

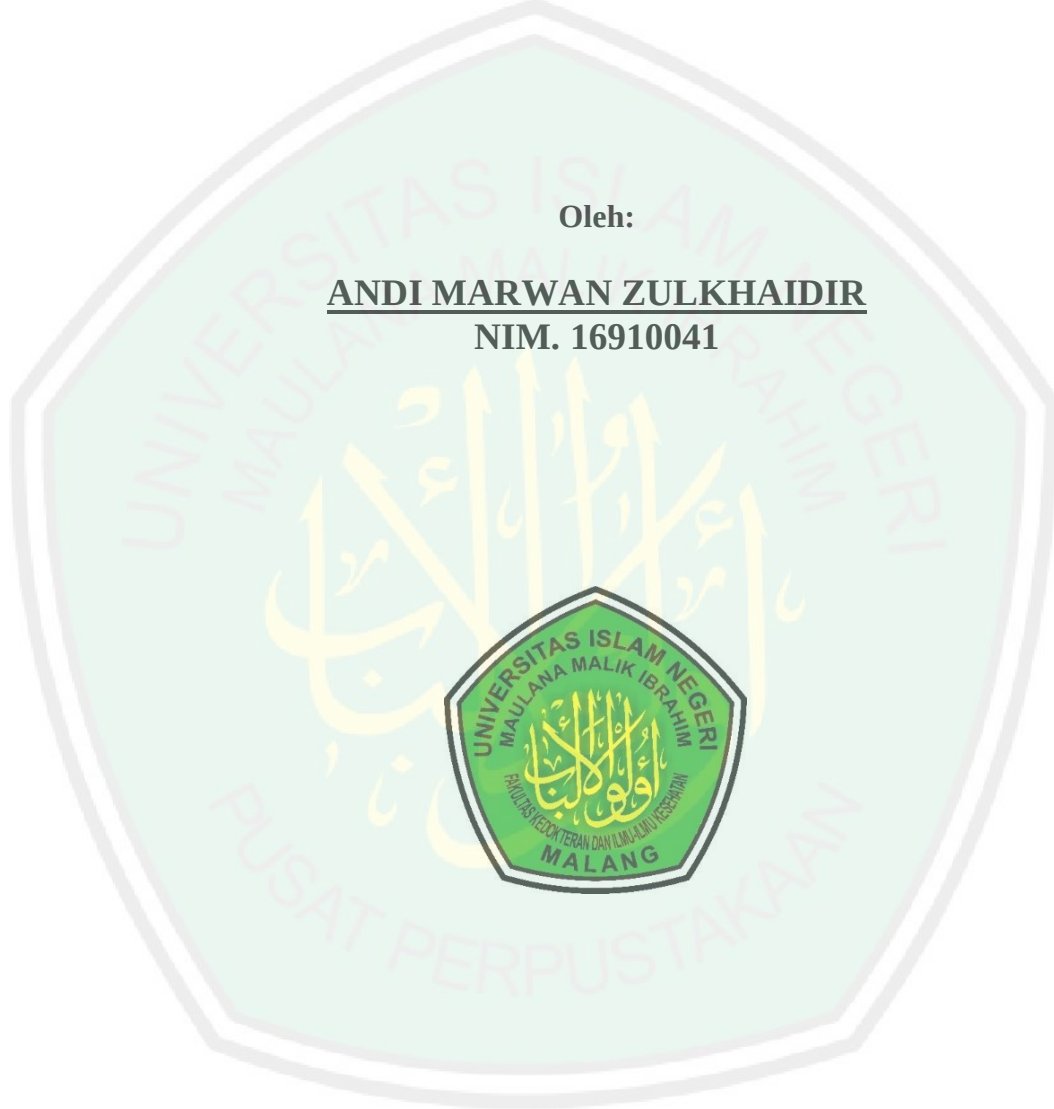
**POTENSI CYANIDIN-3-GLUCOSIDE BUAH SENGGANI
(*Melastoma malabathricum* L.) SEBAGAI ANTI
HIPERKOLESTEROLEMIA SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:

