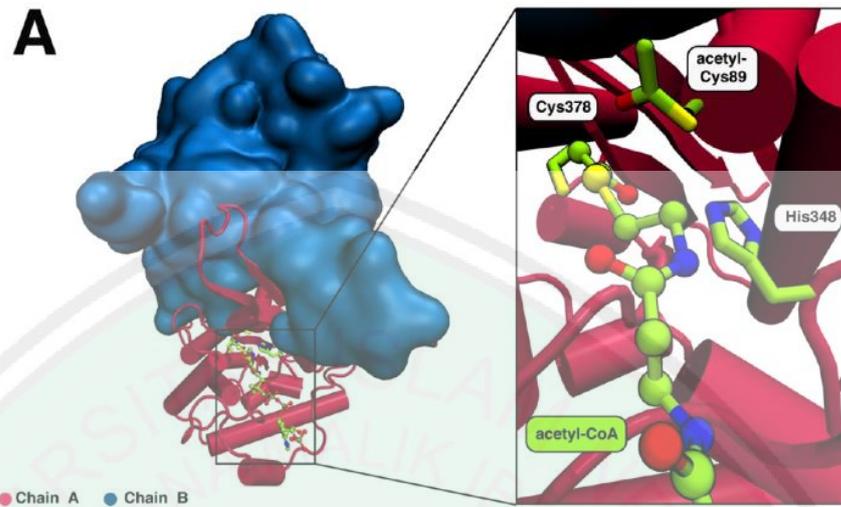


Gambar 2.2. Struktur Senyawa Squalene
(Cerqueira, 2016)

Squalene adalah senyawa golongan triterpenoid dengan formula $C_{30}H_{50}$ yang berperan dalam biosintesis kolesterol pada tumbuhan, hewan dan manusia. Squalene merupakan senyawa yang memiliki banyak manfaat seperti, antiarthritis, antikolesterol, nematisida, hepatoprotektif, antiandrogenik, antihistamin dan lain-lain. Mekanisme penurunan kolesterol pada senyawa squalene dengan menghambat sisi aktif pada enzim HMG CoA Reduktaase secara kompetitif sehingga HMG CoA tidak dapat dikonversi menjadi mevalonate dan menghambat biosintesis kolesterol. Squalene berpotensi menjadi obat pada penyakit kolesterol seperti hiperkolesterolemia (Rafliyanti, 2010; Popa et al., 2014; Chan, 1996).

2.4. Biosintesis Kolesterol

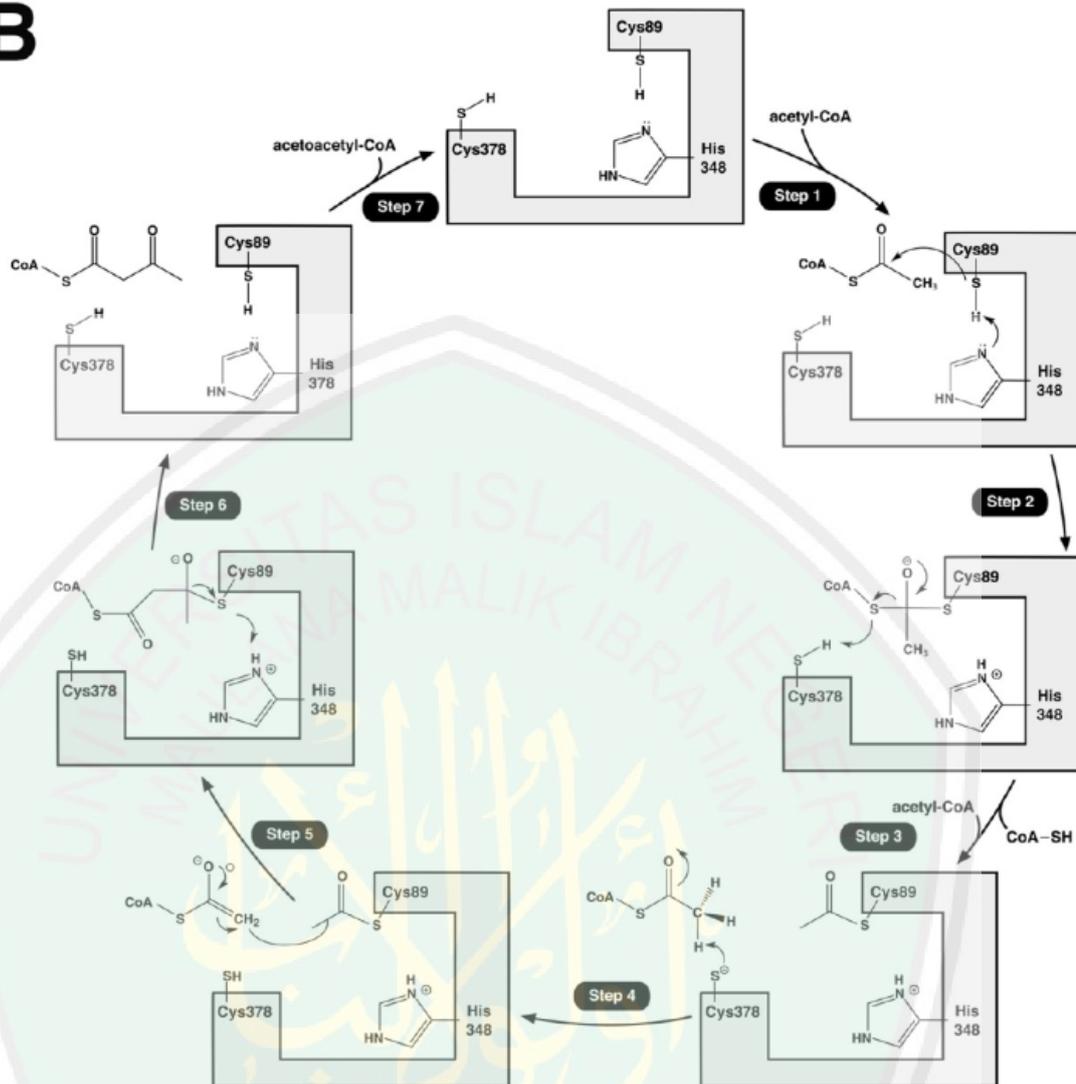
2.4.1. Thiolase



Gambar 2.3. Struktur Thiolase
(Cerqueira, 2016)

Thiolase atau *asetil koenzim A Acetyltransferases* (ACAT) merupakan enzim-enzim yang dapat mengubah 2 unit *Acetyl CoA* menjadi *Acetoacetyl CoA*. Pada enzim *thiolase* dapat diidentifikasi 3 asam amino yaitu *Cys378*, *His348*, dan *Cys89* yang berperan penting dalam aktivitas katalitik enzim (Cerqueira, 2016).

B

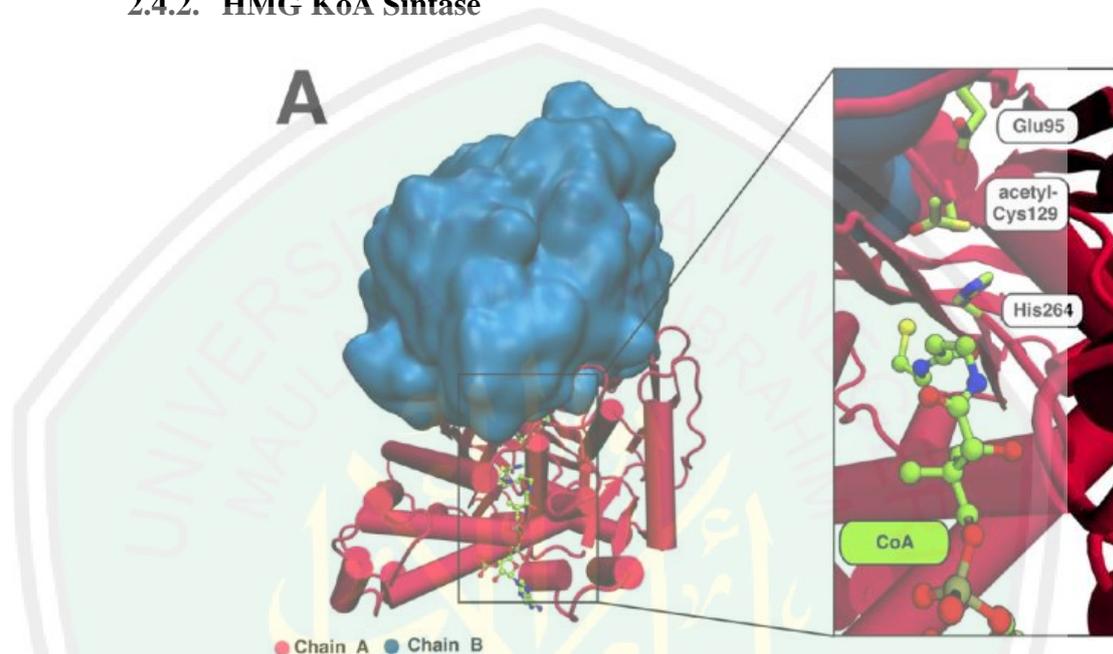


Gambar 2.4. Mekanisme Katalitik Enzim
(Cerqueira, 2016)

Mekanisme katalitik enzim thiolase sering disebut sebagai kinetika pingpong. Langkah pertama adalah deprotonisasi *Cys89* dan *His348*. Secara bersamaan *Cys89* nukleofilik berikatan dengan substrat *Acyl-CoA* yang akan memicu pembentukan *Covalent Acyl-CoA Tetrahedral Intermediate*. Kemudian *Cys378* menjadi bermuatan negatif karena memberikan protonnya kepada reaksi *Acetylation CoA*. Selanjutnya *Cys378* bertindak sebagai basa katalitik yang mendeponasi C2 dari molekul *Acetyl CoA* yang baru dan memicu pembentukan sebuah zat *enolate intermediate*. Pada langkah yang

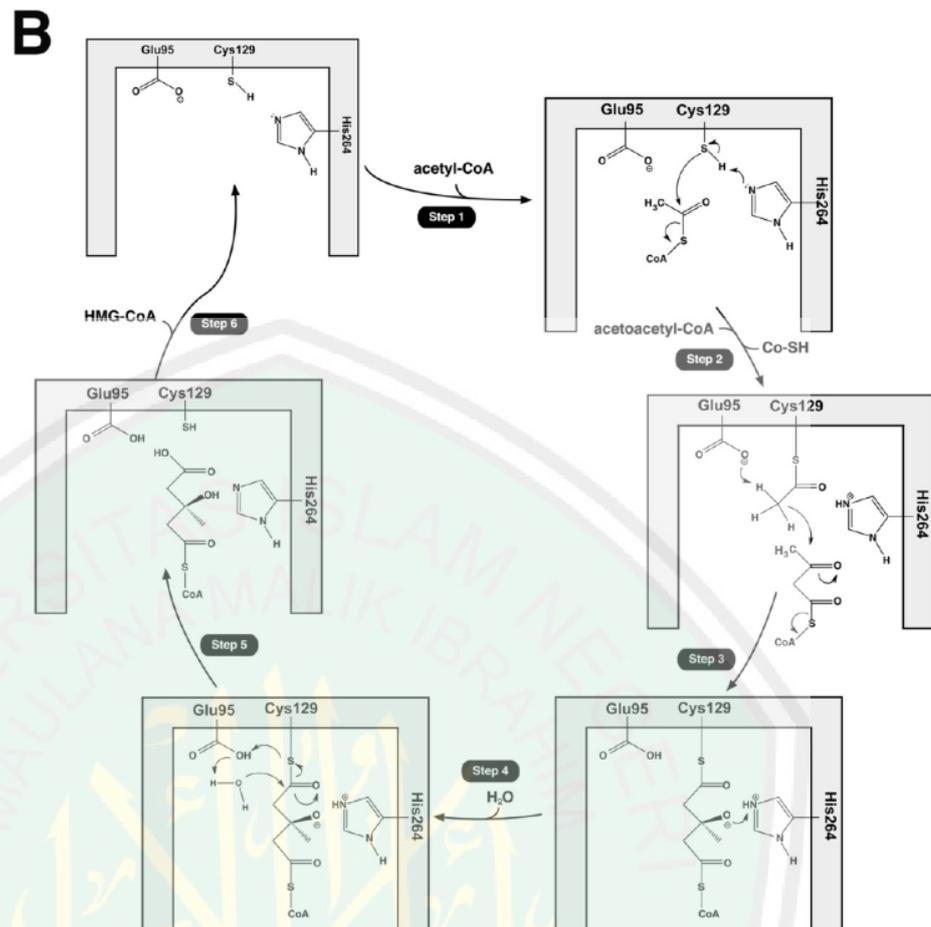
berikutnya merupakan kebalikan dari langkah 2 dan 3 yang melibatkan pembentukan *second covalent tetrahedral intermediate* serta terjadi transfer proton dari *His348* menuju *Cys89* dan pelepasan produk *Acetoacetyl CoA* (Cerqueira, 2016).

2.4.2. HMG KoA Sintase



Gambar 2.5. Struktur HMG CoA Synthase (Cerqueira, 2016)

HMG CoA merupakan enzim yang dapat mengkatalisis reaksi dimana *Acetyl CoA* terkondensasi dengan *Acetoacetyl CoA* untuk membentuk *3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)*. Pada enzim *HMG CoA Synthase* terdapat triad katalitik yaitu *Glu95*, *Cys129*, dan *His264*. *Cys129* bertanggung jawab berikatan dengan nukleofilik pada substrat. Fungsi utama *His264* dan *Glu95* untuk menghilangkan proton dari *Cys129* dan mengubahnya menjadi nukleofil yang lebih kuat (Cerqueira, 2016).

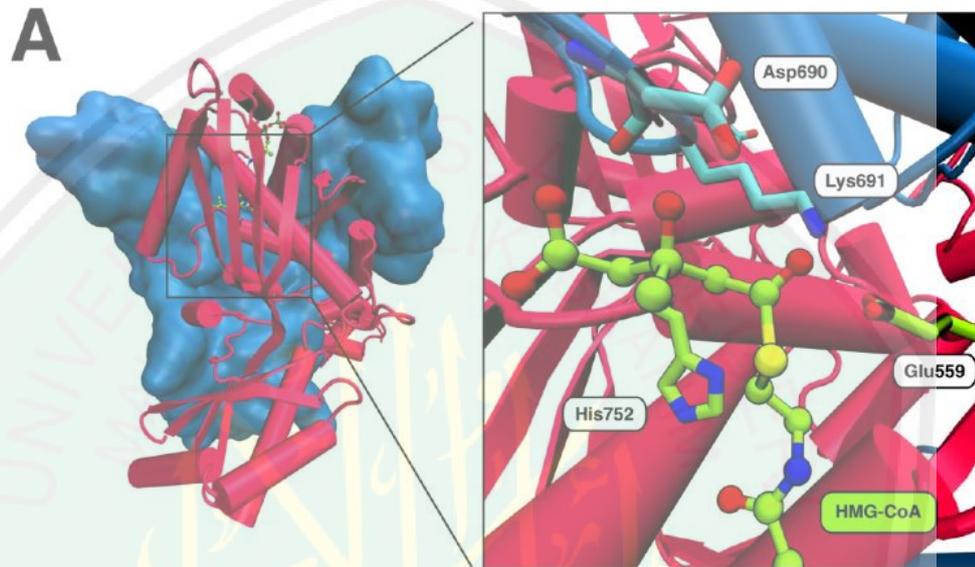


Gambar 2.6. Mekanisme Katalitik Enzim (Cerqueira, 2016)

Pada langkah pertama proses katalitik *HMG CoA Synthase* terjadi aktivasi *Cys129* melalui aksi *His264*. Cysteine yang bermuatan negatif berikatan dengan *Acetyl CoA* dan membentuk *Thioester Acyl Enzyme Intermediate* dan pada saat yang bersamaan terjadi pengurangan *CoA* yang dihasilkan. Selanjutnya kondensasi claisen dari substrat kedua dari reaksi *Acetoacetyl-CoA* dengan *Thioester Acyl Enzyme Intermediate* untuk membentuk *HMG CoA* dan mempertahankan ikatan *thioester* dengan enzim. *Glu59* mengabstraksi proton gugus metil dari *Thioester Acyl Enzyme Intermediate* yang mengubahnya menjadi nukleofil yang lebih baik dan *His264* memberikan proton pada salah satu gugus karbonil dari *acetoacetyl CoA* yang mengubahnya menjadi

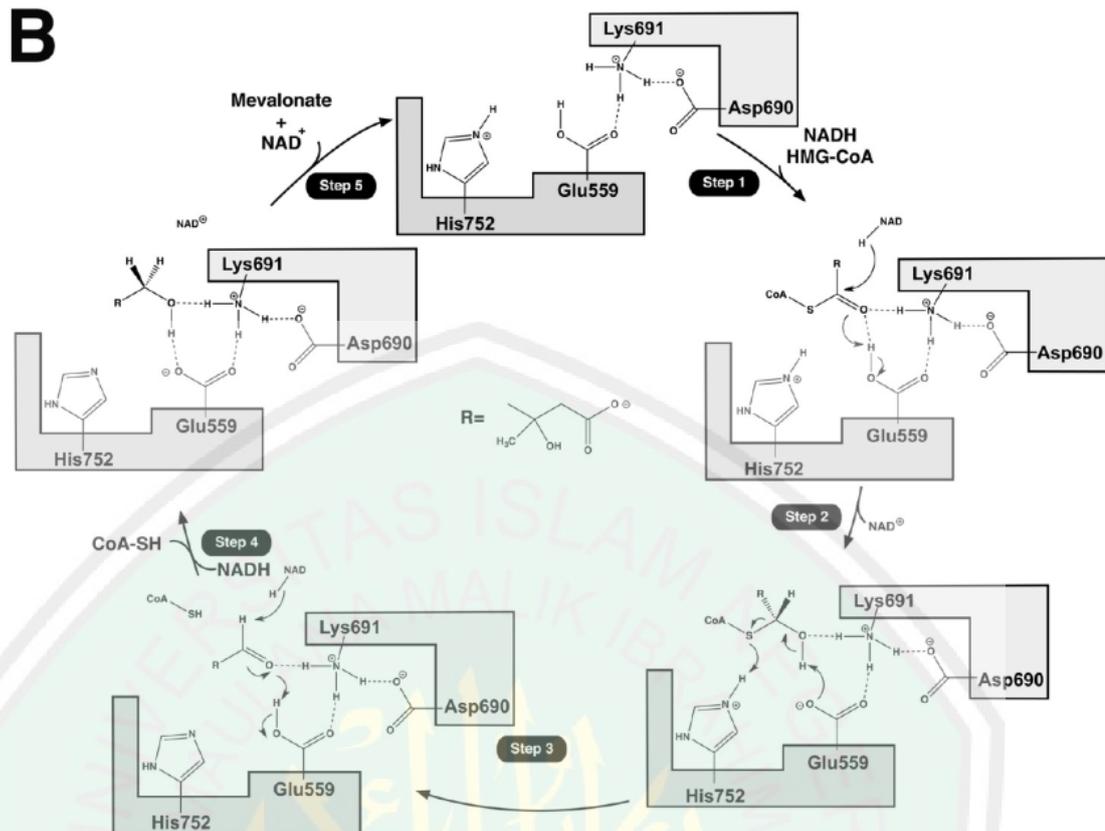
elektrofil yang lebih baik. Dua langkah terakhir melibatkan hidrolisis ikatan *acetylcysteine* yang menghasilkan *HMG CoA* bebas. Pada akhir langkah ini, *Cys129* menjadi berkurang dan *Glu95* kehilangan proton sehingga *active site* siap untuk siklus yang baru (Cerqueira, 2016).

2.4.3. HMG KoA Reduktase



Gambar 2.7. Struktur HMG CoA Reduktase (Cerqueira, 2016)

HMG CoA reductase merupakan enzim yang dapat mengendalikan kecepatan biosintesis kolesterol. Pada struktur *HMG CoA reductase* terdapat 4 asam amino sebagai katalitik utama (*glutamate, aspartate, lisin, dan histidine*) (Cerqueira, 2016).



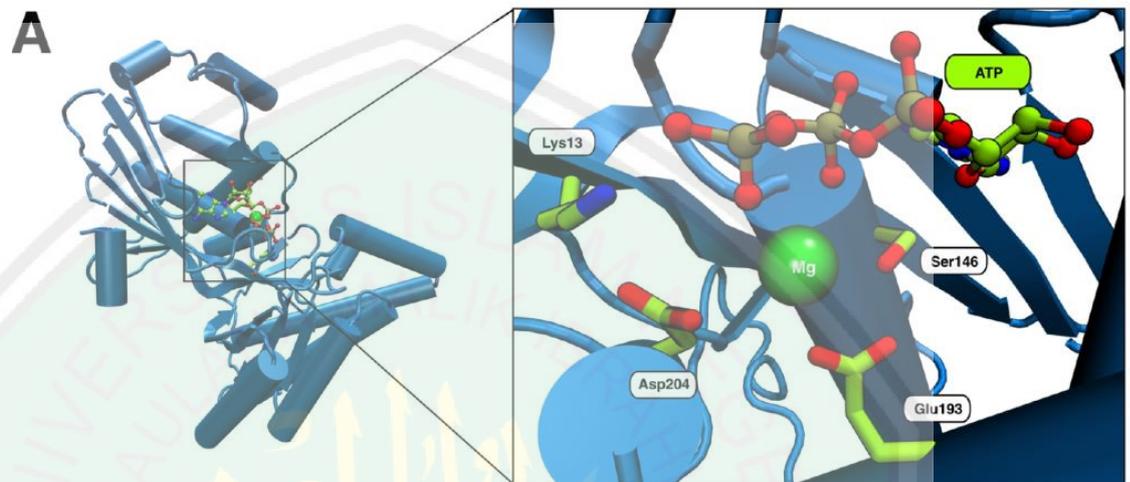
Gambar 2.8. Mekanisme Katalitik Enzim
(Cerqueira, 2016)

Pada mekanisme katalitik pada enzim *HMG CoA reductase* dibagi menjadi 3 tahap. Tahap pertama *HMG CoA* dan *NADPH* mengikat sisi aktif pada *HMG CoA reductase* sehingga gugus thioester pada *HMG CoA reductase* lepas dan senyawa yang dihasilkan kemudian distabilkan oleh *Glu559* dan *Lys691* yang mengalami protonisasi. Hasil akhir pada tahap pertama ini adalah *Hemithioacetal Mevaldyl CoA* dan kofaktor NAD^+ terlepas dari sisi aktif. Kemudian *Glu559* membantu dekomposisi *Hemithioacetal* yang dikatalisis oleh basa dan menghasilkan *Mevaldehyde* dan *Anion Thiolate CoA* yang akan mengalami protonisasi oleh *His752*. Selanjutnya *Mevaldehyde* direduksi oleh molekul *NADPH* kedua dan distabilkan oleh *Glu559* dan *Lys691* dan

menghasilkan produk *Mevalonate*, *Koenzim A* dan NAD^+ dilepaskan (Cerqueira, 2016).