ANDI MARWAN ZULKHAIDIR

NIM. 16910041



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

2020

**POTENSI CYANIDIN-3-GLUCOSIDE BUAH SENGGANI
(*Melastoma malabathricum* L.) SEBAGAI ANTI
HIPERKOLESTEROLEMIA SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Ditujukan 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:

**ANDI MARWAN ZULKHAIDIR
NIM. 16910041**

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

**POTENSI *CYANIDIN-3-GLUCOSIDE* BUAH SENGGANI
(*Melastoma malabathricum L.*) SEBAGAI ANTI
HIPERKOLESTEROLEMIA SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

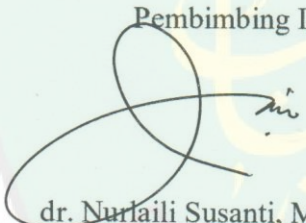
Oleh:

ANDI MARWAN ZULKHAIDIR
NIM. 16910041

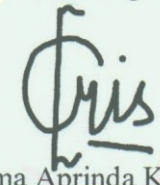
Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 23 Juni 2020

Pembimbing I,

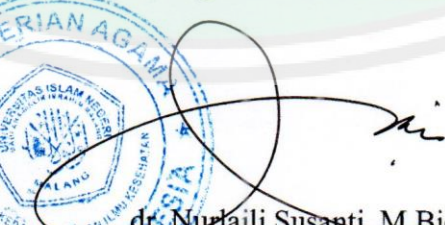

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

Pembimbing II,


drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si
NIP. 19821005 200912 2 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter




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

**POTENSI CYANIDIN-3-GLUCOSIDE BUAH SENGGANI
(*Melastoma malabathricum L.*) SEBAGAI ANTI
HIPERKOLESTEROLEMIA SECARA *IN SILICO***

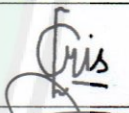
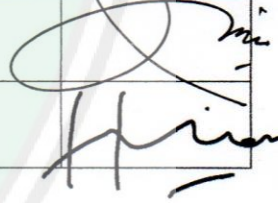
SKRIPSI

OLEH:

ANDI MARWAN ZULKHAIDIR
NIM. 16910041

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

Tanggal: 26 Juni 2020

Penguji Utama	<u>dr. Lailia Nur Rachma, M.Biomed</u> NIP. 19840623 201101 2 009	
Ketua Penguji	<u>drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si</u> NIP. 19821005 200912 2 001	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed</u> NIP. 19831024 201101 2 007	
Penguji Integrasi Keislaman	<u>drg. Anik Listyana, M.Biomed</u> NIP. 19800805 200912 2001	

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 : Andi Marwan Zulkhaidir

NIM : 16910041

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.

Batu, Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



Andi Marwan Zulkhaidir
NIM. 16910041

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan proposal ini dengan baik.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terima kasih seiring do'a dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya proposal ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman berharga.
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 FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed selaku ketua Program Studi Pendidikan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan selaku pembimbing I yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
4. drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed selaku penguji utama pada seminar proposal.
6. dr. Lailia Nur Rahma, M.Biomed selaku penguji utama pada ujian akhir skripsi.

7. Segenap sivitas akademik Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
8. Bundaku (Hj.Nurmawati Arna, S.Pd) dan Ettaku (Drs. H. M. Rusydi, M.Ag) tercinta, yang senantiasa memberikan do'a, dukungan dan restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
9. Kakak tercintaku Andi Muh. Muhsin ST, Andi Zulkarnain ST, dan Andi Fadlil Jauhari, S.Kep, Ns. yang selalu memberikan dukungan.
10. Nur Hildah Inayah, S.K.G selaku teman terdekat yang senantiasa mendukung dan mendengar keluh kesahku.
11. Teman-teman NEONATUS 2016 yang selalu menyemangati dan menjadi tempat berbagi ilmu, canda, serta tawa selama menuntut ilmu di kota perantauan.
12. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal baik berupa materil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan prposal ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga proposal ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi.

Amin Ya Rabbal Alamin

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Batu, Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSUTUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	5
1.4.2 Manfaat Aplikatif.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Hiperkolesterolemia.....	6
2.1.1 Definisi Hiperkolesterolemia	6
2.1.2 Sintesis Kolesterol.....	7

2.1.3 Patofisiologi Hiperkolesterolemia.....	12
2.2 HMG-CoA <i>reductase</i>	14
2.3 Tanaman Senggani	15
2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman Senggani.....	16
2.3.2 Kandungan Buah Senggani.....	16
2.4 Antosianin	18
2.5 Analisis <i>In Silico</i> Dengan Metode <i>Molecular Docking</i>	21
2.5.1 Model Ikatan Interaksi Ligan – Reseptor.....	24
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	26
3.1 Kerangka Konsep	26
3.2 Hipotesis	28
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	29
4.1 Desain Penelitian	29
4.2 Variabel Penelitian	29
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	30
4.4 Alat dan Bahan	30
4.4.1 Alat.....	30
4.4.2 Bahan.....	31
4.5 Definisi Operasional	31
4.6 Prosedur Penelitian	31
4.6.1 Preparasi Ligan.....	31
4.6.2 Preparasi Protein Reseptor	32
4.6.3 Preparasi Ligan dan Protein Target dalam Format PDBQT	32
4.6.4 Preparasi <i>Grid Parameter File</i>	33

4.6.5 Preparasi <i>Config Docking</i>	33
4.6.5. Validasi Simulasi <i>Docking</i>	33
4.6.5 Simulasi <i>Docking</i> Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding	34
4.6.7 Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	35
4.7 Alur Penelitian	36
4.8 Analisis Hasil	37
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	38
5.1 Hasil Penelitian	38
5.1.1. Optimasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa <i>Cyanidin-3-glucoside</i>	38
5.1.2. Preparasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa HMGCoAr	38
5.1.3. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	39
5.1.4 Docking Senyawa Uji <i>Cyanidin-3-glucoside</i> dan Senyawa Pembanding Simvastatin dalam Protein HMG-CoA <i>reductase</i>	42
5.1.5 Interaksi Senyawa Uji <i>Cyanidin-3-glucoside</i> dan Senyawa Pembanding Simvastatin dalam Protein HMG-CoA <i>reductase</i>	44
5.2 Pembahasan	45
5.3 Integrasi Islam Tentang Potensi <i>Cyanidin-3-glucoside</i> dalam Buah Senggani (<i>Melastoma malabathricum L.</i>) Sebagai Anti Hiperkolesterolemia Secara <i>In Silico</i>.	49
BAB VI PENUTUP	53
6.1 Kesimpulan	53
6.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Pembentukan <i>mevalonate</i>	7
Gambar 2. 2 Pembentukan 5-pirofosfomevalonat.....	8
Gambar 2. 3 Pembentukan farnesil pirofosfat (FPP).....	9
Gambar 2. 4 Pembentukan <i>squalene</i>	10
Gambar 2. 5 Pembentukan lanosterol.....	11
Gambar 2. 6 Pembentukan kolesterol.....	12
Gambar 2. 7 Bentuk kompleks situs aktif HMG-CoA <i>reductase</i> dengan statin..	14
Gambar 2. 8 (A) Buah senggani belum matang; (B) Buah senggani matang	16
Gambar 2. 9 Struktur antosianin.....	19
Gambar 2. 10 Struktur kimia <i>cyanidin-3-glucoside</i> buah senggani	20
Gambar 2. 11 Simulasi molecular <i>docking</i>	23
Gambar 2. 12 Ilustrasi <i>docking</i>	24
Gambar 5. 1 Hasil optimasi <i>cyanidin-3-glucoside</i>	38
Gambar 5. 2 (A) Hasil optimasi struktur HMGC _o Ar; (B) <i>Native ligand</i>	39
Gambar 5. 3 (A) Grid parameter sisi aktif HMGC _o Ar; (B) Nilai Grid parameter native ligand dalam format *.txt	40
Gambar 5. 4 Interaksi simvastatin dengan HMG-CoAr	44
Gambar 5. 5 Interaksi <i>cyanidin-3-glucoside</i> dengan HMGC _o Ar.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi hiperkolesterolemia NCEP ATP III 2002	6
Tabel 2. 2 Uji fitokimia ekstrak etanol buah mentah & buah masak senggani	17
Tabel 2. 3 Hasil analisis ekstrak buah senggani setelah maserasi	17
Tabel 2. 4 Panjang gelombang (λ) maximum serapan cahaya tampak dari 6 jenis antosianin	19
Tabel 5. 1 Hasil validasi metode <i>molecular docking</i>	41
Tabel 5. 2 Hasil <i>docking</i> senyawa uji <i>cyanidin-3-glucoside</i> dan senyawa pembanding simvastatin.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Struktur 3D makromolekul HMGCoAr.....	62
Lampiran 2 Struktur 3D senyawa <i>cyanidin-3-glucoside</i> dan simvastatin.....	62
Lampiran 3 Prosedur penelitian <i>docking molecular</i>	63