2.4.4. Enzim yang bergantung pada ATP

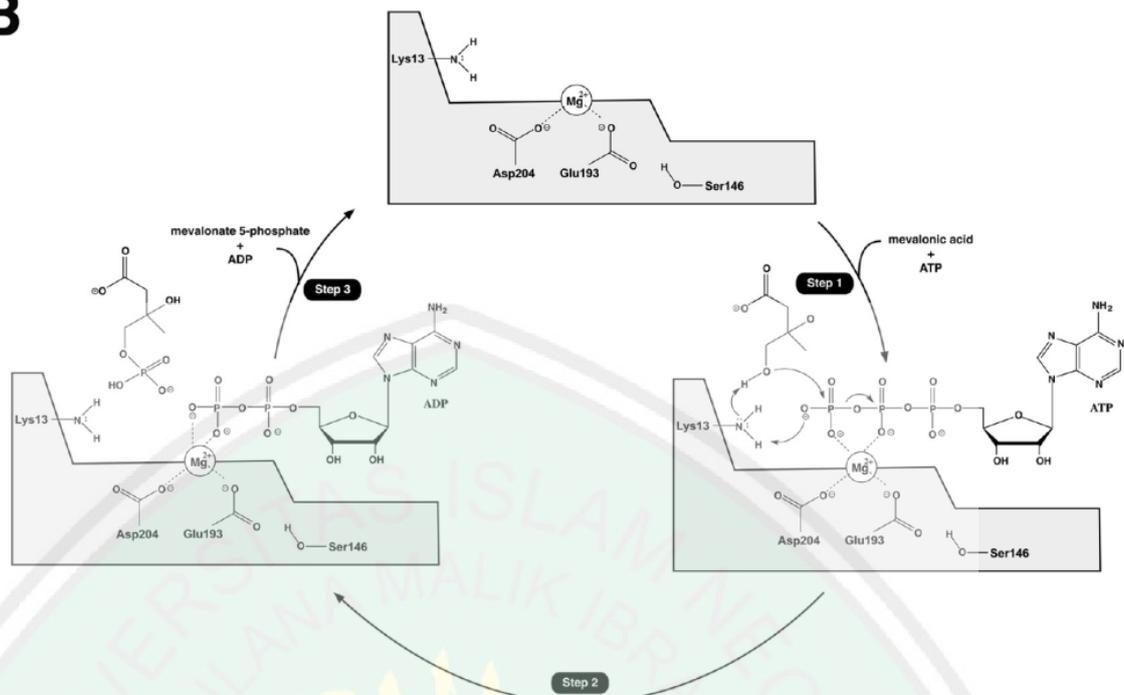
2.4.4.1. Mevalonate Kinase



Gambar 2.9. Struktur Mevalonate Kinase (Cerqueira, 2016)

Mevalonate kinase adalah enzim yang menjadi kunci awal dalam sintesis isoprenoid dan sterol. *Asp204* digunakan sebagai basa katalitik yang mengabstraksi proton dari C5 OH gugus asam *mevalonate*. *Ser146* dan *Asp204* berfungsi dalam pengikatan *Mg-ATP*. *Lys13* berfungsi dalam pengikatan ATP dan membantu proses katalisis (Cerqueira, 2016).

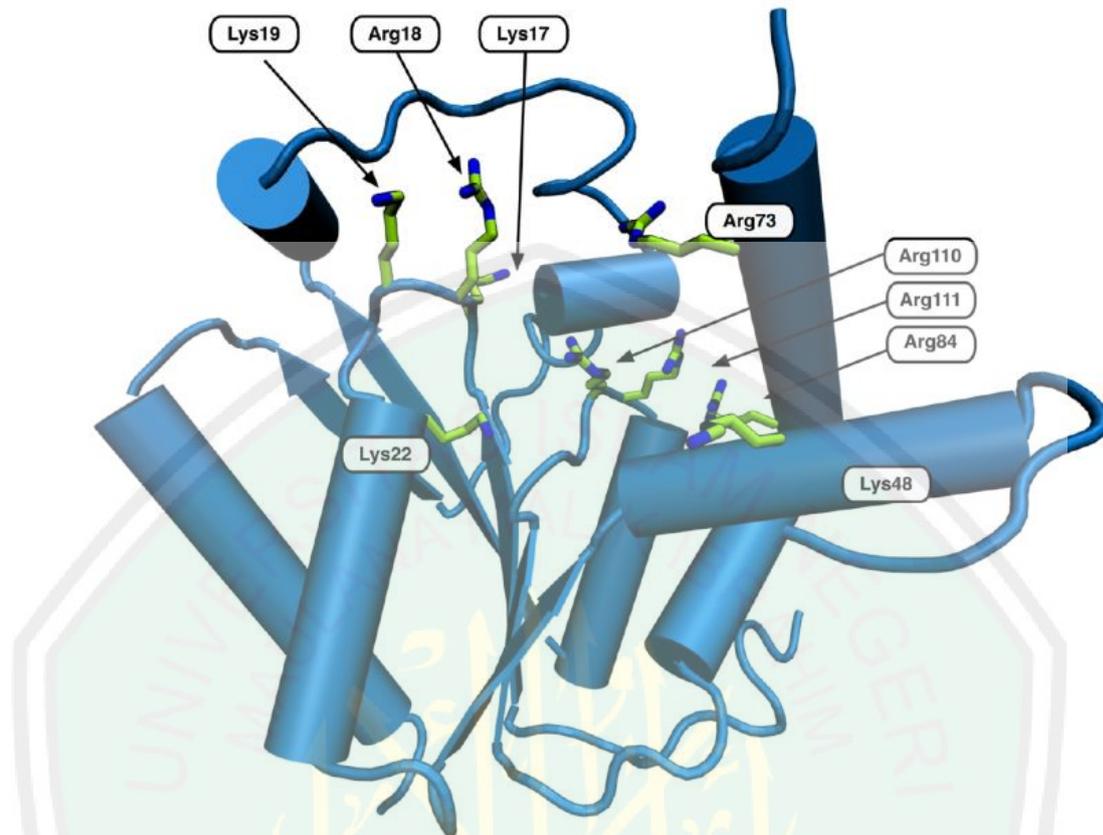
B



Gambar 2.10. Mekanisme Mevalonate Kinase
(Cerqueira, 2016)

Mekanisme enzim mevalonate kinase diawali dengan ikatan nukleofilik dari 5'-OH mevalonate pada γ -fosforus ATP. Pada saat yang sama proton ditransfer dari mevalonate ke Lys13 dan selain dari Lys13 ke kelompok fosfat. Lys13 atau Asp204 mengabstraksi proton dari 5'-OH dari mevalonate sehingga membantu ikatan nukleofilik dari mevalonate. Mg²⁺ dikoordinasikan oleh Glu193 dan Asp204 yang distabilkan oleh Ser146 untuk bertanggung jawab dalam aktivasi γ -fosfat (Cerqueira, 2016).

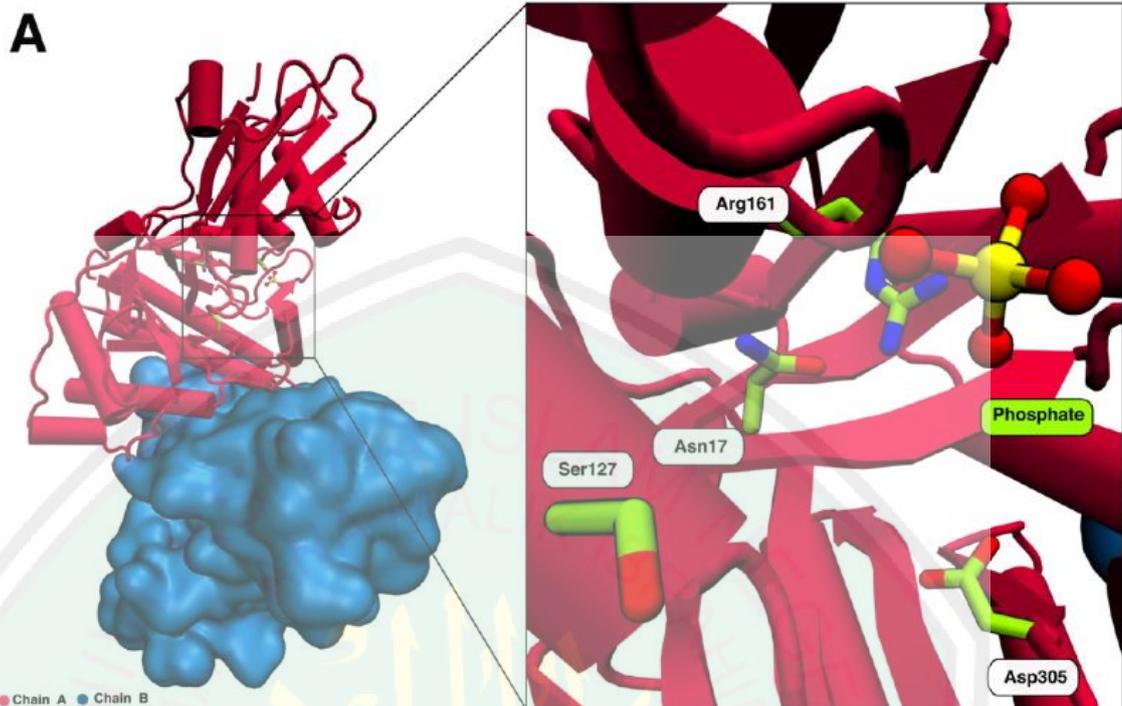
2.4.4.2. Phosphomevalonate Kinase



Gambar 2.11. Struktur Phosphomevalonate Kinase (Cerqueira, 2016)

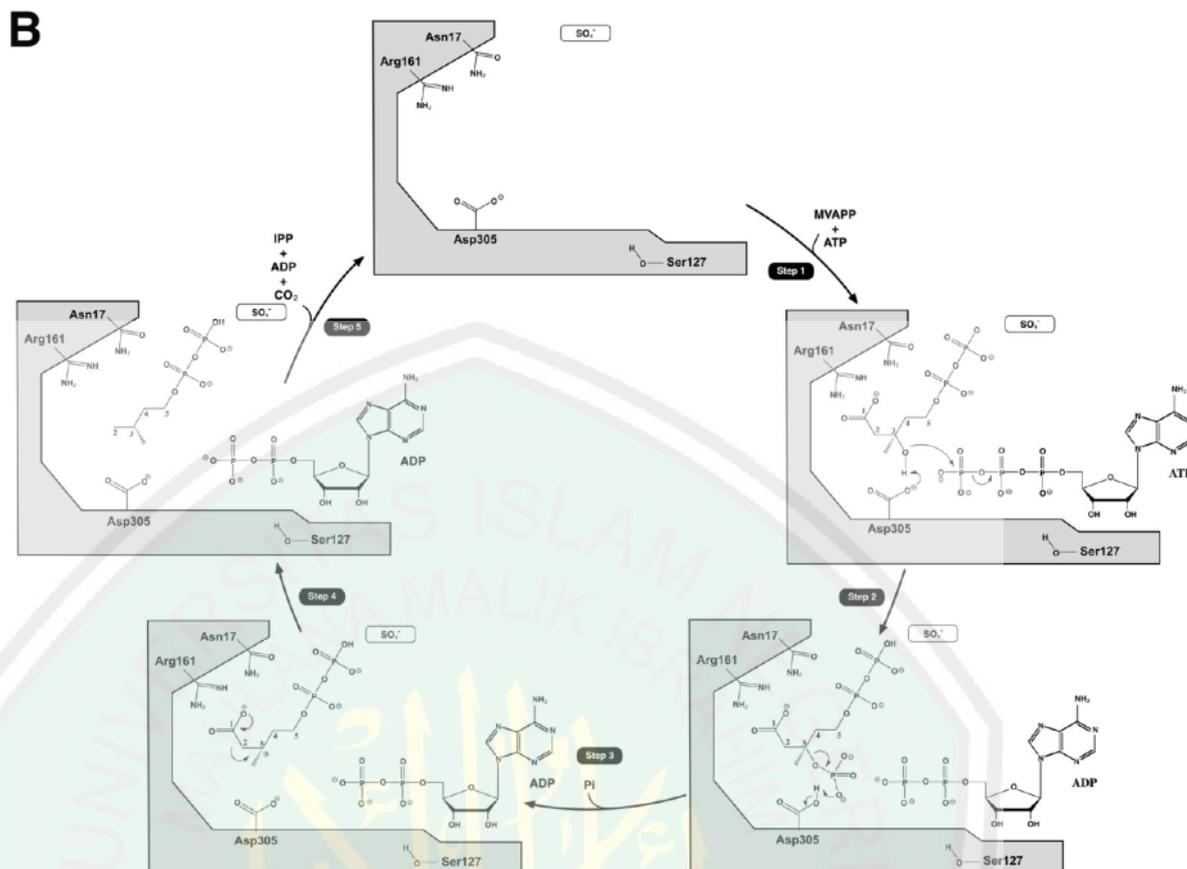
Phosphomevalonate Kinase berfungsi untuk mengkatalisis transfer kelompok γ -fosforil kedua dari ATP menjadi *Mevalonate 5 Phosphate* (MVAPP) yang menghasilkan pembentukan ADP dan *Mevalonate 5 Phosphate*. Terdapat struktur berongga yang bermuatan positif pada permukaan protein termasuk asam amino *Lys48*, *Arg84*, *Arg73*, *Arg110*, *Arg111*, dan *Lys73* dan 4 asam amino tambahan yaitu *Lys71*, *Arg18*, *Lys19*, dan *Lys22* (Cerqueira, 2016).

2.4.4.3. Diphosphomevalonate Decarboxylase



Gambar 2.12. Struktur Diphosphomevalonate Decarboxylase (Cerqueira, 2016)

Struktur *Diphosphomevalonate Decarboxylase* didapatkan ikatan PO₄ dan SO₄ yang terikat erat dan penting untuk proses katalisis. Terdapat 4 asam amino yang berperan dalam proses katalisis yaitu Asp17, Ser127, Arg161, dan Asp305. Asp17 dan Arg161 merupakan bagian dari *binding site fosforil acceptor*. Asp305 dan Ser127 berperan dalam katalisis basa pada sisi aktif (Cerqueira, 2016).

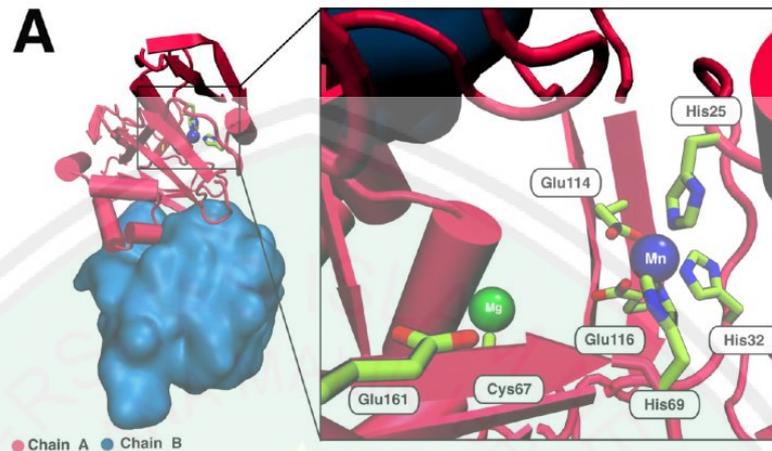


Gambar 2.13. Mekanisme Diphosphomevalonate Decarboxylase (Cerqueira, 2016)

Setelah substrat MVAPP berikatan pada sisi aktif, terminal *phosphate* terletak did dekat anion sulfat / fosfat. Selanjutnya Grup C3 hidroksil dari MVAPP berdiri pada penjarangan dengan *Asp305* katalitik dan kelompok γ -*phosphoryl* ATP berorientasi untuk membantu transfer γ -*phosphoryl* menuju MVAPP dengan bantuan *Ser127*. *Asp305* mendeptonisasi C3 hidroksil MVAPP untuk membantu ikatan terhadap γ -*phosphoryl* ATP. Reaksi ini memicu pelepasan ADP dan menghasilkan *3-phosphoMVAPP intermediate*. Berikutnya terjadi pemisahan fosfat sehingga menghasilkan *carbocation intermediate* pada C3. Karbon yang bermuatan positif pada posisi 3 menciptakan *electron sink* yang mempercepat proses dekarboksilasi dengan

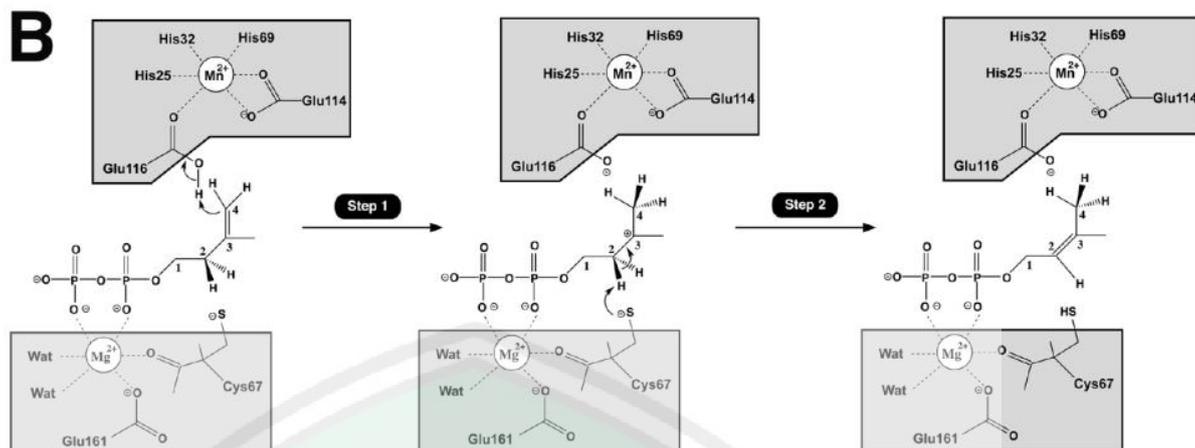
bantuan *Arg161*. Pada akhir reaksi karbon dioksida dihasilkan dan pembentukan IPP (Cerqueira, 2016).

2.4.5. Isopentenyl Diphosphate δ -Isomerase



Gambar 2.14. Struktur Isopentenyl diphosphate δ -Isomerase (Cerqueira, 2016)

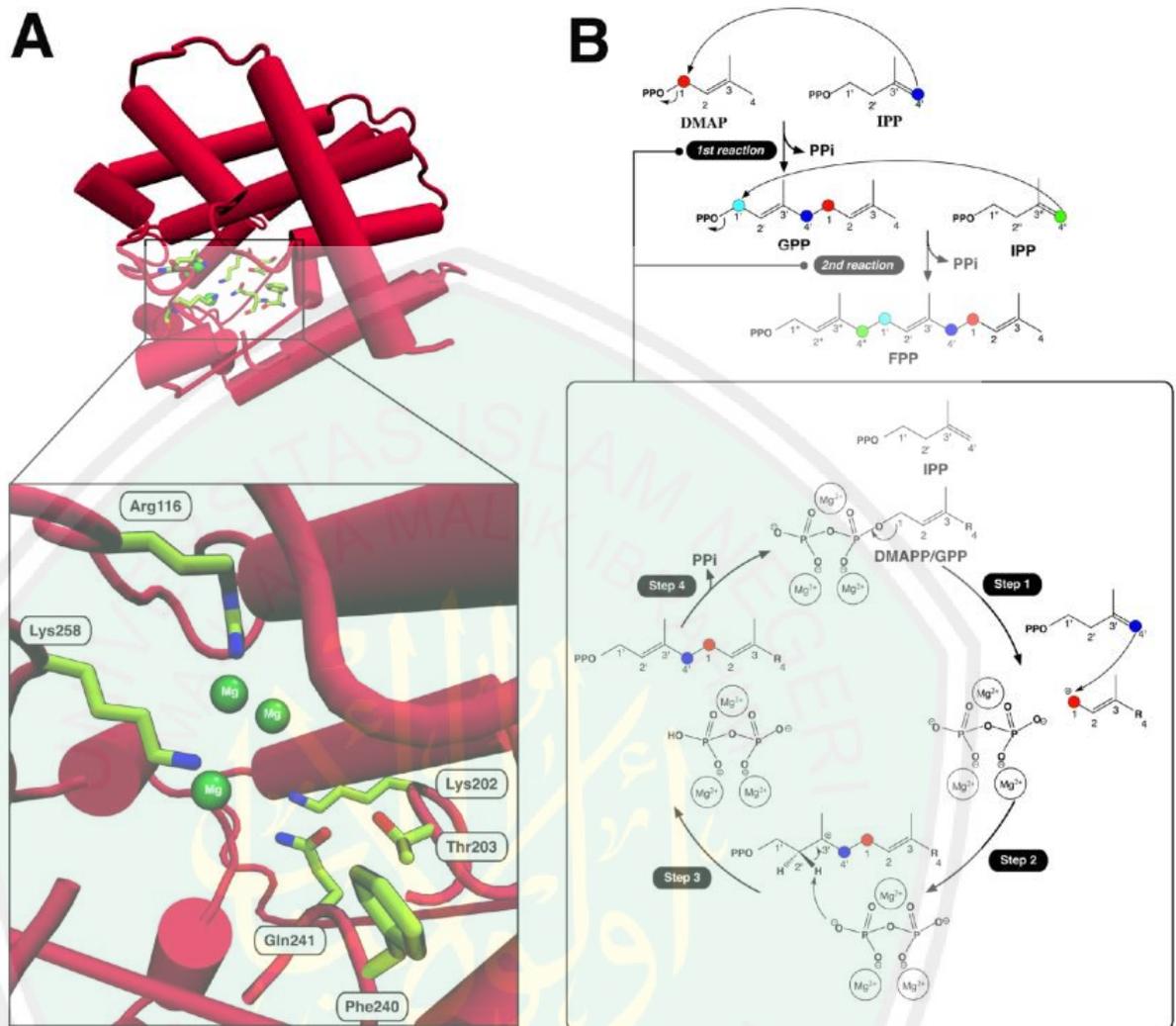
Struktur *Isopentenyl diphosphate δ -Isomerase* (IPP) adalah monomer dengan α -heliks dan β -sheet. Sisi aktif IPP isomerase terletak didalam enzim dan terdiri dari asam *glutamate* (*Glu116*) dan *Cystein* (*Cys67*) yang berinteraksi dengan sisi berlawanan substrat IPP. Enzim ini memiliki 2 sisi aktif yaitu pada sisi pertama mengandung Mn^{2+} yang dikoordinasikan oleh 3 Histidin dan 2 glutamat sedangkan sisi kedua mengandung Mg^{2+} yang dikoordinasikan oleh 2 *phyrophosphate oxygens*, grup karbonil dari *Ala67*, *Carboxylate oxygen* dari *Glu87*, dan 2 molekul air (Cerqueira, 2016).



Gambar 2.15. Mekanisme Isopentenyl diphosphate δ -Isomerase (Cerqueira, 2016)

Mekanisme enzim *Isopentenyl diphosphate δ -Isomerase* diawali dengan *Glu116* yang memprotonasi ikatan rangkap C3-C4 sehingga membentuk *carbocation*. Kemudian *Thiolate* dari *Cys67* menghilangkan proton dari C2 sehingga mengubah isomerisasi IPP menjadi *dimethylallyl diphosphate* (DMAPP). Selama proses ini berlangsung Mg^{2+} dan Mn^{2+} memiliki peran aktif dalam katalisis. Mg^{2+} berfungsi untuk stabilisasi gugus fosfat selama proses katalitik. Mn^{2+} juga terlibat dalam katalisis (Cerqueira, 2016).

2.4.6. Farnesyl Diphosphate Synthase



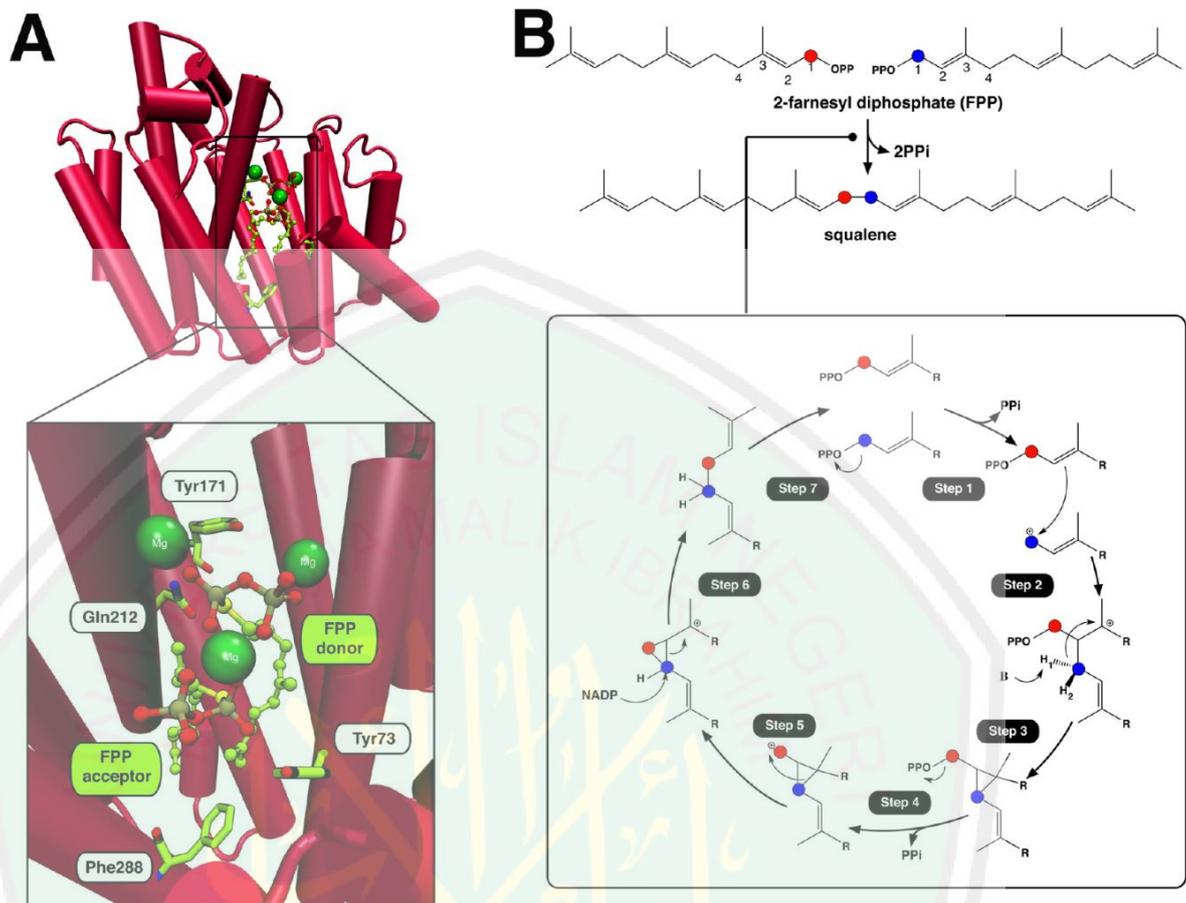
Gambar 2.16. Struktur dan Mekanisme Farnesyl Diphosphate Synthase (Cerqueira, 2016)

Farnesyl Diphosphate Synthase adalah senyawa yang berada diantara mevalonate dan *non mevalonate pathway* yang berfungsi untuk biosintesis terpenoid dan sterol. Sisi aktif enzim terletak pada bagian bawah dan terdiri dari 2 motif yang kaya *aspartate*. Motif yang pertama terdiri dari *Asp117*, *Asp118*, *Ile119*, *Met120* dan *Asp121* sedangkan motif kedua terdiri dari *Asp227*, *Asp258*, *Tyr259*, *Leu260*, dan *Asp261*. Asam amino dalam kedua motif kecuali *Asp261* penting untuk katalisis sedangkan asam amino yang lain dari motif kedua sangat penting untuk mengikat substrat. Sisi aktif juga

menampung tiga kation magnesium yang khelasi dengan substrat yang diperlukan untuk aktivitas enzim (Cerqueira, 2016).

Mekanisme enzim *Farnesyl Diphosphate Synthase* dimulai dari kondensasi oleh pembelahan heterolitik ikatan karbon oksigen dari *allylic pyrophosphate* yang menghasilkan *cationic intermediate* serta zat-zat yang membentuk ikatan C1-C4 diantara 2 substrat dan putusya ikatan C1-oxygen secara simultan melalui *transition state* (TS). Selama reaksi, ikatan antara C1 dan oksigen pada difosfat (DMAPP atau GPP) dibelah untuk menghasilkan *allylic cation* yang distabilkan dan kemudian mengalkilasi ikatan rangkap dalam IPP untuk menghasilkan *tertiary carbocation*. Rantai utama *carbonyl oxygen* dari *Lys202* dan rantai samping oksigen dari *Thr203* dan *Gln241* penting untuk menstabilkan *allylic cation* pada *transition state*. Langkah berikutnya adalah deprotonisasi dari C2 unit IPP untuk menghasilkan ikatan *E-double* baru diantara C2 dan C3. *Pyrophosphat oxygen* yang tidak berikatan dengan logam adalah basa katalitik yang mendeponisasi *condendes intermediate* untuk menghasilkan produk reaksi *C5-extended isoprenoid* dan *Arg116* dan *Lys258* penting untuk reaksi tersebut. Selanjutnya *Diphosphate allylic* baru dihasilkan. Peran kation magnesium pada sisi aktif digunakan sebagai stabilisasi gugus pirofosfat dan sebagai peningkat laju reaksi pada saat yang sama (Cerqueira, 2016).

2.4.7. Squalene Synthase (SQS)



Gambar 2.17. Struktur dan Mekanisme Squalene Synthase (Cerqueira, 2016)

Squalene synthase berfungsi untuk mengkatalisis reaksi pertama cabang jalur metabolisme isoprenoid dalam biosintesis kolesterol. Terdapat 4 asam amino yang berperan dalam mekanisme *squalene synthase* yaitu *Phe288*, *Tyr171*, *Tyr73*, dan *Gln212*. *Phe288* yang berfungsi untuk mencegah enzim mengkatalisis dimana *cyclopropyl intermediate* disusun ulang untuk memproduksi squalene. Ketika *Tyr171* kehilangan proton ke gugus pirofosfat maka *Tyr171* menjadi lebih *negative* yang nantinya akan menstabilkan *carbocation intermediate* yang dihasilkan selama reaksi. *Tyr73* dan *Gln212* berperan dalam katalisis. Selain itu, 3 ion magnesium juga penting untuk

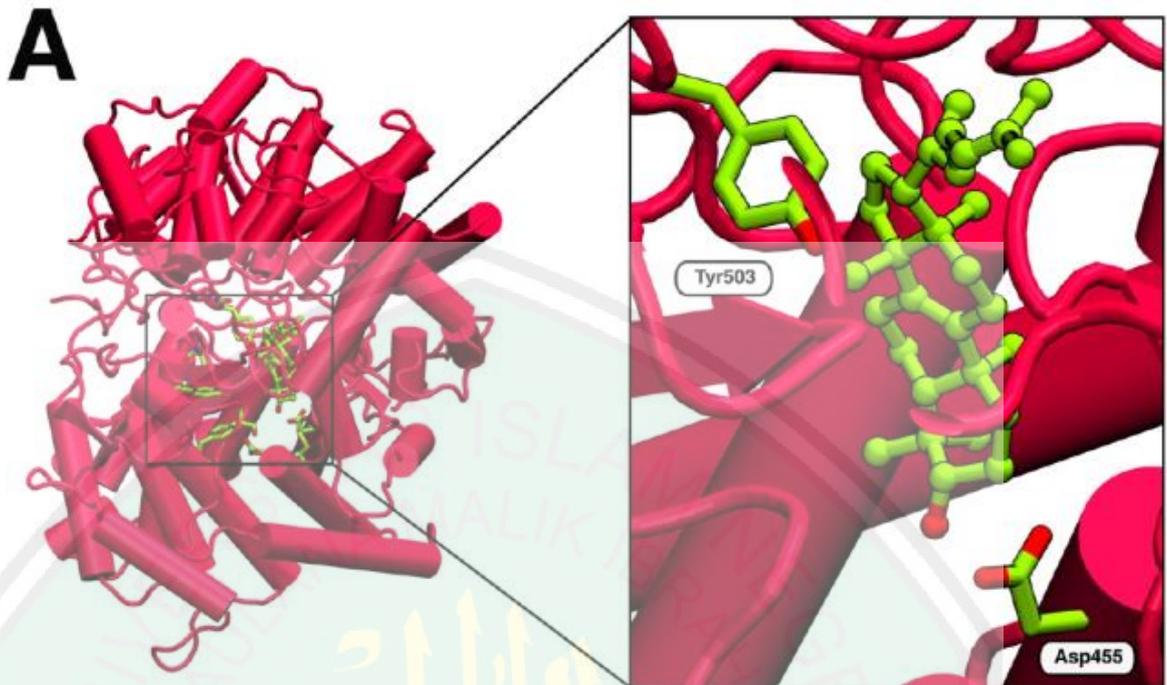
katalisis serta berperan dalam stabilisasi dan orientasi 2 molekul FPP pada sisi aktif SQS (Cerqueira, 2016).

Mekanisme enzim Squalene synthase berlangsung dalam 2 langkah yang berbeda yang keduanya melibatkan *carbocationic reaction intermediate*. Pada reaksi yang pertama, 2 molekul identic FPP mengikat didaerah yang berbeda dari sisi aktif SQS. Kelompok *pyrophosphate* dari salah satu FPP (donor FPP) kemudian dipisah dan menghasilkan *allylic carbocation intermediate* bersamaan dengan pelepasan *pyrophosphate*. *Carbocation* segera berikatan dengan ikatan rangkap C-2,3 dari FPP akseptor dalam reaksi 1', 2,3-*prenyltransferase* yang disertai hilangnya proton. Produk dari kondensasi ini adalah *presqualene pyrophosphate* (PSPP) yang merupakan *cyclopropylcarbinyll pyrophosphate intermediate* stabil yang tetap berhubungan dengan SQS untuk reaksi yang kedua. Pada reaksi yang kedua PSPP kehilangan gugus *pyrophosphate* dan *carbocation cyclopropylcarbinyll* yang dihasilkan mengalami pembukaan cincin dan reduksi oleh NADPH (melalui *hydride transfer*) ke produk linier. SQS kemudian melepaskan squalene ke dalam membrane reticulum endoplasma (Cerqueira, 2016).

2.4.8. Squalene Monooxygenase

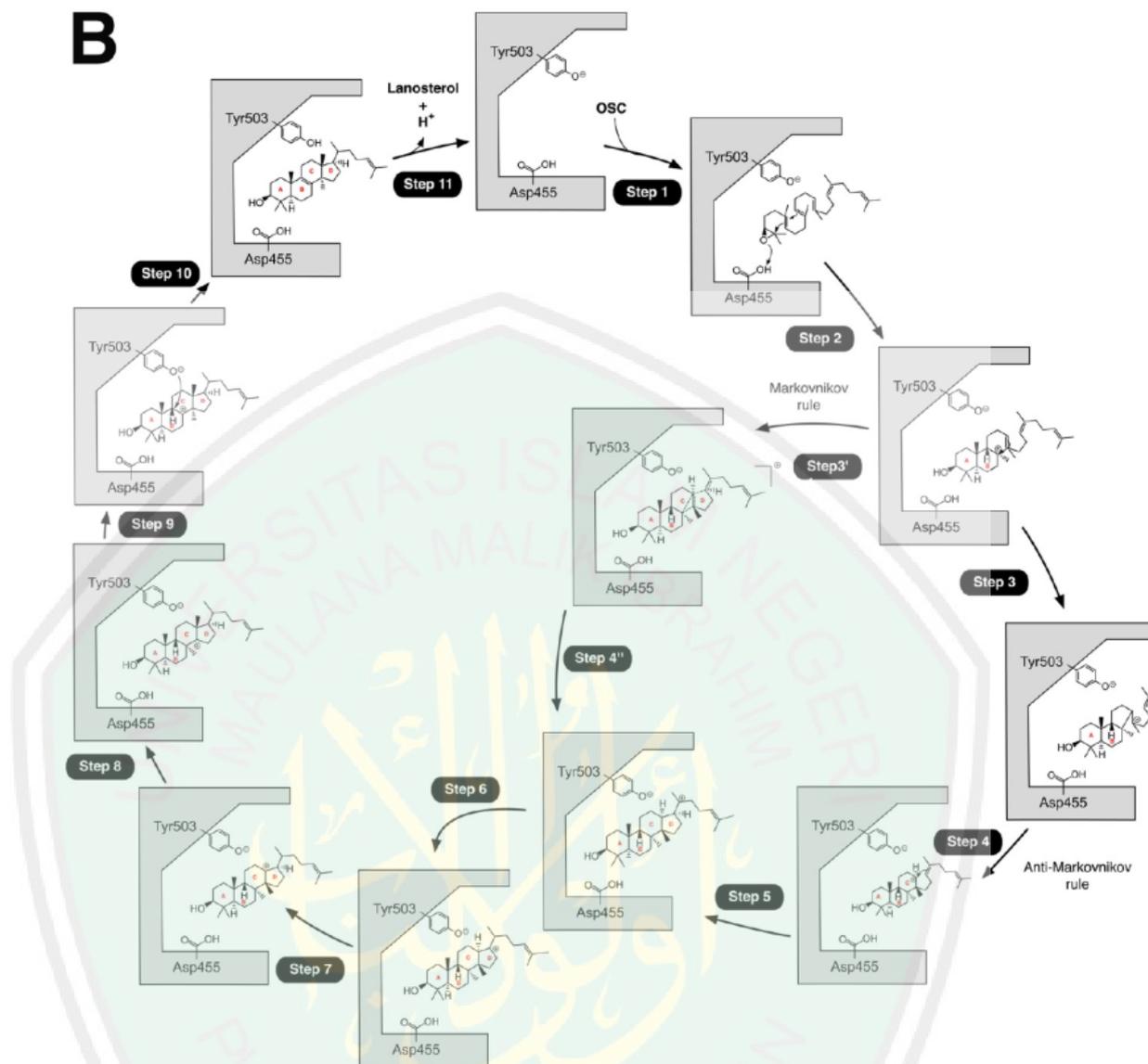
Squalene monooxygenase juga dikenal sebagai *squalene epoxidase* yang mengkatalisis langkah oksigenasi pertama dari sintesis kolesterol. Reaksi ini membutuhkan NADPH dan oksigen molekuler untuk mengoksidasi squalene menjadi 2,3-*oxidosqualene* (squalene epoxide) (Cerqueira, 2016).

2.4.9. 2,3-Oxidosqualene Cyclase-Lanosterol Synthase



Gambar 2.18. Struktur Oxydosqualene
(Cerqueira, 2016)

Oxydosqualene terdiri dari dua *domain α -helix* (domain 1 dan domain 2) yang dihubungkan oleh tiga struktur *β -sheet* yang lebih kecil. Sisi aktif terletak di tengah diantara domain 1 dan 2. Domain 2 termasuk wilayah yang masuk ke dalam membran dan membentuk terowongan yang memungkinkan substrat untuk memasuki enzim dan mencapai sisi aktif (Cerqueira, 2016).

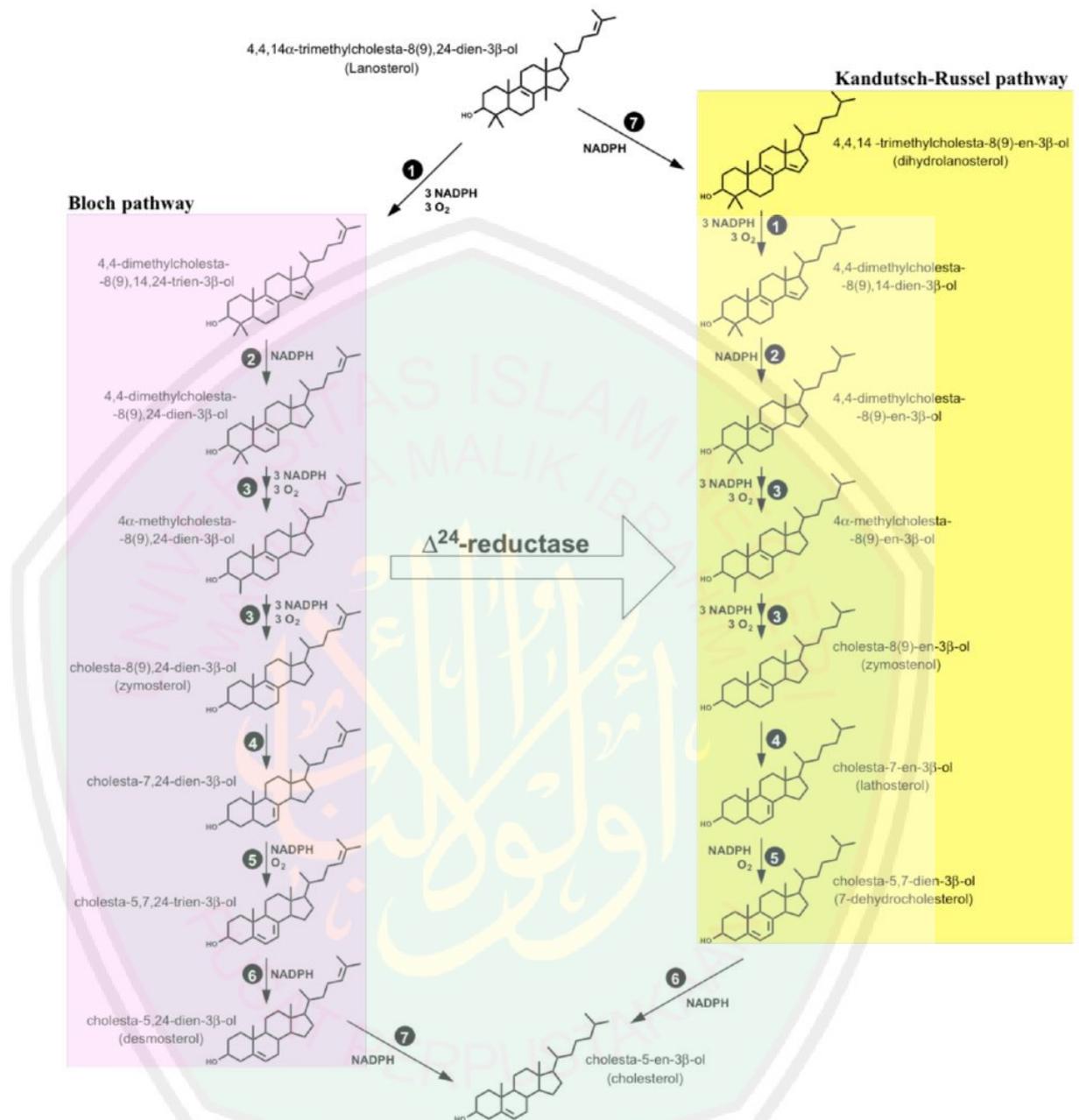


Gambar 2.19. Mekanisme *Oxydosqualene* (Cerqueira, 2016)

Mekanisme *Oxydosqualene* diawali oleh Asp455 yang memproton epoksida dari substrat. Karakter asam dari asam amino ini ditingkatkan oleh Cys465 dan Cys533 yang berinteraksi dengan 2 ikatan *hydrogen*. Tahap kedua dari mekanisme melibatkan pembentukan secara berurutan dari 4 cincin A-D. pembentukan cincin A dan B bersamaan dengan protonasi epoksida dalam proses substitusi mirip Substitusi Nukleofilik (SN2). Pembentukan cincin C dan D melibatkan *carbocation intermediates* terpisah pembentukan cincin C

melibatkan *cyclopentylcarbinyl carbocation* intermediate yang kemudian mengalami ekspansi cincin untuk membentuk *six membered C-ring*. Penutupan cincin D bersamaan dengan pembentukan cincin C. Ikatan rangkap antara C18 dan C19 dari squalene terlibat dalam ekspansi cincin *siklopentilkarbinilcikloheksil* yang berarti bahwa perluasan cincin C dan pembentukan cincin D. Tahap ini menghindari pembentukan *cyclohexyl carbocation intermediate* yang stabil. Pembentukan cincin C dan D dikendalikan oleh gaya intramolekul (kation stabilisasi dan ikatan hydrogen) yang dikenakan oleh beberapa asam amino pada sisi aktif ke substrat dan terletak di sepanjang sisi aktif. *Tyr704*, *Tyr707*, *Tyr587*, dan *His234* memiliki peran penting dalam mekanisme ini. Setelah pembentukan cincin D tercapai, *cation intermediate* dihasilkan yang mengalami pergeseran 1,2-metil dan hidrida. Langkah terakhir dari siklus katalitik melibatkan abstraksi proton yang dikatalisis oleh *Tyr503* sehingga menghasilkan lanosterol dan enzim siap untuk pergantian yang baru (Cerqueira, 2016).