DAFTAR SINGKATAN

Ala	: Alanina
ARG	: Arginin
Asn	: Asparagina
Asp	: Aspartat
ATP	: <i>Adenosina Triphosphate</i>
CETP	: <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>
CYS	: Sisteina
DPP	: 3,3-dimetilalil pirofosfat
DSV	: <i>Discovery Studio Visualizer</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FPP	: Farnesil pirofosfat
Glu	: Glutamat
Gly	: Glisina
GPP	: Geranil pirofosfat
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	: <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A</i>
IDL	: <i>Intermediete Density Lipoprotein</i>
IPP	: 3-isopentenil pirofosfat
l.b	: <i>lower bound</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
Leu	: Leusina
Lys	: Lisina
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>

NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NCEP ATP III	: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PPi	: <i>Pirofosfat</i>
RAM	: <i>Random Access Memory</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RMSD	: <i>Root Mean Score Deviation</i>
Ser	: <i>Serina</i>
TG	: <i>Trigliserida</i>
u.b	: <i>upper bound</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ΔG	: <i>Energi Bebas Gibbs</i>

ABSTRAK

Zulkhaidir, Andi Marwan. 2020. Potensi *Cyanidin-3-glucoside* Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) sebagai Anti Hiperkolesterolemia secara *In Silico*. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed (II) drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si

Latar Belakang: Hiperkolesterolemia merupakan salah satu keadaan dimana kadar kolesterol dalam tubuh melebihi batas normal dalam darah. Hiperkolesterolemia bukanlah suatu penyakit, tetapi gangguan sistem metabolik yang salah satunya disebabkan karena mengonsumsi makanan tinggi lemak yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi endotel dan memicu terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Adapun penatalaksanaan hiperkolesterolemia berupa obat golongan statin, akan tetapi obat tersebut menimbulkan beberapa efek samping yakni; peningkatan tekanan darah, kerusakan hati, gangguan gastrointestinal, kerusakan kognitif, dll. Sehingga, perlu diupayakan alternatif obat untuk menurunkan kolesterol yang lebih aman berupa pemanfaatan tanaman herbal. Salah satu tanaman yang diduga dapat menjadi alternatif obat untuk menurunkan kolesterol adalah buah senggani (*Melastoma malabathricum L.*). Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) memiliki kandungan *cyanidin-3-glucoside* yang mampu menurunkan kadar kolesterol dalam darah. **Tujuan:** Untuk mengetahui potensi *cyanidin-3-glucoside* buah senggani sebagai penghambat enzim HMG-CoA *reductase* secara *in silico*. **Metode:** Metode deskriptif kualitatif dengan menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico* untuk mengetahui *binding affinity* dan interaksi ikatan senyawa *cyanidin-3-glucoside* yang terkandung dalam buah senggani dalam menghambat enzim HMG-CoA *reductase*. **Hasil:** *Docking* antara *cyanidin-3-glucoside* dengan HMG-CoA *reductase* menghasilkan nilai energi ikatan (ΔG_{bind}) sebesar -7.7 kkal/mol. Sedangkan hasil *docking* dari simvastatin terhadap protein HMG-CoA *reductase* menghasilkan nilai energi ikatan terendah (ΔG_{bind}) sebesar -6.0 kkal/mol. **Kesimpulan:** Ikatan hasil *docking* *cyanidin-3-glucoside* memiliki afinitas yang kuat terhadap protein HMG-CoA *reductase* sebesar -7,7 kkal/mol. Sehingga *cyanidin-3-glucoside* yang merupakan kandungan antosianin pada buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) memiliki potensi sebagai anti hiperkolesterolemia