2.4.10. Lanosterol ke Kolesterol



Gambar 2.20. Enzim terlibat dalam katalisis kolesterol dari lanosterol. (Cerqueira, 2016)

Konversi lanosterol menjadi kolesterol adalah jalur yang kompleks dan melibatkan beberapa enzim. Setelah squalene diubah menjadi lanosterol, molekul ini dapat mengikuti 2 rute yang berbeda tetapi keduanya berakhir sama yaitu molekul kolesterol. 2 rute tersebut adalah *block pathway* dan *kandutsch*

russel pathway. Perbedaan dari kedua rute adalah *block pathway* menggunakan sterol tak jenuh $\Delta 24$ sementara pada *Kandutsch russel* memiliki *side chain* yang jenuh. Untuk diubah menjadi molekul kolesterol, lanosterol akan melalui serangkaian reaksi enzimatik. Pertama C14 mengalami proses *demetilasi* 2 langkah yang dikatalisis oleh enzim *C14 α -demethylase* dan *$\Delta 14$ -reductase*. Kemudian diikuti oleh *demetilasi* di C4 dan dimediasi oleh *C4-demethylase*. Langkah selanjutnya adalah isomerisasi ikatan rangkap pada $\Delta 8$ hingga $\Delta 7$. Selanjutnya, desaturase terjadi antara C5-C6 (dikatalisis oleh *$\Delta 5$ -desaturase*) yang diikuti oleh pengurangan 2 ikatan rangkap yang pertama pada $\Delta 7$ dan yang kedua di $\Delta 24$. Enzim $\Delta 24$ -reduktase dapat mengubah senyawa pada *Block pathways* menjadi padanan tak jenuh dan dikonversi sehingga bergeser ke *Kandutsch-Russell Pathway* tetapi setelah rute ini dipilih maka tidak dapat kembali ke rute sebelumnya (Cerqueira, 2016).

2.5. Metode *In Silico*

2.5.1. Definisi *In Silico*

Studi *In Silico* merupakan suatu teknik eksperimental dalam desain senyawa obat yang dilakukan dengan komputasi. Metode *In silico* berguna dalam penemuan obat melalui *Structure Based Drug Design* (SBDD). Dalam SBDD, dimulai dengan mengetahui struktur target molekuler contohnya target molekuler yang biasa disebut reseptor, dan pendekatan secara *in silico* seringkali digunakan dalam mengidentifikasi ligan yang berpotensi terhadap struktur target molekuler tersebut (Ferreira, et al., 2015).

2.5.2. Tujuan *In Silico*

Tujuan utama dari desain obat dengan bantuan komputer adalah untuk membawa bahan kimia terbaik ke pengujian eksperimental dengan mengurangi biaya dan kesalahan pada tahap akhir. *Structure Based Drug Design* (SBDD) meliputi: (Vu, et al., 2015)

- a. Metode berbasis komputer untuk membuat penemuan dan proses pengembangan obat yang lebih efisien.
- b. Membangun *database* informasi kimia dan biologi tentang ligan dan target / protein untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan obat baru.
- c. Merancang *In Silico* untuk menghitung kemiripan obat atau sifat farmakokinetik untuk senyawa kimia sebelum skrining untuk memungkinkan deteksi dini senyawa yang lebih mungkin gagal dalam tahap klinis dan selanjutnya untuk meningkatkan deteksi senyawa yang menjanjikan.

2.5.3. *Molecular Docking*

Molecular Docking adalah metode yang berfungsi untuk mengetahui secara molekuler konformasi ligan pada *binding site* dengan tepat pada tingkat akurasi yang tinggi. Merupakan metode yang penting dalam penemuan obat. Algoritma *Molecular Docking* berfungsi untuk memprediksi energi pada suatu ikatan secara kuantitatif dan menyajikan data tingkatan afinitas ikatan antara ligan dan reseptor (Ferreira, et al., 2015).

2.5.4. Perangkat lunak

2.5.4.1. Lipinski *Rule of five*

Lipinski *Rule of five* adalah *software* yang digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa kimia atau suatu obat ketika dilakukan pemberian secara oral pada manusia. Reseptor target pada penelitian terdapat didalam sel sehingga ligan yang akan digunakan harus memiliki kemampuan untuk menembus sel sehingga ligan dapat berikatan dengan reseptor targetnya. *Software* ini dapat digunakan untuk menentukan kemampuan senyawa dalam berikatan dengan reseptor targetnya. (Arwansyah, 2014). *Rule of five* menentukan suatu senyawa memiliki sifat kimia yang dapat disediakan dalam bentuk oral. Terdapat 4 kriteria pada *Rule of five* untuk menentukan senyawa tersebut dapat digunakan secara oral yaitu jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, berat molekul <500, dan koefisien partisi H₂O (logP) <5. Jika senyawa tersebut tidak memenuhi 4 kriteria *Rule of five* maka tidak aktif secara oral (Bener et al., 2016).

2.5.4.2. Pymol

Pymol merupakan *software* yang digunakan untuk visualisasi senyawa kimia dalam bentuk 3D yang memiliki tampilan berwarna dari suatu mikromolekul ataupun makromolekul dengan gambar yang bagus. *Software* ini dapat memvisualisasikan protein, asam nukleat, molekul kecil, dan kerapatan elektron. Visualisasi penting untuk mengetahui struktur dari sebuah senyawa. Pymol juga dapat digunakan untuk mengubah molekul (Yuan et al, 2017).

2.5.4.3. *Autodock Vina*

Autodock Vina adalah *software* yang digunakan untuk skrining virtual dan penambatan molekul. Kelebihan dari *software* ini adalah memiliki tingkat akurasi yang tinggi dan tingkat kinerja yang tinggi. (Sandeep et al., 2011). *Software* ini dapat mempercepat proses *docking* karena mampu melakukan penambatan lebih dari satu molekul dan meminimalkan ukurannya. Penambatan menggunakan *software* ini dapat menghasilkan *score docking* berdasarkan interaksi dari ligan dan reseptor (Troott and Olson, 2009).

2.5.4.4. *Discovery Studio Visualizer*

Discovery Studio Visualizer adalah *software* yang digunakan untuk melihat gambaran interaktif dari struktur dengan visualisasi molekul. *Software* ini dapat menghasilkan gambar dengan kualitas yang tinggi pada visualisasi struktur senyawa. *Discovery Studio Visualizer* dapat digunakan pada windows maupun linux (Accelrys Enterprise Platform, 2005).

2.5.4.5. *Open Babel*

Open Babel merupakan *software* yang digunakan untuk mengubah beberapa format file kimia. Beberapa utilitas pada *software* yang dapat digunakan seperti pencarian konformer dan penggambaran 2D, konversi *batch*, dan pencarian substruktur dan kesamaan. *Software* ini dapat diunduh secara gratis dari <http://openbabel.org> (O'Boyle et al., 2011).

2.5.4.6. *Autodock*

Autodock adalah *software* yang digunakan dalam penambatan molekul secara cepat dan efektif serta dapat memprediksi konformasi dari energi pada ikatan antara ligan dan reseptor. *Autodock* terbagi menjadi dua program yaitu

autodock dan *autodock grid*. *Autodock* melakukan pendeskripsian untuk pencarian konformasi karena *autodock* membutuhkan ruang pencarian dalam sistem koordinat dimana letak ligan akan berikatan. *Autodock* melakukan penambatan ligan dengan reseptor target yang telah dideskripsi oleh *autodock grid* (Morris et a., 2009).

2.5.4.7. PASS Online

Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) adalah *software* yang digunakan untuk memprediksi aktivitas biologi dari suatu senyawa (Jamkhande et al.,2014). PASS merupakan suatu analisis yang dilakukan berdasarkan pada *Structure Activity Relationship* (SAR) atau hubungan antara aktivitas suatu senyawa dengan struktur suatu senyawa tersebut (Pramely, 2012). PASS merupakan *software* yang berperan dalam memprediksi aktivitas senyawa sintetis yang akan diuji untuk menjadi obat. Pada penelitian ini PASS prediction digunakan untuk memprediksi kemungkinan aktivitas suatu senyawa dalam menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat biosintesis kolesterol.

PASS akan menunjukkan hasil yang menunjukkan aktivitas biologi pada suatu senyawa tersebut berkemungkinan aktif (PA: *Probable Activity*) dan tidak aktif (PI: *Probable Inactivity*). Jumlah PA dan PI $\neq 1$ dengan nilai pa dan pi beragam mulai dari 0,000 hingga 1,000. Interpretasi dari PASS adalah sebagai berikut: (Pramely, 2012)

1. Senyawa dengan PA > PI memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik
2. Senyawa dikatakan eksperimental tinggi apabila nilai PA > 0,7

3. Senyawa dikatakan eksperimental sedang apabila nilai PA diantara 0,5-0,7
4. Senyawa dikatakan eksperimental rendah apabila $PA < 0,5$

2.5.4.8. Pre-ADMET Online

Pre ADMET adalah *software* online yang digunakan untuk memprediksi macam-macam sifat dari struktur kimia yang dimiliki suatu senyawa. *Software* ini dapat digunakan untuk mencari informasi tentang kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) serta toksisitas dari suatu senyawa. Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) termasuk salah satu uji yang dianalisis dalam pre ADMET yang digunakan untuk memprediksi potensi suatu senyawa dapat terabsorpsi di usus. Uji ini digunakan dalam bidang farmakologi untuk mengoptimalkan kandidat obat maupun mendesain obat (Shin *et al.*, 2017).

2.5.5. Interaksi Ligan Reseptor

2.5.5.1. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen adalah ikatan yang terbentuk apabila terdapat dua atom yang saling memiliki sepasang electron secara bersamaan. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat. Karena ikatan yang kuat, pada suhu normal ikatan kovalen bersifat *irreversible* yang bisa dipecah oleh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat dengan reseptor dengan adanya ikatan kovalen menjadikan kompleks yang stabil dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan (Siswandono, 2016).

2.5.5.2. Ikatan Ionik

Ikatan ionic adalah ikatan yang terbentuk akibat daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang memiliki muatan berlawanan. Daya Tarik menarik dapat berkurang apabila jarak antara ion berlawanan semakin jauh (Siswandono, 2016).

2.5.5.3. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah daya tarik menarik antar molekul yang terjadi antara atom hidrogen yang berikatan dengan atom elektronegatif (F, O, dan N) dengan padangan elektron bebas dari atom elektronegatif lain (Siswandono, 2016).

2.5.5.4. Ikatan Van der Waal's

Ikatan Van der Waal's adalah daya tarik menarik antar molekul atom yang tidak memiliki muatan serta letak yang berdekatan. Ikatan Van der Waal's terbentuk karena sifat kepolaran molekul atom (Siswandono, 2016).

2.5.6. Sumber Informasi *Database*

2.5.6.1. PubChem

PubChem adalah situs *database* yang banyak menyimpan data mengenai molekul-molekul dalam format 3D yang bersumber dari peneliti biologi molekuler dari seluruh dunia (Fathiyah, 2015). Situs PubChem digunakan untuk memperoleh struktur kimia dari suatu senyawa yang akan digunakan dalam penelitian ini sebagai ligan.

2.5.6.2. *Protein Data Bank*

Protein Data Bank adalah *database* yang menyimpan lebih dari 32.000 struktur 3D dari makromolekul biologis termasuk asam nukleat dan protein.

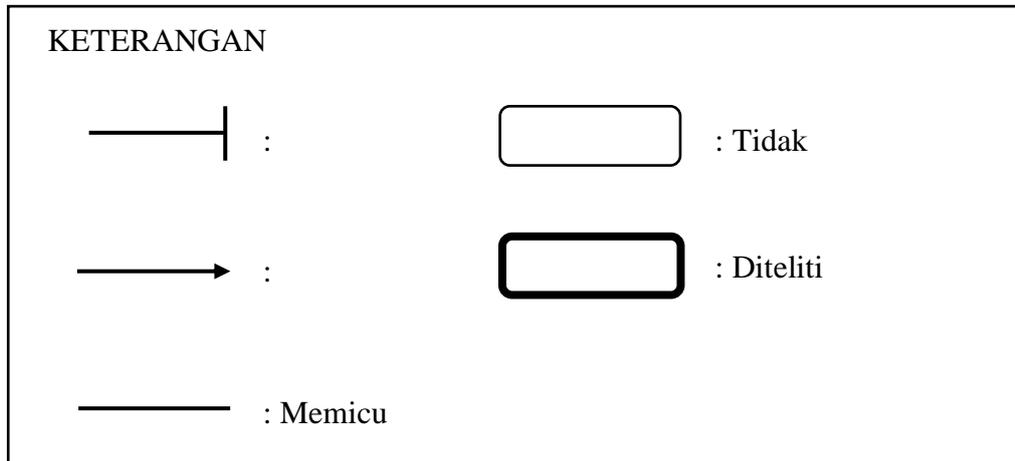
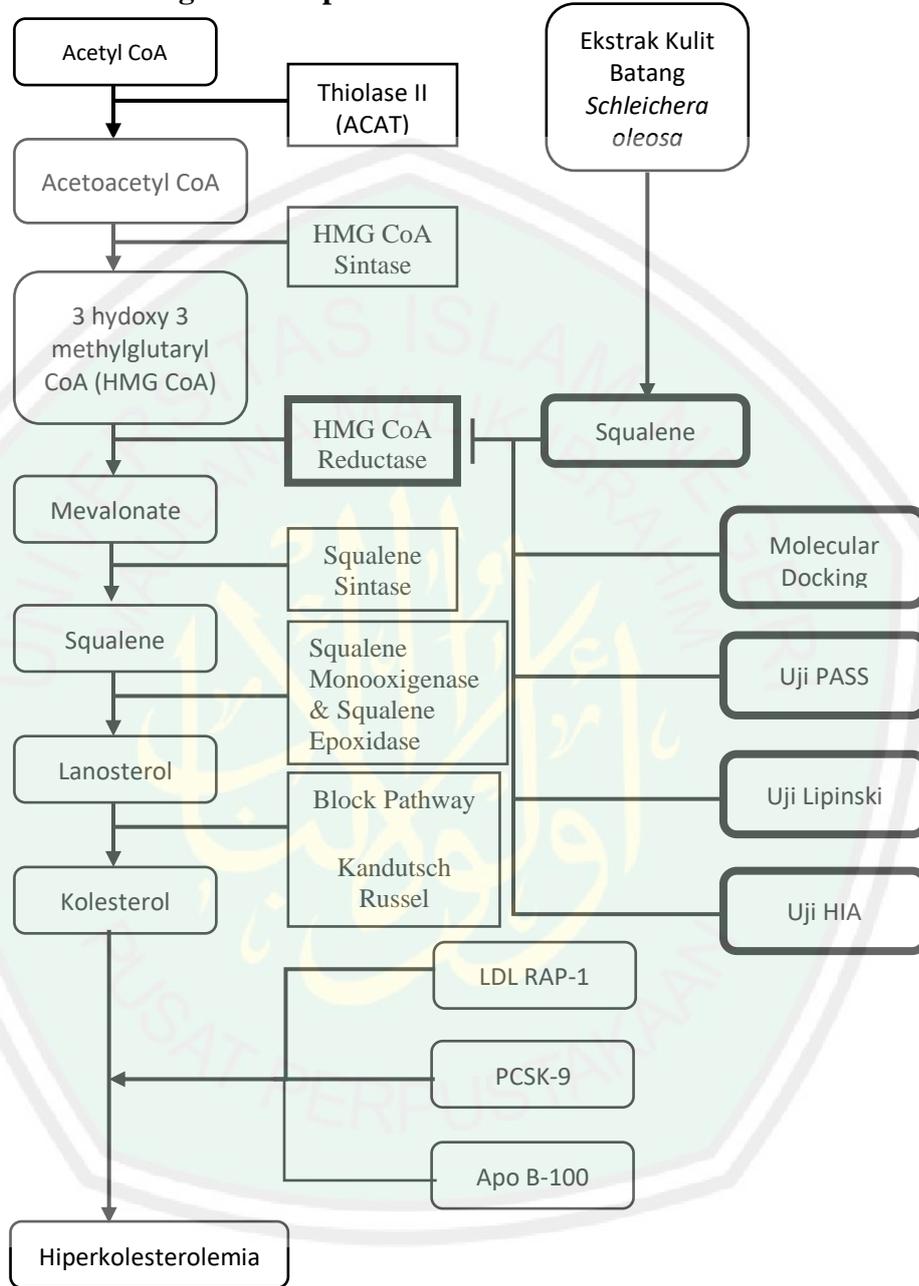
Molekul-molekul tersebut adalah molekul yang dijumpai pada semua tanaman, hewan, bakteri, dan manusia. Struktur pada situs *database* ini mulai dari protein yang kecil dan potongan-potongan DNA sampai molekul kompleks. *Database* ini dapat digunakan untuk menggunakan molekul protein sebagai reseptor pada *docking*. (RCSB, 2014).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Penjelasan Kerangka Konsep:

Pembentukan kolesterol dimulai dari *Acetyl Co A* yang membentuk *Acetoacetyl Co A* dengan bantuan enzim *Thiolase II (ACAT)*. Kemudian *Acetoacetyl CoA* membentuk *3 Hydroxy 3 Methylglutaryl CoA (HMG CoA)* dengan bantuan *HMG CoA Sintase*. *HMG CoA reductase* merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan mevalonat dari *3 hydroxy 3 methylglutaryl CoA (HMG CoA)*. Selanjutnya *mevalonate* membentuk squalene dengan bantuan enzim squalene sintase. Squalene membentuk lanosterol dengan dua enzim yang berperan yaitu *Squalene Monooxygenase* dan *Squalene Epoxidase*. Lanosterol diubah menjadi kolesterol melalui dua jalur yaitu *Block Pathway* dan *Kandutsch Russel Pathway*. Ketika terjadi mutasi genetic yaitu pada gen *Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1 (LDL RAP-1)*, *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK-9)*, dan *Apolipoprotein B 100 (Apo B-100)* maka akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kolesterol dan memicu hiperkolesterolemia.

Schleichera oleosa merupakan tanaman herbal yang memiliki berbagai macam manfaat. Menurut penelitian yang sudah dilakukan, ekstrak kulit batang *Schleichera oleosa* mengandung zat aktif berupa *squalene*. Senyawa *squalene* pada uji prediksi fisikokimia dapat dilihat berdasarkan jumlah *hydrogen bond acceptor (HBA)* <10, *hydrogen bond donor (HBD)* <5, berat molekul <500, dan koefisien partisi H₂O (logP) <5. *Squalene* memiliki kemampuan untuk menghambat *HMG-CoA Redutase* secara kompetitif sehingga tidak dapat berikatan dengan HMG CoA yang menyebabkan terhambatnya pembentukan mevalonate pada mekanisme biosintesis kolesterol. Senyawa *squalene*

memiliki kemungkinan untuk menurunkan kadar kolesterol sehingga berpotensi untuk menjadi kandidat obat anti kolesterol.

3.2 Hipotesis

Berdasarkan kerangka konsep diatas dapat dirumuskan hipotesis:

Senyawa *squalene* pada ekstrak kulit batang tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat berikatan dengan *HMG CoA reductase* sebagai ligan reseptor dalam menghambat pembentukan kolesterol secara *In Silico*.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain dari penelitian ini menggunakan jenis penelitian deskriptif eksploratif dimana penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana potensi kosambi (*Schleichera oleosa*) sebagai kandidat anti kolesterol secara *In Silico*

4.2 Penjelasan Variabel

4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah senyawa squalene yang berasal dari ekstrak kulit batang tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*).

4.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah energi ikatan (*binding affinity*) dari hasil interaksi senyawa squalene sebagai ligan dan *HMG CoA Reductase* sebagai reseptor dan ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor.

4.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah *3-hidroksi-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG CoA reductase)*.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei 2020 – Juni 2020 di Laboratorium Komputer Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

- Laptop dengan spesifik processor Intel ® Core™ i7-8750H CPU @ 2.20GHz memori RAM 16 GB
- Windows 10
- PASS online (www.pharmaexpert.ru/passonline)
- PreADMET Online (<http://preadmet.bmdrc.org>)
- Open Babel
- Autodock
- Discovery studio
- Lipinski Rule of five (<http://www.scfio-iitd-res-in/software/drugdesign/lipinski.ips>)
- Protein Data Base (<http://www.rcsb.org>)
- PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Struktur Ligan Squalene

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur dari squalene. Struktur Tiga Dimensi Squalene dapat diunduh dari situs <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

4.4.2.2 Struktur tiga dimensi Reseptor *HMG CoA reductase*

Struktur Tiga Dimensi *HMG CoA reductase* sebagai protein reseptor antikolesterol yang dapat diunduh dari situs *Protein Data Bank* (PDB) <http://www.rcsb.org>

4.5 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

- a. Ligan adalah molekul sederhana yang berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat membentuk ikatan ligan reseptor. Ligan dalam penelitian ini diambil dari situs PubChem
- b. Reseptor adalah satu atau sekelompok sel yang berfungsi untuk mengenali rangsangan tertentu yang berasal dari luar atau dari dalam tubuh sehingga dapat berikatan dengan ligan. Reseptor dalam penelitian ini diambil dari situs RCSB
- c. *Binding affinity* adalah energi pengikatan yang terbentuk dari *Molecular Docking* dan digunakan sebagai *scoring*. Nilai *binding affinity* menunjukkan kestabilan ikatan ligan dan reseptor pada *binding site*.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Preparasi Ligan

Senyawa turunan triterpenoid yaitu squalene yang berperan sebagai ligan dapat di unduh dalam bentuk 3D melalui PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan kemudian disimpan dalam format SDF (*.sdf).

4.6.2 Preparasi Protein Reseptor

Protein Data Bank (PDB) memiliki struktur 3D *HMG CoA reductase* yang dapat diunduh dari situs <http://www.rcsb.org>. Selanjutnya dihilangkan molekul-molekul yang tidak dibutuhkan kemudian disimpan dalam format file PDB (*.pdb).

4.6.3 Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA)

Prediksi absorpsi senyawa squalene dengan uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) menggunakan *software* Pre ADMET *online* pada situs <http://preadme.bmdrc.org/>. Mengupload struktur ligan dengan format file (*mol) pada *software* Pre ADMET.

4.6.4 Uji Lipinski *Rule of five* (Ro5)

Uji Lipinski *Rule of five* (Ro5) berfungsi untuk memprediksi suatu senyawa yang diteliti untuk menjadi obat dapat bekerja aktif secara oral dan masuk ke dalam sel. Uji ini dilakukan menggunakan *software* pymol dengan cara mengubah format ligan dari format file SDF menjadi format file PDB yang kemudian disimpan. Format file PDB yang telah disimpan di input pada situ <http://www.scfbioittd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>.

4.6.5 Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS)

Uji PASS dilakukan menggunakan *software* PASS *online* pada situs <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> dengan cara mencari SMILES dari senyawa squalene pada situs <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. kemudian memasukkan SMILES senyawa squalene pada *software* PASS selanjutnya melakukan prediksi aktivitas senyawa squalene.

4.6.6 Penambatan *Molecular Docking*

Molecular Docking dilakukan dengan beberapa tahap dengan beberapa *software*. Tahap pertama memasukkan reseptor ke dalam *software* Pyrx dan kemudain formatnya diubah menjadi pdbqt. Tahap kedua memasukkan ligan untuk diminimalisasi dan diubah formatnya menjadi pdbqt dengan menggunakan *software* Open Babel. Tahap ketiga memulai proses *docking*

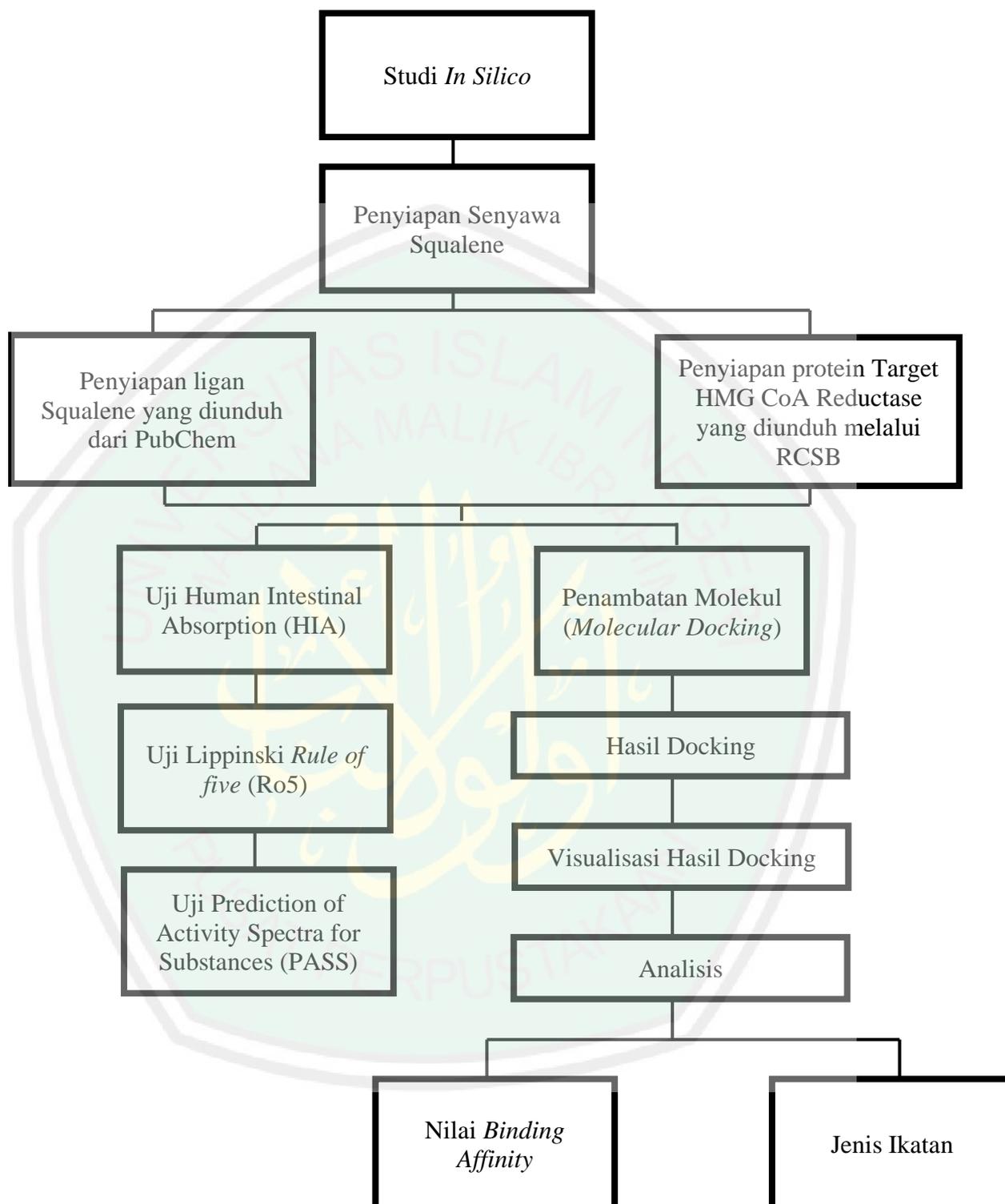
dengan doftware *Autodock Vina* dengan cara mengatur grid pada sisi aktif reseptor dan selanjutnya di running. Pada tahap terakhir, hasil dari *docking* disimpan dalam format PDB serta data nilai *binding affinity* disimpan dalam format Microsoft Excel.

4.6.7 Visualisasi Hasil *Docking*

Hasil *docking* divisualisasikan dalam bentuk 3D. *Software Discovery studio* dapat memvisualisasikan interaksi dalam bentuk 3D dan kemudian dianalisis ikatan yang terbentuk antara senyawa ligan dengan receptor.



4.7 Alur Penelitian



4.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif kualitatif. Analisis data hasil dari *docking* dilakukan dengan cara menganalisis ikatan-ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor. Analisis data hasil uji PASS dilakukan dengan cara mengelompokkan nilai *Probable Activity* (pa) dari hasil aktivitas senyawa squalene sebagai antikolesterol. Analisis data hasil uji Lipinski *Rule of five* dilakukan dengan mengelompokkan senyawa ligan yang memenuhi 4 kriteria dari *Rule of five* yaitu jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, berat molekul <500, dan koefisien partisi H₂O (logP) <5. Analisis data hasil uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) dilakukan dengan mengelompokkan nilai persentase dengan kategori rendah (0-20%), sedang (20-70%), dan tinggi (70%-100%).

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian senyawa squalene dengan beberapa uji yaitu, uji *Human Intestinal Absorption* (HIA), uji lippinski *Rule of five* (Ro5), Uji PASS, dan uji nilai *binding affinity*.

5.1.1. Hasil Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA)

Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) dilakukan dengan menggunakan *software* Absorpsi – Distribusi – Metabolisme – Eksresi (ADME) online pada situs PreADMET Online.

a.

	HIA	100.000000
ID:	HIA	
Title:	Human intestinal absorption (HIA, %)	
Description:	Human intestinal absorption	
Value:	100.000000	

b.

	HIA	96.564192
ID:	HIA	
Title:	Human intestinal absorption (HIA, %)	
Description:	Human intestinal absorption	
Value:	96.564192	

Gambar 5.1 a.) Hasil Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) senyawa squalene b.) Hasil Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) simvastatin

Dari gambar diatas dapat disimpulkan bahwa senyawa squalene termasuk senyawa dengan kategori eksperimental tinggi dengan nilai 100% dan senyawa simvastatin termasuk senyawa dengan kategori eksperimental tinggi dengan nilai 96,54%.

5.1.2. Hasil Uji Lippinski *Rule of five* (Ro5)

Uji Lippinski *Rule of five* (Ro5) dilakukan dengan menggunakan *software* uji Lippinski *Rule of five* (Ro5) secara online.

Result
<p>a.</p> <pre> mass: 410.000000 hydrogen bond donor: 0 hydrogen bond acceptors: 0 LOGP: 10.605008 Molar Refractivity: 140.060028 </pre>
<p>b.</p> <pre> mass: 418.000000 hydrogen bond donor: 1 hydrogen bond acceptors: 5 LOGP: 4.585599 Molar Refractivity: 115.454750 </pre>

Gambar 5.2 a.) Hasil Uji Lippinski *Rule of five* (Ro5) senyawa squalene b.) Hasil Uji Lippinski *Rule of five* (Ro5) simvastatin

Berdasarkan gambar diatas didapatkan data squalene yang diperlukan dalam uji Lippinski *Rule of five* yaitu nilai berat molekul 410, *hydrogen bond donor* (hbd) 0, *hydrogen bond acceptors* (hba) 0, dan nilai logP 10,6 sedangkan data simvastatin yang diperoleh yaitu nilai berat molekul 418, *hydrogen bond donor* (hbd) 1, *hydrogen bond acceptors* (hba) 5, dan nilai LogP 4,58.

5.1.3. Hasil Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS)

Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) dilakukan menggunakan *software* uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) Online dengan menginput SMILES dari senyawa squalene

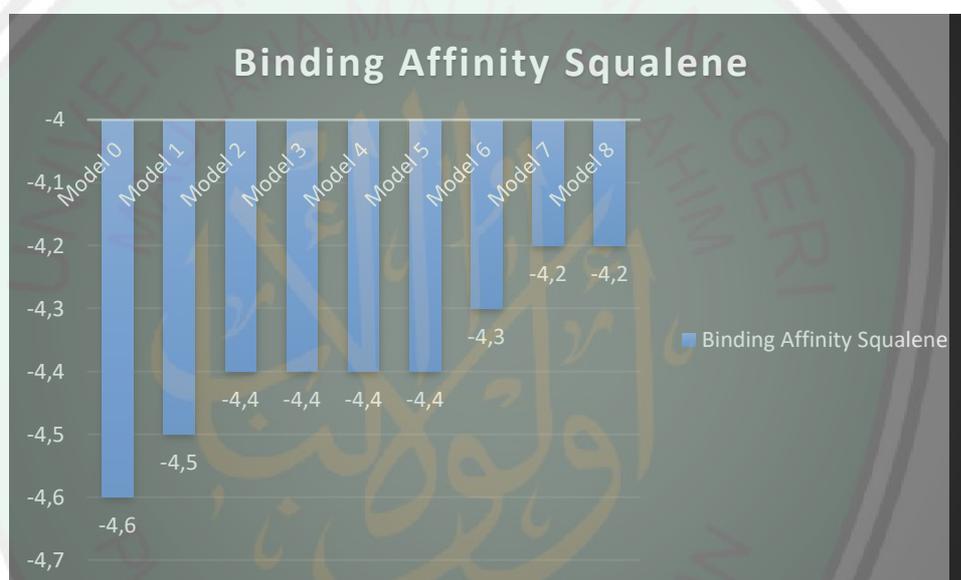
a.	0,589	0,014	Antihypercholesterolemic
b.)	0,991	0,001	Antihypercholesterolemic

Gambar 5.3 a.) Hasil Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) senyawa squalene b.) Hasil Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) simvastatin

Berdasarkan gambar diatas didapatkan nilai *Probable Activity* (pa) pada senyawa squalene menunjukkan 0,589 yang dapat diinterpretasikan sebagai senyawa eksperimental sedang dan nilai *Probable Inactivity* (pi) 0,014. Nilai *Probable Activity* (pa) pada simvastatin 0,991 yang dapat diinterpretasikan sebagai senyawa eksperimental tinggi dan nilai *Probable Inactivity* (pi) 0,001.

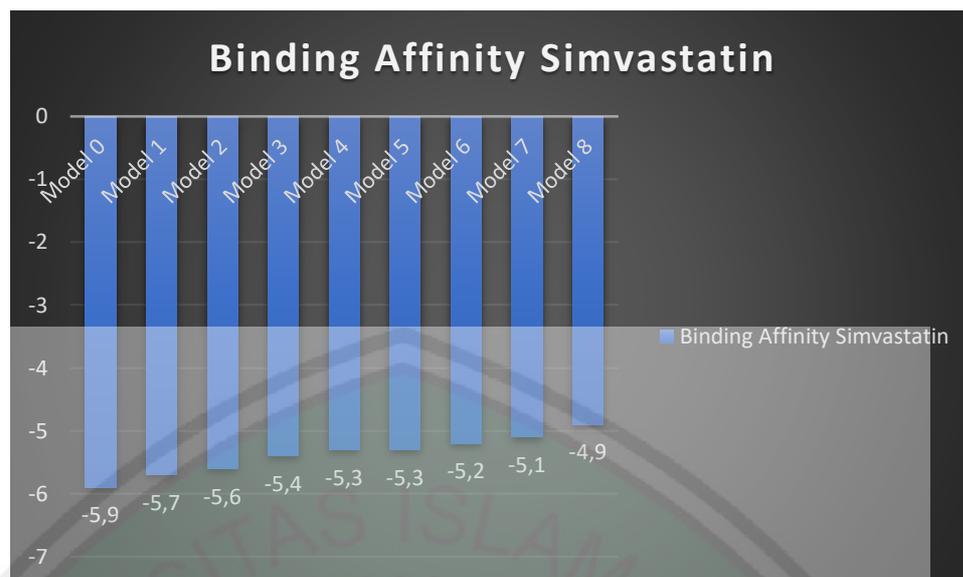
5.1.4. Uji *Molecular Docking*

Uji *Molecular Docking* dilakukan menggunakan beberapa *software* diantaranya pymol, pyrx, open babel, dan *discovery studio*.



Gambar 5.4. Nilai *binding affinity* (kcal/mol) *Molecular Docking* senyawa squalene dengan reseptor *HMG CoA reductase*

Berdasarkan gambar diatas didapatkan nilai *binding affinity* dari 9 model squalene yang terbentuk dari uji *Molecular Docking*. Nilai *binding affinity* dari squalene yang terendah yaitu -4,6 pada model 0. Nilai *binding affinity* pada model yang lain yaitu -4,5 pada model 1, -4,5 pada model 2, -4,4 pada model 2,3,4, dan 5, -4,3 pada model 5, -4,3 pada model 6, -4,2 pada model 7 dan 8.



Gambar 5.5. Nilai *binding affinity* (kcal/mol) *Molecular Docking* simvastatin dengan reseptor *HMG CoA reductase*

Berdasarkan gambar diatas didapatkan nilai *binding affinity* dari 9 model simvastatin yang terbentuk dari uji *Molecular Docking*. Nilai *binding affinity* dari simvastatin yang terendah yaitu -5.9 pada model 0. Nilai *binding affinity* pada model yang lain yaitu -5,7 pada model 1, -5,6 pada model 2, -5,4 pada model 3, -5,3 pada model 4 dan 5, -5,2 pada model 6, -5,1 pada model 7, dan -4,9 pada model 8.

Nama	Jarak	Jenis Ikatan
A:PRO537 - N:UNK1	4,86851	Hydrophobic
A:CYS561 - N:UNK1	4,66384	Hydrophobic
A:VAL563 - N:UNK1	3,83853	Hydrophobic
A:VAL563 - N:UNK1	5,45232	Hydrophobic
A:ALA564 - N:UNK1	5,47012	Hydrophobic
A:ALA564 - N:UNK1	3,88233	Hydrophobic
A:HMG101:CDP - N:UNK1:C	4,00794	Hydrophobic
A:HMG101:CDP - N:UNK1:C	3,68424	Hydrophobic
N:UNK1:C - A:CYS561	4,80182	Hydrophobic

Tabel 5.1. Jenis Ikatan Squalene yang terbentuk

Tabel diatas menunjukkan bahwa *Molecular Docking* antara senyawa squalene dengan reseptor *HMG CoA reductase* membentuk 9 ikatan hydrogen pada residu Pro537, Cys561, Val563, Ala564, Hmg101 dan Unk1.

Nama	Jarak	Jenis Ikatan
A:CYS561:HN - N:UNK1:O	2,1081	Hydrogen Bond
N:UNK1:H - A:VAL540:O	2,15336	Hydrogen Bond
A:GLY539:CA - N:UNK1:O	3,38709	Hydrogen Bond
A:HMG101:C2A - N:UNK1:O	3,50628	Hydrogen Bond
A:PRO537 - N:UNK1	4,91805	Hydrophobic
A:PRO537 - N:UNK1	5,40209	Hydrophobic

Tabel 5.2. Jenis Ikatan Simvastatin yang terbentuk

Tabel diatas menunjukkan bahwa *Molecular Docking* antara simvastatin dengan reseptor *HMG CoA reductase* membentuk 4 ikatan hydrogen yaitu pada residu *Cys561*, *Unk1*, *Gly539*, dan *Hmg101* dan 2 ikatan hidrofobik yaitu pada residu *Pro537*

5.2 Pembahasan

5.2.1 Prediksi Absorpsi Senyawa dengan Parameter *Human Intestinal Absorption* (HIA)

Tahap awal penelitian ini dimulai dari prediksi senyawa squalene pada tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) pada dinding usus atau yang dikenal dengan uji *Human Intestinal Absorption* (HIA). Uji ini penting untuk dilakukan karena bertujuan untuk mengetahui apakah ketika senyawa ini dijadikan obat dan diberikan secara oral maka obat tersebut dapat terabsorpsi secara baik dalam dinding usus sehingga dapat masuk ke pembuluh darah. Jika kemampuan terabsorpsinya rendah maka obat ini tidak dapat mencapai target reseptornya sehingga tidak dapat memicu reaksi.

Senyawa dikatakan dapat terabsorpsi dengan baik ketika memiliki nilai lebih dari 70%, sedang ketika nilai diantara 20-70% (Nerkar, 2012). Pada Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) pada senyawa squalene didapatkan persentase 100%. Berdasarkan hasil persentase yang didapatkan menunjukkan senyawa squalene merupakan senyawa yang dapat terabsorpsi dengan baik. Obat Simvastatin merupakan obat antihiperkolesterolemia yang memiliki nilai 96,56% yang menunjukkan bahwa simvastatin memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik dalam antihiperkolesterolemia. Maka jika dibandingkan antara senyawa squalene yang akan diuji dalam penelitian ini dibandingkan obat simvastatin sebagai pembanding dari penelitian ini didapatkan hasil kedua senyawa dalam uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) dapat terabsorpsi dengan baik dan berfungsi sebagai obat antihiperkolesterolemia.

5.2.2 Prediksi Potensi Senyawa Melewati Membran Sel dengan Parameter *Lipinski Rule of five* (Ro5)

Ketika obat telah terabsorpsi di usus ke sirkulasi darah selanjutnya obat tersebut akan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh dengan menembus membrane sel sehingga obat dapat mencapai reseptor target yang dituju. Dalam dunia farmakologi penting untuk mempertimbangkan faktor distribusi obat ke seluruh jaringan tubuh dan menembus membrane sel sehingga dapat mencapai reseptor target karena interaksi obat dengan senyawa target tidak dapat terjadi jika obat tidak dapat mencapai targetnya (Jadhav *et al.*, 2015). Berdasarkan uji potensi senyawa melewati membran sel dengan *Lipinski Rule of five* (Ro5)

menunjukkan bahwa senyawa squalene memiliki berat molekul 410, *hydrogen bond donor* 0, *hydrogen bond acceptors* 0, dan $\log P$ 10,6.

Dalam uji Lippinski *Rule of five* (Ro5) terdapat 4 kriteria yang perlu diperhatikan yaitu jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10 , *hydrogen bond donor* (HBD) <5 , berat molekul <500 , dan koefisien $\log P <5$. Berat molekul menggambarkan ukuran dari suatu molekul. Molekul yang berukuran besar akan mempengaruhi suatu senyawa dalam menembus membrane sel karena berat molekul yang terlalu besar dapat mengganggu proses difusi sehingga sulit untuk diserap oleh tubuh. Berat molekul dari senyawa squalene didapatkan 410 yang menunjukkan sesuai dengan kriteria yaitu berat molekul dibawah 500. Sedangkan berat molekul pada obat simvastatin diperoleh 418 yang menunjukkan sesuai dengan kriteria berat molekul. *Hydrogen bond donor* (HBD) dan *Hydrogen bond acceptor* (HBA) memiliki korelasi dengan ikatan antarmolekul. Nilai *hydrogen bond donor* (HBD) serta *hydrogen bond acceptor* (HBA) senyawa squalene didapatkan nilai 0 yang menunjukkan sesuai dengan kriteria yaitu nilai *hydrogen bond donor* (HBD) kurang dari 5 sedangkan nilai *hydrogen bond acceptor* (HBA) kurang dari 10. Nilai dari *hydrogen bond donor* (HBD) serta nilai *hydrogen bond acceptor* dapat mempengaruhi senyawa dalam mencapai sel targetnya dikarenakan jika nilai *hydrogen bond donor* (HBD) dan *hydrogen bond acceptor* (HBA) semakin besar maka semakin banyak juga ikatan hydrogen yang terbentuk dan memperlambat senyawa mencapai targetnya sehingga dalam lippinski *Rule of five* (Ro5) nilai *Hydrogen bond donor* (HBD) dan *Hydrogen bond acceptor* (HBA) dibatasi. Pada obat simvastatin didapatkan nilai *hydrogen bond donor*

(HBD) 1 yang berarti sesuai kriteria karena masih dibawah 5 sedangkan nilai *hydrogen bond acceptor* (HBA) 5 yang berarti sesuai kriteria karena masih dibawah 10.

Nilai logP digunakan untuk menunjukkan lipofilisitas suatu senyawa. Semakin tinggi lipofilik suatu senyawa maka semakin baik pula kemampuan untuk melewati lapisan lipid bilayer membrane seluler. Nilai logP dalam squalene didapatkan nilai 10,6 yang menunjukkan tidak memenuhi salah satu dari kriteria uji Lippinski *Rule of five* (Ro5). Nilai dari logP juga dapat mempengaruhi senyawa dalam mencapai target reseptornya sama seperti berat molekul, *hydrogen bond donor* (HBD), dan *hydrogen bond acceptor* (HBA). Nilai logP yang besar dapat mempengaruhi suatu senyawa dalam melewati membrane sel karena nilai logP memiliki keterkaitan dengan hidrofobisitas suatu molekul obat. Semakin tinggi nilai logP yang dihasilkan maka molekul juga semakin hidrofobik. Senyawa ligan yang dibuat menjadi obat tidak disarankan untuk terlalu hidrofobik karena dapat terhambat pada lapisan lipid bilayer dan senyawa tersebut dapat terdistribusi secara luas dalam tubuh sehingga ikatan senyawa ligan terhadap reseptor target menjadi kurang selektif. Berdasarkan data yang diperoleh senyawa squalene mendapatkan nilai 10,6 sehingga tidak memenuhi syarat pada salah satu kriteria uji Lippinski *Rule of five* (Ro5). Pada obat simvastatin diperoleh nilai logP sebesar 4,58 yang berarti sesuai kriteria karena dibawah 5. Menurut Jadhav et al., (2015) suatu obat dinyatakan mampu menembus membran sel jika memenuhi minimal 2 aturan dari Lippinski *Rule of five* (Ro5) sehingga berdasarkan data yang telah diperoleh senyawa squalene dapat dikatakan mampu menembus membran sel.