Kata kunci: *Cyanidin-3-glucoside*, buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*), antihiperkolesterolemia, *in silico*

ABSTRACT

Zulkhaidir, Andi Marwan. 2020. Potency of Cyanidin-3-glucoside from Senggani Fruit (*Melastoma malabathricum* L.) as Anti-Hypercholesterolemia *In Silico*. Thesis. Medical Department, Medical and Health Sciences Faculty, The Islamic State University Maulana Malik Ibrahim of Malang.
Advisor: (I) dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed (II) drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si

Background: Hypercholesterolemia is a condition where cholesterol levels in the body exceed the normal level in the blood. Hypercholesterolemia is not a disease, but a metabolic system disorder, one of which is caused by eating high-fat foods that can cause impaired endothelial function and lead to atherosclerosis and coronary heart disease. The management of hypercholesterolemia is in the form of statin drugs, but the drug causes several side effects namely; increased blood pressure, liver damage, gastrointestinal disorders, cognitive damage, etc. Thus, alternative medicines to reduce cholesterol are safer in the form of herbal plants. One of the plants that are thought to be an alternative medicine to reduce cholesterol is senggani fruit (*Melastoma malabathricum* L.). Senggani fruit (*Melastoma malabathricum* L.) contains cyanidine-3-glucoside which can reduce blood cholesterol levels. **Objective:** To determine the potential of cyanidin-3-glucoside from senggani fruit as an inhibitor of the enzyme HMG-CoA reductase in silico. **Method:** A qualitative descriptive method using molecular docking method in silico to determine the binding affinity and the interaction of cyanidin-3-glucoside compounds contained in senggani in inhibiting the HMG-CoA reductase enzyme. **Results:** Docking between cyanidin-3-glucoside and HMG-CoA reductase produced a bond energy value (ΔG_{bind}) of -7.7 kcal/mol. While the docking results from simvastatin against HMG-CoA reductase protein produced the lowest bond energy value (ΔG_{bind}) of -6.0 kcal/mol. **Conclusion:** The cyanidin-3-glucoside docking bond has a strong affinity for HMG-CoA reductase protein of -7.7 kcal/mol. So that cyanidin-3-glucoside which is an anthocyanin content in Senggani fruit (*Melastoma malabathricum* L.) has potential as an anti-hypercholesterolemia

Keywords: Cyanidin-3-glucoside, Senggani fruit (*Melastoma malabathricum* L.), anti hypercholesterolemia, in silico

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu gangguan dislipidemia primer yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi kadar kolesterol total >240 mg/dl, meningkatnya kadar *low density lipoprotein* (LDL) >160 mg/dl, meningkatnya kadar trigliserida (TG) ≥ 200 mg/dL dan menurunnya *high density lipoprotein* (HDL) <40 mg/dl dalam plasma darah (Loscalzo, 2017; Setiati *et al.*, 2014). Meningkatnya konsentrasi kadar kolesterol melebihi batas normal dalam darah dapat mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang dapat menyebabkan aterosklerosis (Daniati dan Erawati, 2018).

Menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), prevalensi pada penduduk Indonesia berusia ≥ 15 tahun didapatkan kadar kolesterol total diatas nilai normal sebesar 35,9% (30% laki-laki, dan 39,6% wanita). Prevalensi kadar LDL diatas nilai normal meningkat sebesar 15,9% (13,4% laki-laki, dan 17,6% wanita). Prevalensi kadar trigliserida diatas nilai normal meningkat sebesar 11,9% (14,7% laki-laki, dan 10,2% wanita). Prevalensi kadar HDL dibawah nilai normal sebesar 22,9% (34,8% laki-laki, dan 15,3% wanita) (RISKESDAS, 2013).

Kejadian hiperkolesterolemia bukanlah suatu penyakit, tetapi merupakan gangguan sistem metabolik yang salah satunya disebabkan karena mengonsumsi makanan yang tinggi lemak (Magdalena *et al.*, 2016). Makanan yang mengandung lemak akan mengalami proses pencernaan di dalam usus menjadi asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol dalam bentuk kilomikron (Silbernagl dan Lang, 2013). Kolesterol berasal dari hasil biosintesis kolesterol yang diproses

dalam hati. Sintesis kolesterol diperantarai oleh enzim HMG-CoA *reductase* yang berperan mengubah asetil-CoA menjadi asam *mevalonate*, kemudian mengalami fosforilasi dan membentuk unit isoprenoid yang akan membentuk *squalene*. Siklisasi *squalene* akan menghasilkan sistem cincin steroid yang dikatalisis oleh *oxidosqualene lanosterol cyclase* dan menghasilkan kolesterol (Murray dan Harper, 2012). Oleh karena itu, sistesis kolesterol sangat bergantung pada aktivitas enzim HMG-CoA *reductase* (Istvan *et al.*, 2000).

Obat anti hiperkolesterol yang sering digunakan adalah obat golongan statin yakni simvastatin. Simvastatin memiliki banyak efek samping, yaitu; peningkatan tekanan darah, efek mual, nyeri sendi, kerusakan hati, gangguan gastrointestinal, rabdomiolis, gangguan otot, hepatotoksitas, kerusakan kognitif (Becker *et al.*, 2008; Clarke *et al.*, 2016; Fernandez *et al.*, 2011; Redberg dan Katz, 2012). Sehingga perlu diupayakan alternatif obat herbal untuk meminimalisir efek samping obat kolesterol (Sumayyah dan Salsabilah, 2017).

Pada QS. Asy-Syu'ara ayat 7 berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ
كَرِيمٍ ﴿الشورى: ٧﴾

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

Kandungan Quran surah Asy-Syu'ara' ayat 7 diatas dalam tafsir Al-Misbah menjelaskan bahwa sesungguhnya Allah SWT mengundang manusia mengarahkan pandangan hingga batas kemampuannya memandang untuk melihat seluruh bumi dengan aneka tanah, tumbuhan yang baik serta keajaibannya. Tumbuhan yang baik

merupakan tumbuhan yang bermanfaat bagi makhluk hidup, termasuk tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat dari penyakit. Tumbuhan yang bermanfaat merupakan anugerah dari Allah SWT yang harus dipelajari dan dimanfaatkan sesuai perintah yang tertulis dalam firman-Nya (Shihab, 2002).

Indonesia memiliki potensi kekayaan hayati melimpah yang memiliki potensi sebagai bahan obat. Salah satu tanaman yang diduga dapat menjadi alternatif obat untuk menurunkan kolesterol adalah tanaman senggani (*Melastoma malabathricum* L.) pada buahnya (Tjitrosoepomo, 2007). Berdasarkan hasil fitokimia buah senggani oleh Syafitri *et al* tahun 2014, kandungan yang dimiliki buah senggani yakni; alkaloid, triterpenoid, tanin, fenol, dan flavonoid. Senyawa flavonoid yang ditemukan dalam buah senggani adalah antosianin yang memiliki kadar sebesar 204,9847 mg/L setelah di maserasi dengan pelarut etanol 95% (Meilianti, 2018).