5.2.3 Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS)

Uji yang selanjutnya adalah uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) yang bertujuan untuk memprediksi aktivitas senyawa squalene dalam menghambat pembentukan kolesterol sehingga dapat menjadi kandidat obat antihiperkolesterolemia. Uji ini menggunakan *software Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) online. Menurut Filiminov dkk, (2014) Analisis *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) berdasarkan *Structure Activity Relationship* (SAR) atau hubungan antara struktur dari senyawa tersebut dengan aktivitas biologinya.

Berdasarkan hasil uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) senyawa squalene yang diuji dengan pembanding simvastatin yang sudah menjadi obat hiperkolesterolemia. Hasil yang didapatkan dari uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) yaitu nilai *Probable Activity* (pa) 0,589 sedangkan nilai *Probable Inactivity* (pi) 0,014. Sesuai dengan interpretasi dari *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) pada Pramely (2012) yaitu menunjukkan hasil bahwa senyawa squalene memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik dalam antihiperkolesterolemia. Senyawa squalene memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia yang sedang dalam skala laboratorium karena nilai *Probable Activity* (pa) berada diantara 0,5 sampai 0,7 (Chelliah,2008). Senyawa yang terbukti rendah dalam skala laboratorium belum tentu memiliki aktivitas yang rendah dikarenakan belum banyak yang meneliti senyawa tersebut dalam skala laboratorium sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Pada obat simvastatin didapatkan nilai *Probable Activity* (pa) sebesar

0,991 sedangkan nilai *Probable Inactivity* (pi) senilai 0,001 yang berarti memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia yang tinggi skala laboratorium karena memiliki nilai *Probable Activity* (pa) diatas 0,7.

5.2.4 Hasil Nilai *Binding affinity* Ligan -Reseptor

Hasil Nilai *Binding affinity* antara ligan dengan reseptor dapat dinilai menggunakan *Molecular Docking*. Uji *Molecular Docking* bertujuan untuk memprediksi energi ikatan yang terbentuk diantara dua atau lebih molekul. Berdasarkan hasil uji *Molecular Docking* pada senyawa squalene didapatkan nilai *binding affinity* yang bermacam-macam pada setiap modelnya. Pada uji ini didapatkan 9 model squalene dengan nilai *binding affinity* yang berbeda-beda dengan nilai *binding affinity* tertinggi -4,6 kcal/mol dan nilai *binding affinity* terendah -4,2 kcal/mol. Menurut Syahputra dkk (2014) ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor akan semakin stabil sehingga dapat membentuk ikatan yang semakin kuat ditandai dengan nilai *binding affinity* yang semakin negatif.

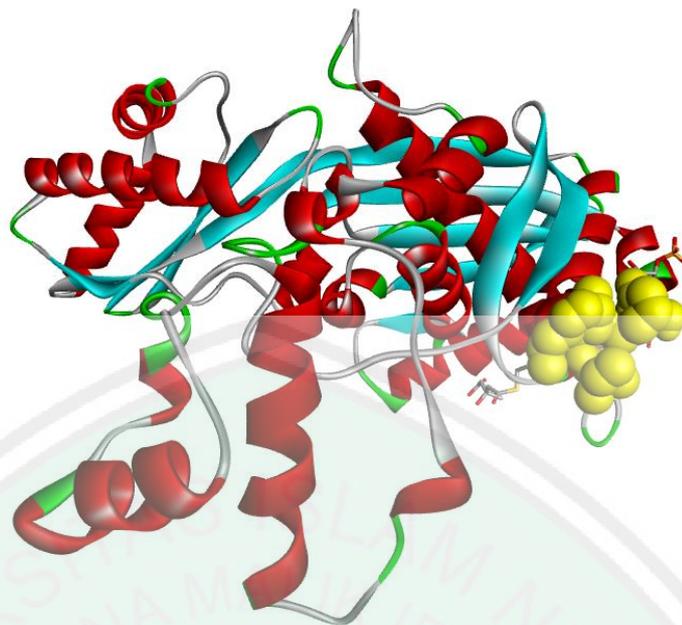
Berdasarkan gambar diatas menunjukkan bahwa senyawa squalene dengan nilai *binding affinity* terendah yaitu pada model 0 dengan nilai *binding affinity* -4,6 dan dapat dikatakan sebagai model squalene terbaik dalam berikatan dengan reseptor *HMG CoA reductase*. Nilai *binding affinity* simvastatin memiliki nilai *binding affinity* tertinggi pada model 0 yaitu -5,9 dan nilai *binding affinity* tertinggi pada model 8 yaitu -4,9. Jika dibandingkan dengan nilai *binding affinity* simvastatin terhadap reseptor *HMG CoA reductase* maka menunjukkan bahwa simvastatin adalah senyawa yang lebih

stabil dan dapat berikatan dengan kuat karena memiliki nilai *binding affinity* lebih kecil / negatif yaitu -5,9.

Perbedaan nilai *binding affinity* baik dari senyawa maupun model senyawa dapat dipengaruhi oleh ikatan yang terbentuk antara senyawa tersebut dengan reseptor yang dituju. Dalam penelitian ini senyawa yang diuji adalah squalene dan senyawa simvastatin sebagai pembanding dalam penelitian ini. Ikatan hydrogen juga dapat berperan penting dalam menentukan tinggi rendahnya nilai *binding affinity* yang diperoleh dari *Molecular Docking*. Ikatan hidrofobic juga dapat mempengaruhi tinggi rendahnya nilai *binding affinity* tetapi pengaruh yang diberikan ikatan hidrofobic tidak sebesar pengaruh yang diberikan oleh ikatan hidrogen.



Gambar 5.6 Visualisasi 3D squalene dengan *HMG CoA reductase* model 0



Gambar 5.7 Visualisasi 3D Simvastatin dengan *HMG CoA reductase* model 0

Dalam uji *Molecular Docking* telah diambil 2 senyawa uji terhadap reseptor *HMG CoA reductase* yaitu senyawa squalene dan senyawa simvastatin yang masing-masing telah dipilih pada model terbaik dari kedua senyawa yaitu model dengan nilai *binding affinity* terendah. Senyawa squalene pada penelitian ini berperan sebagai senyawa yang diuji dan kemudian dibandingkan dengan simvastatin sebagai obat yang digunakan dalam mengobati hiperkolesterol. Pada analisis interaksi pada kedua senyawa menggunakan *software discovery studio* diperoleh beberapa ikatan hidrogen serta hidrofobik yang terbentuk diantara keduanya. Pada *Molecular Docking* senyawa squalene dengan reseptor *HMG CoA reductase* terbentuk 9 ikatan hidrofobik yang mempengaruhi nilai *binding affinity* sehingga menghasilkan nilai *binding affinity* terbaik -4,6 sedangkan pada simvastatin terbentuk 4 ikatan hidrogen dan 2 ikatan hidrofobik yang mempengaruhi nilai *binding affinity* sehingga menghasilkan nilai *binding affinity* terbaik yaitu -5,9. Perbandingan nilai *binding affinity* antara senyawa squalene dengan nilai -4,6 dan simvastatin

dengan nilai -5,9 menunjukkan bahwa senyawa squalene belum dapat menjadi obat yang lebih efektif dibandingkan dengan obat simvastatin dalam mengobati hiperkolesterol. Dari semua uji yang telah dilakukan dapat diketahui bahwa senyawa simvastatin lebih baik dibanding senyawa squalene dalam mengatasi hiperkolesterol secara *in silico*.

5.3. Kajian Integrasi Islam

Berbagai jenis tanaman yang ada dimuka bumi ini merupakan sebuah anugerah yang telah diberikan oleh Allah SWT kepada seluruh makhluk-Nya dan diharapkan dapat menggunakan serta memanfaatkan sebaik-baiknya kandungan / khasiat yang dimiliki oleh tanaman. Sebagaimana Allah SWT telah berfirman pada surah Asy Syu'ara' ayat 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (الشُّعْرَاءُ: ٧)

Artinya:

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?” (QS. Asy-Syu'ara': 7)

Pada kandungan surat tersebut telah dijelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan segala macam tumbuhan di muka bumi dengan segala manfaat yang dimiliki masing-masing tanaman tersebut. Makna kata كَرِيمٍ adalah baik atau mulia. Kata كَرِيمٍ pada ayat ini berarti segala sesuatu memiliki manfaat apabila dapat diperhatikan dan diteliti secara mendalam terutama tumbuhan yang berbagai macam jenisnya. Ayat ini juga menjelaskan bahwa yang perlu

diperhatikan bukan sekedar dari sisi luar tetapi juga bagian dalam karena tumbuhan dapat memiliki lebih dari satu manfaat yang dapat digunakan makhluk hidup lainnya. Hal ini mengarahkan manusia untuk melakukan percobaan serta penelitian untuk menguji khasiat serta manfaat dari suatu tanaman untuk digunakan sebagai obat-obatan maupun makanan sehari-hari. Dalam hal ini mengenai penelitian kandungan squalene pada tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) dengan menggunakan metode *Molecular Docking* (QS. Asy-Syu'ara': 7).

Pada penelitian ini menggunakan teknologi bioinformatika yaitu menggunakan metode komputasi. Seiring berkembangnya zaman maka akan berkembang pula metode penelitian dalam menemukan sebuah obat-obatan baru dengan mengurangi risiko kegagalan dalam penelitian lanjutan. Hal ini berkaitan dengan surah Al-Anbiya' 80 - 81:

وَعَلَّمْنَاهُ صَنْعَةَ لَبُوسٍ لَّكُمْ لِيُحْصِنَكُمْ مِّنْ بَأْسِكُمْ ۚ فَهَلْ أَنْتُمْ شَاكِرُونَ

(الأنبياء: ٨٠)

وَ لِسُلَيْمَانَ الرِّيحَ عَاصِفَةً ۖ تَجْرِي بِأَمْرِهِ ۗ إِلَى الْأَرْضِ الَّتِي بَارَكْنَا فِيهَا ۗ

وَ كُنَّا بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمِينَ (الأنبياء: ٨١)

Artinya:

“Dan telah Kami ajarkan kepada Daud membuat baju besi untuk kamu, guna memelihara kamu dalam peperanganmu; Maka hendaklah kamu bersyukur (kepada Allah). Dan (telah Kami tundukkan) untuk Sulaiman angin yang

sangat kencang tiupannya yang berhembus dengan perintahnya ke negeri yang kami telah memberkatinya. Dan adalah Kami Maha Mengetahui segala sesuatu.” (QS Al-Anbiya’:80 – 81)

Dalam ayat tersebut menjelaskan tentang bagaimana nabi daud mendapatkan petunjuk untuk membuat baju besi yang digunakan dalam peperangan serta nabi sulaiman mendapatkan petunjuk untuk memanfaatkan angin sehingga dapat bepergian dengan cepat ke negeri sekitarnya. Dalam pembuatan baju besi dan pemanfaatan angin untuk bepergian diperlukan beberapa penelitian serta percobaan sehingga dapat berkembang. Perkembangan ini semakin maju dari zaman ke zaman hingga saat ini. Tentunya kita wajib bersyukur karena dapat menggunakan teknologi yang telah ditemukan dengan sebaik-baiknya (Iryani, 2017).

Ada beberapa surah yang telah memperjelas terkait beragam jenis tanaman yang dapat diolah dan dipergunakan manusia untuk diambil manfaatnya. Salah satunya yaitu pada surah Taha ayat 53:

أَلَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّىٰ (طه: ٥٣)

Artinya:

“Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam.” (QS. Taha: 53)

Pada surah taha ini menjelaskan bahwa berbagai tanaman yang tumbuh dapat dimanfaatkan karena memiliki banyak perbedaan diantaranya warna, rasa, dan aromanya. Sehingga surah ini juga menjelaskan tentang beragam jenis tanaman dan mendukung penjelasan surah asy-syu'ara' ayat 7 diatas (QS. Taha: 53).

Hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan dimana terdapat peningkatan kolesterol dalam darah hingga diatas batas normal. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor resiko yang dapat memicu terjadinya peningkatan kadar kolesterol yang tidak terkontrol tersebut. Salah satu faktor resiko yang sering terjadi pada hiperkolesterolemia adalah pola makan yang tidak teratur serta tidak terjaga sehingga kadar kolesterol yang masuk ke dalam tubuh juga tidak terkontrol sehingga dapat memicu peningkatan kadar kolesterol dalam darah dan jatuh pada kondisi hiperkolesterolemia. Allah juga telah berfirman pada surah Al A'raf ayat 31:

يٰٓبٰنِيٓ اٰدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ

الْمُسْرِفِيْنَ (الْاَعْرَاف: ٣١)

Artinya:

“Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.” (Al-A'raf: 31)

Pada surah tersebut menjelaskan tentang segala sesuatu harus lah sesuatu yang cukup dan tidak berlebih-lebihan karena sesuatu yang berlebihan

dapat berdampak buruk baik bagi diri sendiri maupun lingkungan sekitar. Dalam ayat ini juga menjelaskan bahwa Allah SWT tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan. Pada penderita hiperkolesterolemia dapat dipicu oleh berbagai macam faktor resiko salah satunya yaitu pola makan yang tidak teratur serta berlebih-lebihan sehingga pada ayat ini telah dianjurkan bagi umat manusia untuk makan sesuai ukurannya dan tidak melebihi ukuran normal yaitu makan Ketika lapar dan berhenti sebelum kenyang. Penjelasan pengaturan makan pada ayat ini dapat dianalogikan sebagai tanaman padi yang mana padi akan kering/ layu ketika air (asupan) yang diberikan kurang dan padi juga akan mati ketika diberikan air yang berlebih-lebihan (Suwardi, 2013).

Pada hadits Rasulullah juga telah mendukung penjelasan ayat ini yaitu pada hadits At Tirmidzi 2380:

Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda,

ما ملأ آدمي وعاء شراً من بطن، بحسب ابن آدم أكالات يُقمن صلبه

فإن كان لا محالة، فثلث لطعامه، وثلث لشرابه، وثلث لنفسه

Artinya:

“Tidaklah anak Adam memenuhi wadah yang lebih buruk dari perut. Cukuplah bagi anak Adam memakan beberapa suapan untuk menegakkan punggungnya. Namun jika ia harus (melelebihkannya), hendaknya sepertiga perutnya (diisi) untuk makanan, sepertiga untuk minuman dan sepertiga lagi untuk bernafas” (HR. Tirmizi, IbnuMajah, Ahmad).

Hadits tersebut juga menjelaskan pentingnya makan sesuai dengan anjuran dan tidak berlebih-lebihan. Dalam hadits tersebut juga dijelaskan bahwa isi perut ketika makan dapat dibagi menjadi tiga bagian yaitu sepertiga untuk makanan yang kita makan, sepertiga untuk minuman yang kita minum, dan sepertiga untuk bernafas. Sehingga pada hadits ini mendukung ayat sebelumnya serta menjelaskan cara makan dan minum sesuai dengan anjuran (HR. Tirmizi, IbnuMajah, Ahmad).

Manfaat tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) yang digunakan sebagai bahan penelitian dengan tujuan untuk menguji potensi senyawa squalene pada tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) sebagai kandidat obat anti kolesterol. Hal tersebut merupakan sebuah ikhtiar dalam mengobati atau menyembuhkan sebuah penyakit karena suatu penyakit pasti ada obatnya ketika ada usaha dan kemauan untuk mencari obat dari penyakit tersebut. Sesuai dengan hadits nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan oleh Imam Muslim (2204):

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

Artinya:

“Semua penyakit ada obatnya. Jika sesuai antara penyakit dan obatnya, maka akan sembuh dengan izin Allah” (HR Muslim)

Menurut hadits tersebut telah dijelaskan bahwa setiap penyakit di muka bumi ini pasti ada obatnya juga asalkan ada usaha serta kemauan untuk mencari pengobatan untuk penyakit tersebut. Hadits tersebut memang menjelaskan suatu penyakit pasti ada obatnya akan tetapi bersifat umum sehingga yang

dimaksudkan hadits tersebut bisa mencakup seluruh penyakit dan seluruh obat yang dapat menyembuhkan seluruh penyakit juga. Namun, pastinya suatu kesembuhan akan terjadi atas izin Allah SWT maka jangan lupa untuk senantiasa berdoa serta kembali kepada Allah SWT yang memiliki kekuasaan untuk memberikan kesembuhan tersebut (HR Muslim).

Menjaga gaya hidup sehat merupakan kunci utama dalam mengatasi penyakit metabolik seperti hiperkolesterolemia. Dalam hal ini sesuai dengan firman Allah SWT pada hadits riwayat Bukhari no. 6412:

نِعْمَتَانِ مَغْبُونٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ ، الصِّحَّةُ وَالْفَرَاغُ

“Ada dua kenikmatan yang banyak manusia tertipu, yaitu nikmat sehat dan waktu senggang”. (HR. Bukhari no. 6412, dari Ibnu ‘Abbas)

Menurut hadits tersebut telah dijelaskan bahwa ada dua kenikmatan yang sering dilupakan oleh manusia yaitu nikmat sehat dan nikmat waktu senggang. Dapat diartikan bahwa menjaga kehidupan dengan pola hidup yang baik lebih utama dibandingkan menggunakan obat-obatan karena dapat menjadi faktor pencegahan dari berbagai macam penyakit. Gaya hidup sehat dapat dilakukan dalam kegiatan sehari-hari yaitu berolahraga secara teratur, makan dan minum sesuai ukuran, dan tidak mengonsumsi zat-zat berbahaya seperti rokok dan alkohol (HR. Bukhari no. 6412, dari Ibnu ‘Abbas).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa *squalene* pada ekstrak kulit batang tanaman kosambi (*Schleichera oleosa*) dapat berikatan dengan *HMG CoA reductase* sebagai ligan reseptor dalam menghambat pembentukan kolesterol secara *In Silico*.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vitro* untuk mengetahui potensi senyawa *squalene* sebagai kandidat anti kolesterol dalam skala laboratorium untuk dijadikan senyawa antihiperkolesterolemia.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan senyawa *squalene* pada reseptor *HMG CoA reductase* dengan visualisasi 2D untuk menampilkan hasil visualisasi menggunakan *software* LigPlot.

DAFTAR PUSTAKA

- Accelrys Enterprise Platform. 2005. *Introduction to the Discovery studio Visualizer*. San Diego, California, U. S. A: Accelrys Software Inc: 10-23.
- Arsana PM, Rosandi R, Manaf A, Budhiarta AAG, Permana H, Sucipta KW, et al. *Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI. 2015.
- Arsyah Disca Cahyari, *Kajian Etnobotani Tanaman Obat (Herbal) Dan Pemanfaatannya Dalam Usaha menunjang Kesehatan Keluarga Di Dusun Turgo, Purwobinangun, Pakem, Sleman, Skripsi*, Yogyakarta: Universitas Negeri Sunan Kalijaga, Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, 2014
- Arwansyah, Laksmi, A., Tony I., Sumaryada. (2014). *Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat*. *Current Biochemistry*, 1, 11-19.
- Ayuandira A. 2012. *Hubungan Pola Konsumsi Makan Status Gizi, Stress Kerja, dan Faktor Lain dengan Hiperkolesterolemia pada Karyawan PT Semen Padang Tahun 2012*. [Skripsi] Universitas Indonesia
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). *BDDCS, the Rule of 5 and drugability*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 89–98. doi:10.1016/j.addr.2016.05.007
- Bhatia, H., Kaur, J., Nandi, S., Gurnani, V., Chowdhury, A., Reddy, P. H., ... Rathi, B. (2013). *A review on Schleicheria oleosa: Pharmacological and environmental aspects*. *Journal of Pharmacy Research*, 6(1), 224–229. doi:10.1016/j.jopr.2012.11.003
- Cerqueira, N. M. F. S. A., Oliveira, E. F., Gesto, D. S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, H. N., Fernandes, P. A. (2016). *Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview*. *Biochemistry*, 55(39), 5483–5506. doi:10.1021/acs.biochem.6b00342
- Chan, P., Tomlinson, B., Lee, C.-B., & Lee, Y.-S. (1996). *Effectiveness and Safety of Low-Dose Pravastatin and Squalene, Alone and in Combination, in Elderly Patients with Hypercholesterolemia*. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36(5), 422–427. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb05029.x
- Chelliah, D. A. 2008. *Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant Cinamomumcamphora Through Bio-informatics*. *Ethnobotanical Leaflets*. 12:181-190.
- Davey Patrick. 2006. *At a Glance Medicine*. Alih bahasa: Anissa Racmalia. Jakarta: Erlangga

- Departemen Kesehatan, RI. *Riset kesehatan dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia: 2013.
- Fatchiyah. 2015. *Prinsip Dasar Bioinformatika*. Malang: UB Press: 126.
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V. (2014). *Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource*. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), 444–457. doi:10.1007/s10593-014-1496-1
- Goswami, Shambaditya. 2017. *Ayuverdic, Phytochemical and pharmacological Review of Schleicheria oleosa (Lour.) Oken: A Traditional Plant with Enormous Biological Activity*. *World Journal of Pharmaceutical Research*, October: 295–309. 6. 10.20959/wjpr201710-9370.
- Hendromartono, Tjokropawiro A, Sutjahjo A, Pranoto A, Murtiwi S, Adi S, dkk. *Dislipidemia*. Dalam: Tjokropawiro A, Setiawan Boedi S, Pranoto A, Nasronudin, Santoso D, Soegiarto G, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Surabaya: Airlangga University Press; 2007; 93-106.
- Iryani, Eva. *al-Qur'an dan Ilmu Pengetahuan*, dalam *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, Vol. XVII, No. 3, (2017). 66–83.
- Jadhav, P. B., Yadav, A.R., Gore, M.G. 2015. *Concept of Drug Likeness in Pharmaceutical Research*. *International Journal of Pharma and Bio Science*, 6(4): 142-154.
- Jamkhande, P.G. 2014. *Antioxidant, Antimicrobial Activity and In Silico PASS prediction of Annona reticulate Linn. Root. Extract*. *Journal of basic and applied science*. 3: 140-148.
- Kesuma, Dini & Tri Purwanto, Bambang & Siswodihardjo, Siswandono & Hardjono, Suko. (2018). *Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.3. 10.20961/jpscr.v3i1.16266.
- Lachenmeier, D. W., Monakhova, Y. B., Kuballa, T., Löbell-Behrends, S., Maixner, S., Kohl-Himmelseher, M., ... Steffen, C. (2012). *NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (Monascus spp.) food supplements*. *Chinese Medicine*, 7(1), 8. doi:10.1186/1749-8546-7-8
- Laily, 2015. *Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Murbei (Morus Alba L.) Dengan Simvastatin Terhadap Kolesterol Total Tikus Putih Hiperkolesterolemia*. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta 2015

- Laskowski, Roman dan Swindells, Mark. (2011). *LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery*. Journal of chemical information and modelling: 2778-2786.
- Lestari WA dan Utari DM. *Faktor Dominan Hiperkolesterolemia pada Pra-Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Rangkapanjaya kota Depok*. Berita Kedokteran Masyarakat. 2017; 33(6): 267-272.
- Loscalzo, Joseph. *Harrison Kardiologi dan Pembuluh Darah*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG; 2015.
- Morris, G. M., Goodsell, D.S., Pique, M.E., Lindstrom, W Huey, R., Forli, S., Olson, A. J. 2009. *Autodock Version 4.2: Automated Docking of Flexible Ligand of Flexible Receptor*. La Jolla, California, U. S. A: The Scripps Research Institute.
- Mytilinaiou, M., Kyrou, I., Khan, M., Grammatopoulos, D. K., & Randeva, H. S. (2018). *Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management*. *Frontiers in Pharmacology*, 9. doi:10.3389/fphar.2018.00707
- Nerkar, Amit & Kudale, S.A. & Joshi, Poorvashree & Chikhale, Hemant. (2012). *In Silico screening, synthesis and pharmacological evaluation of novel quinazolinones as NMDA receptor inhibitors for anticonvulsant activity*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 4. 449-453.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). *Open Babel: An open chemical toolbox*. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33. doi:10.1186/1758-2946-3-33
- PERKENI, 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. Jakarta: PB. PERKENI: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Popa, O., Băbeanu, N. E., Popa, I., Niță, S., & Dinu-Pârvu, C. E. (2015). *Methods for Obtaining and Determination of Squalene from Natural Sources*. *BioMed Research International*, 2015, 1–16. doi:10.1155/2015/367202
- Pramely, R. & Raj, T. Leon. (2012). *Prediction of biological activity spectra of a few phytoconstituents of Azadirachta indica A. J Biochem Tech*. 3(4): 375-379.
- Rafliyanti, Y. 2010. *Produksi Iovastatin Kapang Aspergillus spp. & Pengaruhnya terhadap Kadar Kolesterol dalam Darah Tikus (Rattus norvegicus L.) galur Sprague dawley*. Tesis Departemen Biologi FMIPA UI, Depok
- RCSB. 2014. *About the PDB Archive and the RSCB PDB*. Retrived from Protein Data. Bank:<http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=generalinformation/aboutpdb/index.html>: 7.

- Rebecca Vanessa, Lorensia Maria Ekawati Purwijantiningsih, Yuniarti Aida *Pemanfaatan Minuman Serbuk Instan Kayu Manis (Cinnamomum Burmannii Bl.) Untuk Menurunkan Kadar Kolesterol Total Darah Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus)*. Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta: 2014.
- Sandeep, G., Nagasree, K. P., Hanisha, M., & Kumar, M. M. K. (2011). *AUDocker LE: A GUI for virtual screening with AUTODOCK Vina*. *BMC Research Notes*, 4(1), 445. doi:10.1186/1756-0500-4-445
- Setiawan, H., Kaligis, S. and Assa, Y. (2017). *Gambaran kadar apolipoprotein B (APO-B) serum pada vegetarian lacto-ovo*. *Jurnal e-Biomedik*, 5(1).
- Shin, H. K., Kang, Y. M., & No, K. T. (2017). *Predicting adme properties of chemicals*. In *Handbook of Computational Chemistry* (pp. 2265-2301). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27282-5_59
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal Jilid Satu Edisi Kedua*. Surabaya: Airlangga University Press. hal. 360-370.
- Soran, H., Adam, S., Mohammad, J. B., Ho, J. H., Schofield, J. D., Kwok, S. Durrington, P. N. (2018). *Hypercholesterolaemia – practical information for non-specialists*. *Archives of Medical Science*, 1, 1–21. doi:10.5114/aoms.2018.72238
- Srinivas, K. & Baboo, R.V. (2011). *GC-MS study of Schleicheria oleosa (Lour.) Oken*. 2. 106-109.
- Stapleton, P. A., Goodwill, A. G., James, M. E., Brock, R. W., & Frisbee, J. C. (2010). *Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies*. *Journal of Inflammation*, 7(1), 54. doi:10.1186/1476-9255-7-54
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... Wilson, P. W. F. (2013). *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*. *Circulation*, 129 (25 suppl 2), S1–S45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
- Suita E. 2012. *Seri Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan Kesambi (Scheicheria oleosa Merr.)*. Bogor: Balai Penelitian Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan: 7-11.
- Suwardi, Muhammad. *Rahasia Sehat Rasulullah yang Tak Pernah Sakit*. Jakarta: Zahira, 2013.
- Syahputra, G., L. Ambarsari., T. Sumaryada. 2014. *Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase*. *Jurnal Biofisika*. Vol. 10 No. 01.

- Tiwari, Neha and V.N. Pandey (2016). *Ethnobotanical and phytochemical analysis of Schleicheria oleosa(lour.) oken*, *Trends in Life Sciences*, 5 (2):12-22.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). *Autodock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading*. *Journal of Computational Chemistry*, NA–NA. doi:10.1002/jcc.21334
- Vu, Le Anh, Phan Thi Cam Quyen, and Nguyen Thuy Huong. 2015. *In Silico Drug Design: Prospective for Drug Lead Discovery Vol. 4 No. 10*: 2319 –6734.
- Yuan, Shuguang & Chan, H. & Hu, Zhenquan. (2017). *Using PyMOL as a platform for computational drug design*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 7. e1298. 10.1002/wcms.1298.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Preparasi Ligan

1. Ligan yang akan digunakan diunduh dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>



PubChem National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem About Blog Submit Contact Search PubChem

COMPOUND SUMMARY

Squalene

PubChem CID: 638072

Structure: 2D 3D
Find Similar Structures

Chemical Safety: Health Hazard
Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet

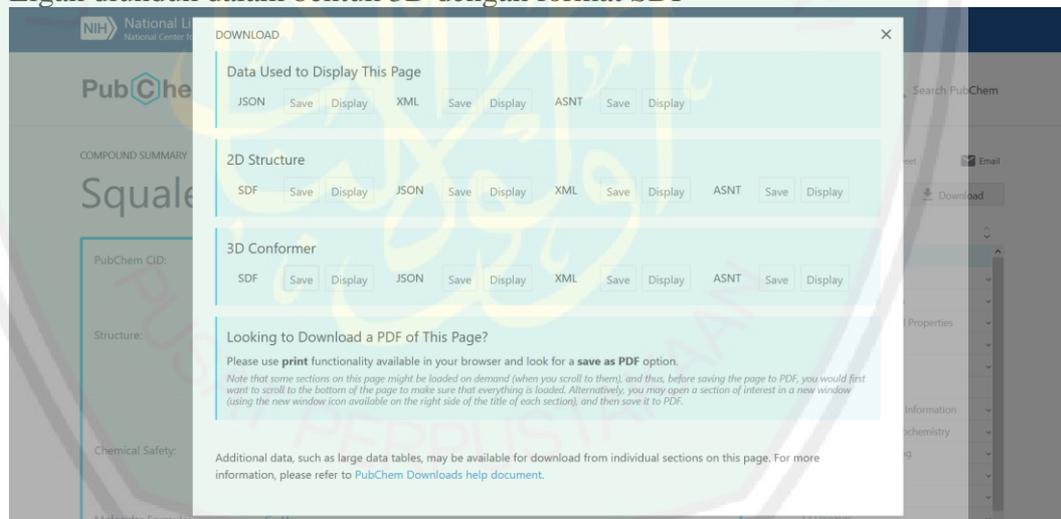
Molecular Formula: C₃₀H₅₀

Share Tweet Email
Cite Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Spectral Information
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Drug and Medication Information
- 8 Pharmacology and Biochemistry
- 9 Use and Manufacturing
- 10 Safety and Hazards
- 11 Toxicity
- 12 Diseases

2. Ligan diunduh dalam bentuk 3D dengan format SDF



PubChem National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem Search PubChem

COMPOUND SUMMARY

Squalene

PubChem CID: 638072

Structure: 2D 3D
Find Similar Structures

Chemical Safety: Health Hazard
Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet

Molecular Formula: C₃₀H₅₀

DOWNLOAD

Data Used to Display This Page

JSON Save Display XML Save Display ASNT Save Display

2D Structure

SDF Save Display JSON Save Display XML Save Display ASNT Save Display

3D Conformer

SDF Save Display JSON Save Display XML Save Display ASNT Save Display

Looking to Download a PDF of This Page?

Please use **print** functionality available in your browser and look for a **save as PDF** option.
Note that some sections on this page might be loaded on demand (when you scroll to them), and thus, before saving the page to PDF, you would first want to scroll to the bottom of the page to make sure that everything is loaded. Alternatively, you may open a section of interest in a new window (using the new window icon available on the right side of the title of each section), and then save it to PDF.

Additional data, such as large data tables, may be available for download from individual sections on this page. For more information, please refer to [PubChem Downloads help document](#).

Lampiran 2. Preparasi Reseptor

1. Struktur 3D reseptor HMG CoA Reductase dari Protein Data Base (PDB) melalui web <https://www.rcsb.org> dengan kode 1DQ9

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn More

165957 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education

Enter search term(s)

Advanced Search | Browse Annotations

Structure Summary 3D View Annotations Sequence Experiment

Biological Assembly 1

1DQ9

COMPLEX OF CATALYTIC PORTION OF HUMAN HMG-COA REDUCTASE WITH HMG-COA

DOI: 10.2210/pdb1DQ9/pdb

Classification: OXIDOREDUCTASE

Organism(s): Homo sapiens

Expression System: Escherichia coli

Mutation(s): Yes

Deposited: 1999-12-30 Released: 2000-03-08

Deposition Author(s): Isvan, E.S., Painlikar, M., Buchanan, S.K., Delsenhofer, J.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.80 Å

R-Value Free: 0.247

R-Value Work: 0.207

R-Value Observed: 0.207

wwPDB Validation

Metric	Percentile Ranks	Value
Clashscore		30
Ramachandran outliers		2.8%
Sidechain outliers		5.8%
RSZR outliers		3.3%

3D View: Structure | Electron Density | Ligand Interaction

Global Symmetry: Dihedral - D2 (3D View)

2. Pembersihan molekul-molekul yang tidak dibutuhkan menggunakan *software* pymol

PyMOL

File Edit Build Movie Display Setting Scene Mouse Wizard Plugin Help

COMPND 5 EC: 1.1.1.34;

COMPND 6 DISULFIDED: YES;

COMPND 7 MUTATION: YES;

ObjectMolecule: Read secondary structure assignments.

ObjectMolecule: Read crystal symmetry information.

Load: PDB-string loaded into object "Reseptor_HMG_CoA_Reductase_14q9", state 1.

Setting: sel_view set to auto.

No key mapping for "CTRL-D".

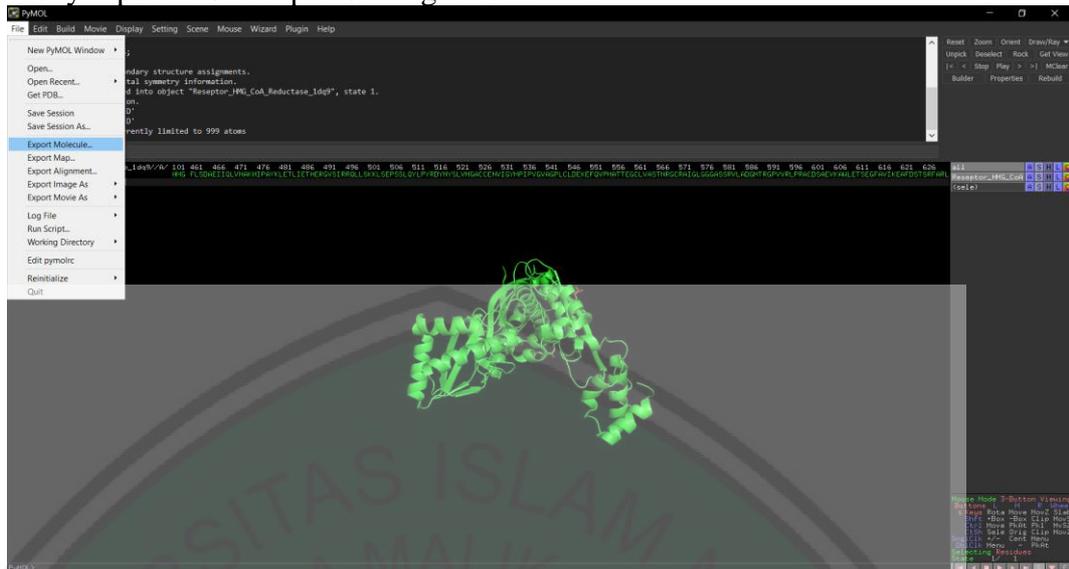
Error: Sorry, clean is currently limited to 999 atoms.

PyMOL:

Reseptor_HMG_CoA_Reductase_14q9/W 101 461 464 471 476 481 486 491 496 501 506 511 516 521 526 531 536 541 546 551 556 561 566 571 576 581 586 591 596 601 606 611 616 621 626

Can: Educational Use Only

3. Menyimpan Hasil Preparasi dengan format cif



4. Mengubah format cif menjadi pdb menggunakan software open babel



Lampiran 3. Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA)

1. Masuk ke situs Pre ADMET online yaitu <https://preadmet.bmdrc.kr/> kemudian pilih ADME prediction

2. MOL file ligan dicopy pada notepad

3. Masukkan MOL file yang telah dicopy pada notepad ke Load Molecule pada web Pre ADMET online

4. Hasil prediksi *Human Intestinal Absorption (HIA)*

ID	Value
BBB	27.4639*
Buffer_solubility_mg_L	3.29922e-005
Caco2	23.4049*
CYP_2C19_inhibition	Inhibitor
CYP_2C9_inhibition	Inhibitor
CYP_2D6_inhibition	Non
CYP_2D6_substrate	Non
CYP_3A4_inhibition	Inhibitor
CYP_3A4_substrate	Substrate
HIA	100.000000
MDCK	68.0119*
Pgp_inhibition	Inhibitor
Plasma_Protein_Binding	100.000000
Pure_water_solubility_mg_L	0.000129405
Skin_Permeability	-0.475096*
SKlogD_value	12.111380
SKlogP_value	12.111380
SKlogS_buffer	-10.095140
SKlogS_pure	-9.501600

Lampiran 4. Uji *Lipinski Rule of five* (Ro5)

- Masuk ke situs uji *Lipinski Rule of five* online yaitu <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>

Lipinski Rule of Five

Lipinski rule of 5 helps in distinguishing between drug like and non drug like molecules. It predicts high probability of success or failure due to drug likeness for molecules complying with 2 or more of the following rules

- Molecular mass less than 500 Dalton
- High lipophilicity (expressed as LogP less than 5)
- Less than 5 hydrogen bond donors
- Less than 10 hydrogen bond acceptors
- Molar refractivity should be between 40-130

These filters help in early preclinical development and could help avoid costly late-stage preclinical and clinical failures. To draw a chemical structure [Click Here](#) and follow the instructions given.

Step 1: Input Drug File.

Input PDB file No file selected.

Step 2: Input pH Value

pH Value [Value ranges from 0.0 to 14.0]

Step 3: Click on 'Submit' to submit your job

How to Use the Tool

OPTION 1:-

- The input file should be in the following formats[[*.pdb](#), [*.mol](#), [*.mol2](#), [*.xyz](#), [*.sdf](#), [*.smi](#)]
- The input file name should not contain whitespace(s).
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.
- If the results were not showing, please recheck you input file format and submit it again.

OPTION 2:-

- Masukkan senyawa ligan bentuk 3D dengan format pdb kemudian submit

Lipinski Rule of Five

Lipinski rule of 5 helps in distinguishing between drug like and non drug like molecules. It predicts high probability of success or failure due to drug likeness for molecules complying with 2 or more of the following rules

- Molecular mass less than 500 Dalton
- High lipophilicity (expressed as LogP less than 5)
- Less than 5 hydrogen bond donors
- Less than 10 hydrogen bond acceptors
- Molar refractivity should be between 40-130

These filters help in early preclinical development and could help avoid costly late-stage preclinical and clinical failures. To draw a chemical structure [Click Here](#) and follow the instructions given.

Step 1: Input Drug File.

Input PDB file

Step 2: Input pH Value

pH Value [Value ranges from 0.0 to 14.0]

Step 3: Click on 'Submit' to submit your job

How to Use the Tool

OPTION 1:-

- The input file should be in the following formats[[*.pdb](#), [*.mol](#), [*.mol2](#), [*.xyz](#), [*.sdf](#), [*.smi](#)]
- The input file name should not contain whitespace(s).
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.
- If the results were not showing, please recheck you input file format and submit it again.

OPTION 2:-

3. Hasil uji *Lipinski Rule of five* (Ro5)


Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computational Biology, IIT Delhi


Home | Group | Publications | Resources | Webmail | Contact Us

Lipinski Rule of Five

Lipinski rule of 5 helps in distinguishing between drug like and non drug like molecules. It predicts high probability of success or failure due to drug likeness for molecules complying with 2 or more of the following rules

- Molecular mass less than 500 Dalton
- High lipophilicity (expressed as LogP less than 5)
- Less than 5 hydrogen bond donors
- Less than 10 hydrogen bond acceptors
- Molar refractivity should be between 40-130

These filters help in early preclinical development and could help avoid costly late-stage preclinical and clinical failures .To draw a chemical structure [Click Here](#) and follow the instructions given.

Step 1: Input Drug File.

Input PDB file No file selected.

Step 2 : Input pH Value

pH Value [Value ranges from 0.0 to 14.0]

Step 3: Click on 'Submit' to submit your job

Result

```

mass: 410.000000
hydrogen bond donor: 0
hydrogen bond acceptors: 0
LOGP: 10.605008
Molar Refractivity: 140.060028
          
```

How to Use the Tool

OPTION 1:-

- The input File should be in the following formats[*[.pdb](#), *[.mol](#),*[.mol2](#),*[.xyz](#),*[.sdf](#),*[.smi](#)]
- The input file name should not contain whitespace(s).
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.
- If the results were not showing, please recheck you input file format and submit it again.

OPTION 2:-

- To draw a chemical structure [Click Here](#) .
- Follow the instructions given.
- Browse and Upload the file.
- Click on Submit.

For Feedback/Queries/Reportings bugs/Suggestions mail us at : abhilash@sfbio-iitd.res.in

References:
 Cite as:
 Lipinski CA (December 2004). "Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution". *Drug Discovery Today: Technologies* 1 (4): 337â€"341. [doi:10.1016/j.ddtec.2004.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007)
 B. Jayaram, Tanya Singh, Goutam Mukherjee, Abhinav Mathur, Shashank Shekhar, and Vandana Shekhar, "Sanjeevini: a freely accessible web-server for target directed lead molecule discovery", *BMC Bioinformatics*, 2012, 13, S7. <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/13/S17/S7>

© Copyright 2004-2015, Prof B. Jayaram & Co-workers. All rights reserved. | Disclaimer

Number of Hits since 4th April 2009: 12383

Lampiran 5. Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS)

1. Masuk ke situs uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) online yaitu <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> kemudian pilih *go for prediction*.

The screenshot displays the Way2Drug PASS online website. The header includes the Way2Drug logo and navigation links: Home, Definition, Products, Services, FAQ, and Contacts. The main content area features the 'PASS online' logo with the tagline 'It is easy to use' and a 'GO for prediction' button. Below this, there is a section titled 'Get more information about biological potential of your compounds' with a brief description of the service. To the right, there is a 'News' section with two articles. At the bottom, there is a 'Predict new compound' section with buttons for 'Predict new compound', 'View all results', 'View this on site', 'SMILES', 'MOL file', and 'Mol file', and a 'Get prediction' button.

Way2Drug PREDICTIVE SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

Home Definition Products Services FAQ Contacts

PASS online
Better solutions for your research and development
It is easy to use
GO for prediction

Get more information about biological potential of your compounds.

PASS Online predicts over 4000 kinds of biological activity, including pharmacological effects, mechanisms of action, toxic and adverse effects, interaction with metabolic enzymes and transporters, influence on gene expression, etc.

To obtain the predicted biological activity profile for your compound, only structural formula is necessary, thus, prediction is possible even for virtual structure designed in computer but not synthesized yet.

Access to PASS Online service requires a new *Registration* which

News

10 Meet with the members of Way2Drug Team at the Seminar that will be held in Room 135, Building 2, Iane Javakhsvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia on March 10, 2017 at 15:00. Vladimir Porokov "Newel Approaches for Computer-Aided Drug Discovery". (More...)

27 Meet with the members of Way2Drug Team at the Seminar that will be held in the M.V. Dorogov Center for Transfer of Pharmaceutical Technologies, Yaroslavl on February 27, 2017. Vladimir Porokov "Computer-aided approaches to drug

Taki Taki (Log out) Go

Home Definition Products Services FAQ Contacts

Predict new compound View all results View this on site
SMILES MOL file Mol file
Get prediction

Way2Drug.com ©2011 - 2020 • Version 2.0 • [Privacy Policy](#)

2. Pilih Predict new compound kemudian pilih SMILES

3. Copy SMILES ligan dari Pubchem

PubChem Squalene (Compound)

2.1.4 Canonical SMILES
CC(=CCCCC=CCCC=C)C=CC=CC(C)C
Computed by OEChem 2.1.5 (PubChem release 2019.06.18)
 ▶ PubChem

2.1.5 Isomeric SMILES
CC(=CCCC/C=C/C/C/C=C/C/C/C=C/C/C/C=C/C/C/C)C
Computed by OEChem 2.1.5 (PubChem release 2019.06.18)
 ▶ PubChem

2.2 Molecular Formula
 $C_{30}H_{50}$
Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2019.06.18)
 ▶ PubChem

2.3 Other Identifiers

2.3.1 CAS

Share Tweet Email
 Cite Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Spectral Information
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Drug and Medication Information
- 8 Pharmacology and Biochemistry
- 9 Use and Manufacturing
- 10 Safety and Hazards
- 11 Toxicity
- 12 Diseases
- 13 Literature
- 14 Patents
- 15 Biomolecular Interactions and...

4. Masukkan SMILES ligan yang sudah dicopy dari pubchem kemudian pilih *Get prediction*

PASSonline Taki Taki (Log out) Go

» Home » Definition » Products » Services » FAQ » Contacts

Predict new compound View results View database entry

SMILES MDL file Marvin JS

CC(=CCCC=C)C=CC=CC(C)C
 Get prediction

Way2Drug.com ©2011 - 2020 • Version 2.0 • Privacy Policy

5. Hasil Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS)

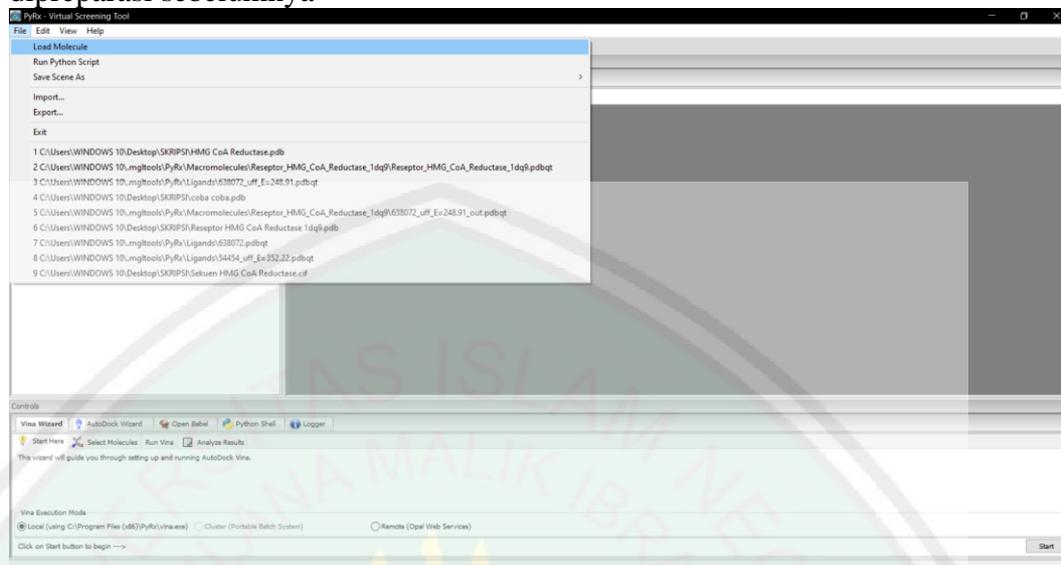
The screenshot displays the PASSonline web application interface. At the top, the logo "PASSonline" is visible, along with a user name "Taki Taki" and a "Log out" button. A navigation menu includes links for Home, Definition, Products, Services, FAQ, and Contacts. The main content area features several buttons: "Predict new compound", "View old results", "View/change profile", "SMILES", "MOL file", and "Marvin JS". A central input field contains the SMILES string C=C(C)CCC=C(C)CCC=C(C)C(C)C, with a "Get prediction" button below it. Below the input field, a table lists predicted activities with their corresponding scores:

0,598	0,023	Oxygen scavenger
0,589	0,014	Antihypercholesterolemic
0,584	0,011	Shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase inhibitor
0,600	0,027	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
0,578	0,005	N-hydroxy-2-acetamidofluorene reductase inhibitor
0,577	0,004	Pediculicide
0,592	0,022	Biotinidase inhibitor
0,577	0,007	Aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase inhibitor
0,586	0,017	Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor
0,576	0,007	Sorbitol-6-phosphate 2-dehydrogenase inhibitor
0,578	0,009	Gluconolactonase inhibitor

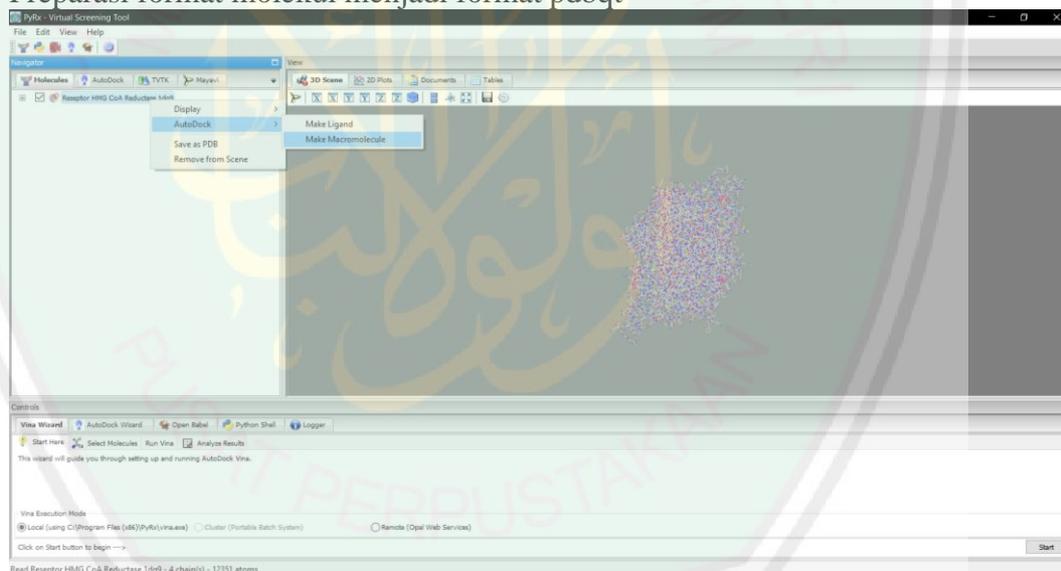
At the bottom of the interface, there is a link: "Click this place to view possible adverse & toxic effects (prediction is based on clinical manifestations, which are sometimes observed in a few or even in a single patient)".

Lampiran 6. Uji *Molecular Docking* dengan Pyrx

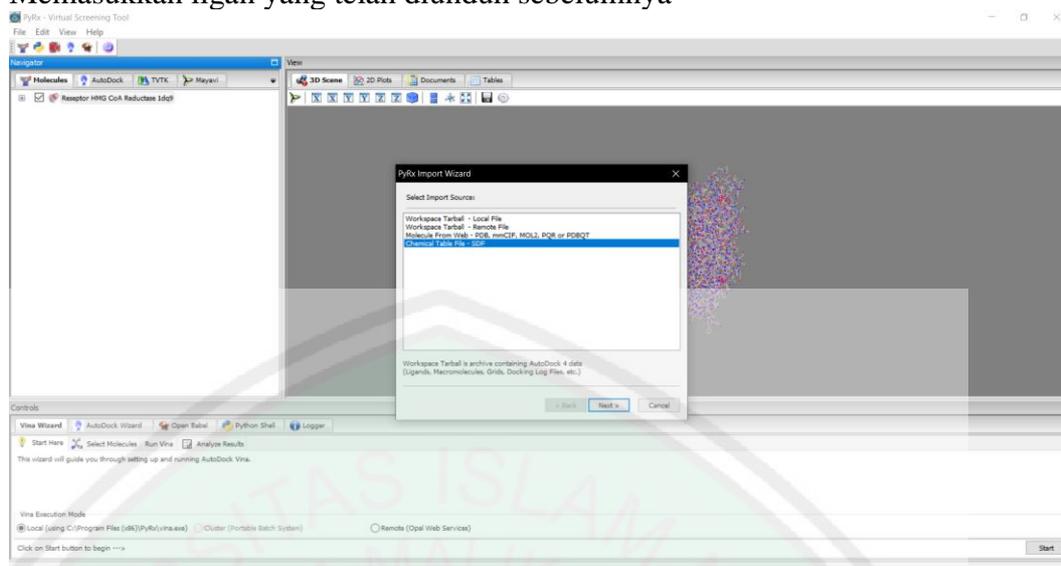
1. Membuka software Pyrx kemudian memasukkan file reseptor yang sudah dipreparasi sebelumnya



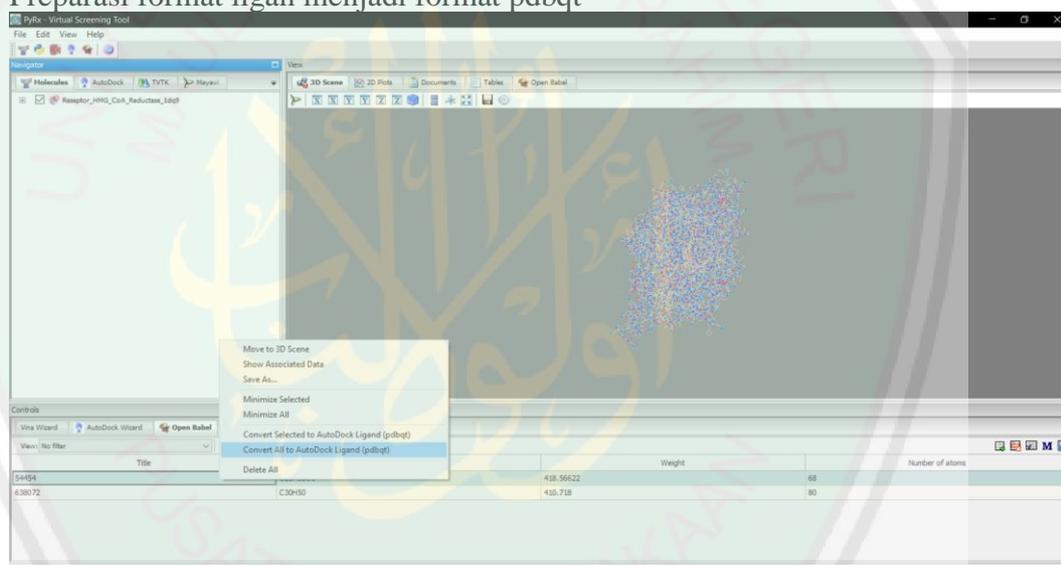
2. Preparasi format molekul menjadi format pdbqt



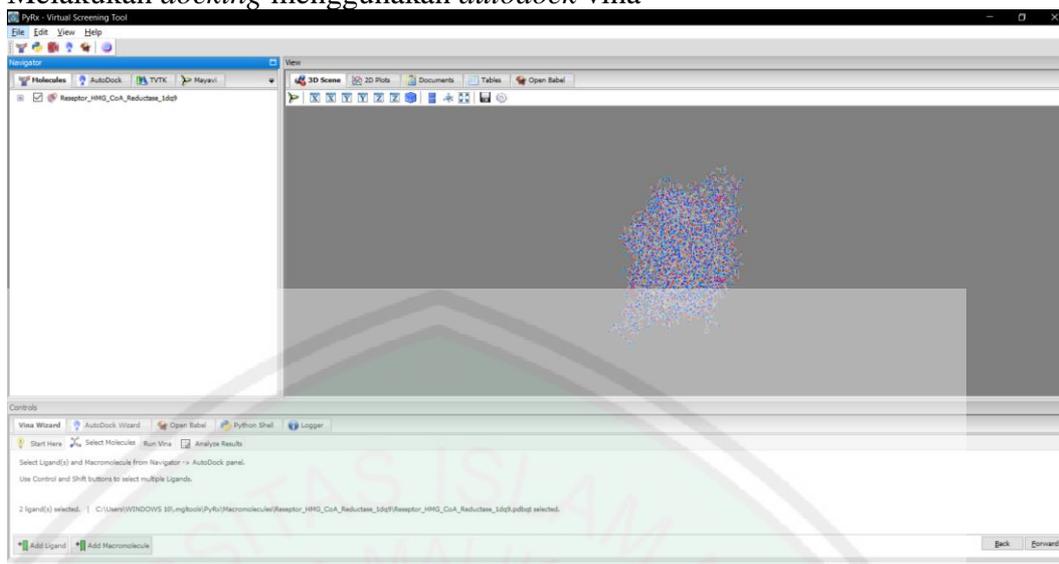
3. Memasukkan ligan yang telah diunduh sebelumnya



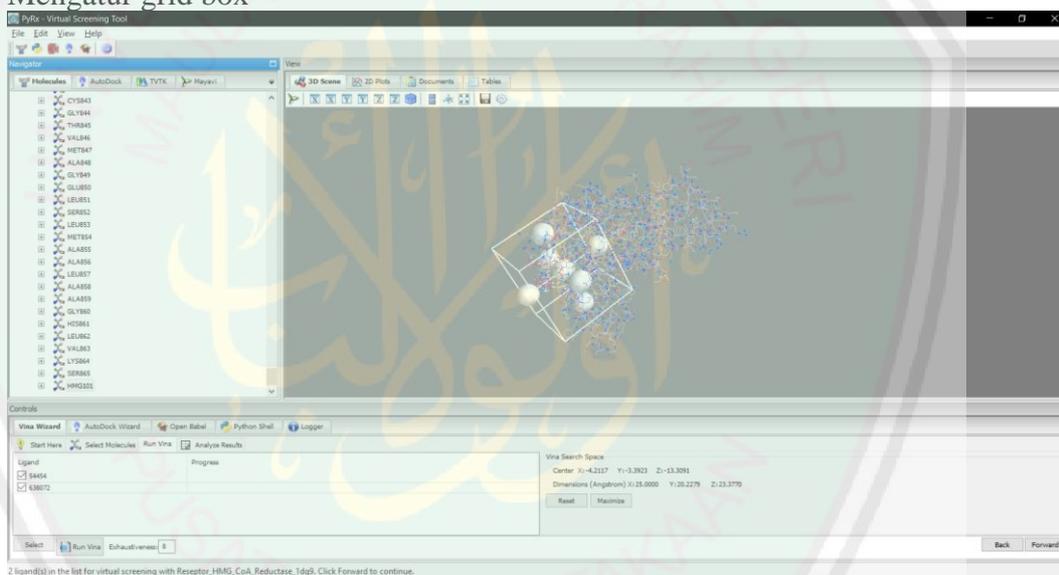
4. Preparasi format ligan menjadi format pdbqt



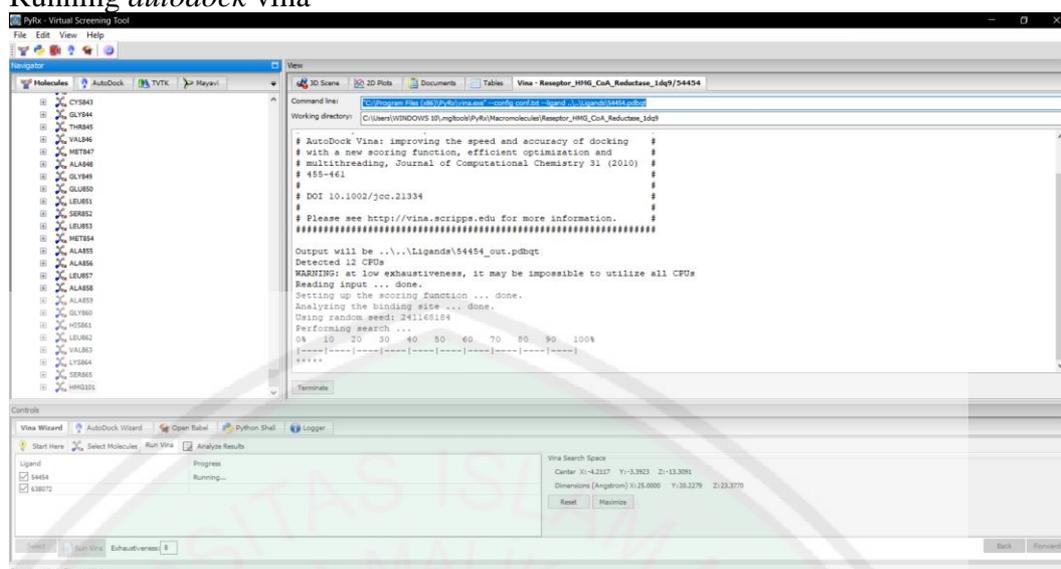
5. Melakukan *docking* menggunakan *autodock vina*



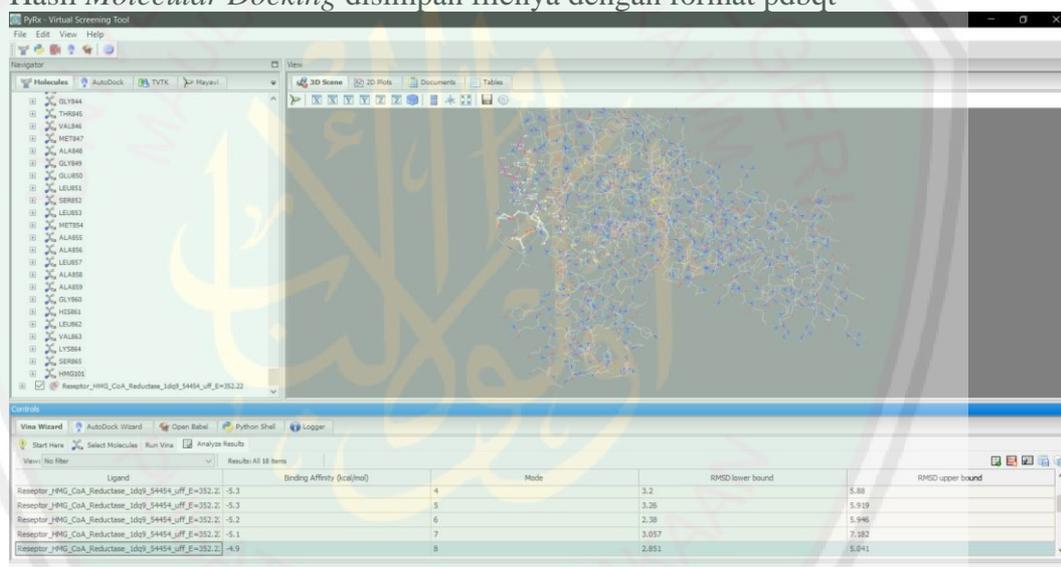
6. Mengatur grid box



7. Running autodock vina

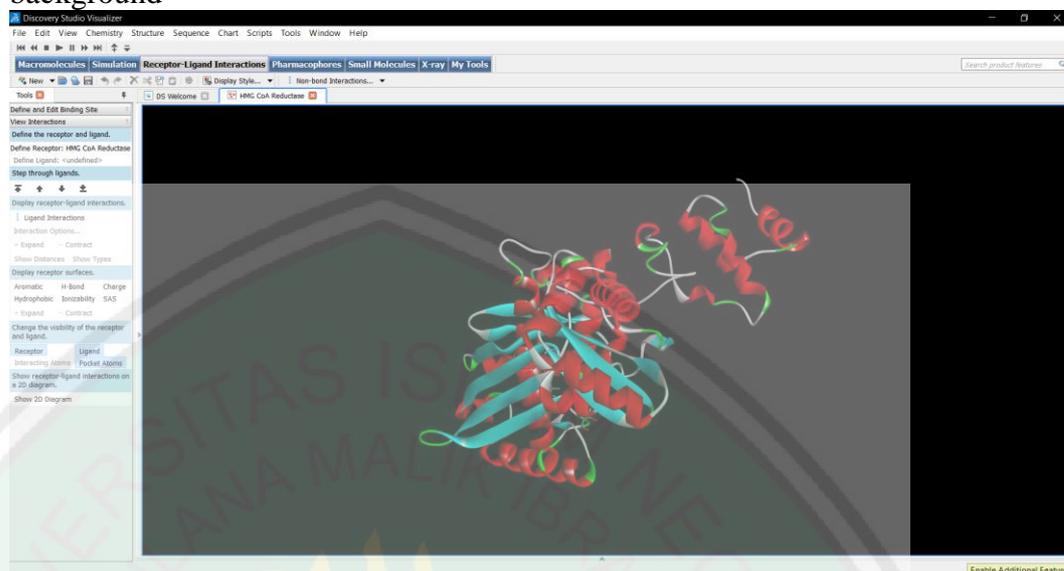


8. Hasil Molecular Docking disimpan filenya dengan format pdbqt



Lampiran 7. Visualisasi *Molecular Docking*

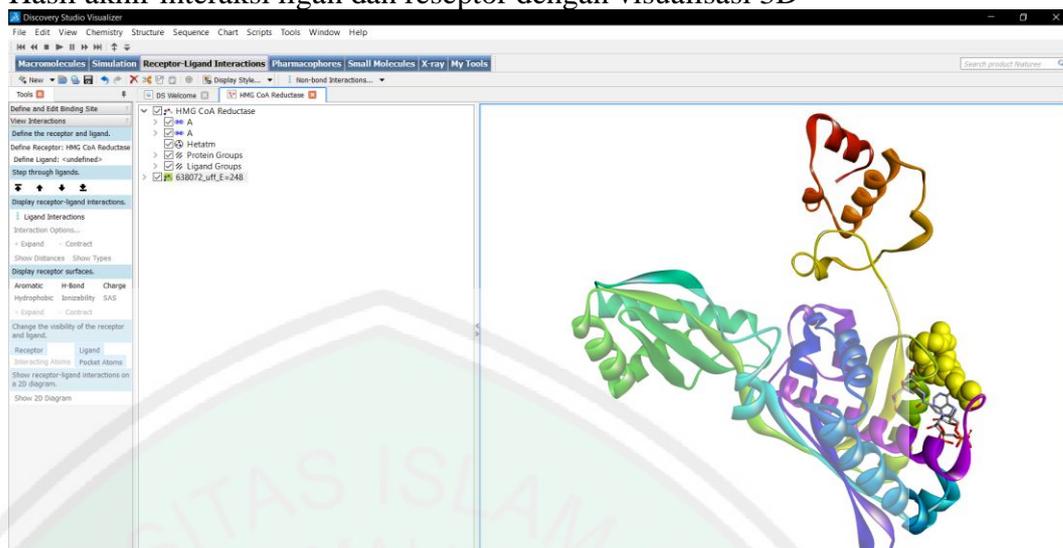
1. Membuka *software BIOVIA Discovery studio* kemudian mengubah kualitas background



2. Mengubah tampilan model struktur 3D



3. Hasil akhir interaksi ligan dan reseptor dengan visualisasi 3D

Lampiran 8. Data nilai *binding affinity* ligan-reseptor

No	Senyawa	Model	rmsd/ub	rmsd/lb	<i>Binding affinity</i> (kkal/ mol)
1	Squalene	0	0.0	0.0	-4,6
		1	6.307	3.094	-4,5
		2	5.98	2.034	-4,4
		3	7.307	1.971	-4,4
		4	7.003	3.082	-4,4
		5	4.812	2.126	-4,4
		6	5.922	1.709	-4,3
		7	6.184	1.938	-4,2
2	Simvastatin	0	0.0	0.0	-5,9
		1	1.871	0.967	-5,7
		2	1.989	1.245	-5,6
		3	3.205	2.307	-5,4
		4	5.88	3.2	-5,3
		5	5.919	3.26	-5,3
		6	5.946	2.38	-5,2
		7	7.182	3.057	-5,1
		8	5.041	2.851	-4,9