Antosianin memiliki efek antioksidan, fungsi antioksidan dari antosianin memiliki berbagai macam manfaat dalam mencegah berbagai penyakit degeneratif, seperti pencegahan penyakit kardiovaskuler oleh karena aterosklerosis yaitu dengan cara mengambat dan menurunkan kadar kolestrol dalam darah yang disebabkan oleh oksidasi LDL (Wallace, 2011). Selain itu, beberapa hasil riset menunjukkan antosianin berfungsi sebagai anti diabetes; anti kolesterol; anti hipertensi; anti kanker; anti inflamasi; serta anti obesitas yang dapat menyebabkan kerusakan sel atau pertumbuhan sel yang tidak bisa dikendalikan menjadi lipid peroksida atau *malondialdehyde* (MDA) yang berujung pada kematian sel di berbagai jaringan tubuh (Priska *et al.*, 2018). Pemanfaatan antosianin lebih sering digunakan dalam bidang kesehatan, antosianin berpotensi sebagai sediaan farmasi dalam industri

kosmetik maupun dalam pembuatan obat untuk mencegah dan menyembuhkan berbagai macam penyakit kronis (Westfal, 2015).

Penelitian Singh *et al* tahun 2014 membuktikan bahwa kandungan ekstrak etanol dari buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) yang berwarna merah tua kebiruan atau ungu memiliki kandungan senyawa kimia antosianin. Senyawa tersebut adalah *cyanidin-3-glucoside* yang dapat berfungsi sebagai antioksidan dan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Sedangkan penelitian lainnya, menurut Pinontoan tahun 2015 membuktikan bahwa adanya kandungan antosianin pada beras hitam (*Oryza sativa L.*). Jenis antosianin yang terdapat pada beras hitam adalah *cyanidin-3-glucoside*. Dalam penelitian ini pemberian ekstrak beras hitam dapat menurunkan kadar *low density lipoprotein* (LDL) tikus wistar yang diberi diet prodislipidemia. Penelitian tersebut menunjukkan pemberian ekstrak beras hitam sebanyak 4 g/hari selama 14 hari mampu menurunkan kadar LDL yang sebelumnya 41,82 mg/dL menjadi 17,08 mg/dL pada tikus yang diberikan pakan standar, diet prodislipidemia, dan ekstrak beras hitam. Kandungan antosianin pada beras hitam berpengaruh terhadap penurunan kadar LDL.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian secara *in silico* mengenai potensi *cyanidin-3-glucoside* pada buah senggani (*Melastoma malabathricum L.*) sebagai anti hiperkolesterolemia dengan obat pembanding menggunakan Simvastatin yang merupakan golongan obat antihiperkolesterol paling aman dan efektif terutama untuk menurunkan kolesterol yang dapat menghambat HMG-CoA *reductase* (Dewi dan Merry, 2017; Bengé *et al.*, 2020). Hal tersebut dapat menghambat sintesis kolesterol di hati (Afriyeni dan Surya, 2019). Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* untuk mengkaji

kekuatan afinitas ikatan *cyanidin-3-glucoside* yang dapat menghambat HMG-CoA *reductase*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *cyanidin-3-glucoside* buah senggani memiliki potensi penghambatan enzim HMG-CoA *reductase* secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui *cyanidin-3-glucoside* buah senggani sebagai potensi penghambat enzim HMG-CoA *reductase* secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Memberikan informasi ilmiah potensi *cyanidin-3-glucoside* buah senggani sebagai anti hiperkolesterolemia dalam menghambat HMG-CoA *reductase*.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk menggali potensi *cyanidin-3-glucoside* buah senggani sebagai anti hiperkolesterolemia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperkolesterolemia

2.1.1 Definisi Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi gangguan dislipidemia yang ditandai dengan meningkatnya kadar LDL, meningkatnya kadar trigliserida, meningkatnya kadar kolesterol total, dan menurunnya kadar HDL di dalam plasma darah. Klasifikasi hiperkolesterolemia berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) dapat dilihat pada tabel 2.1 (NCEP ATP, 2003; Loscalzo, 2014; Setiati *et al.*, 2015).

Tabel 2. 1 Klasifikasi hiperkolesterolemia NCEP ATP III (2003)

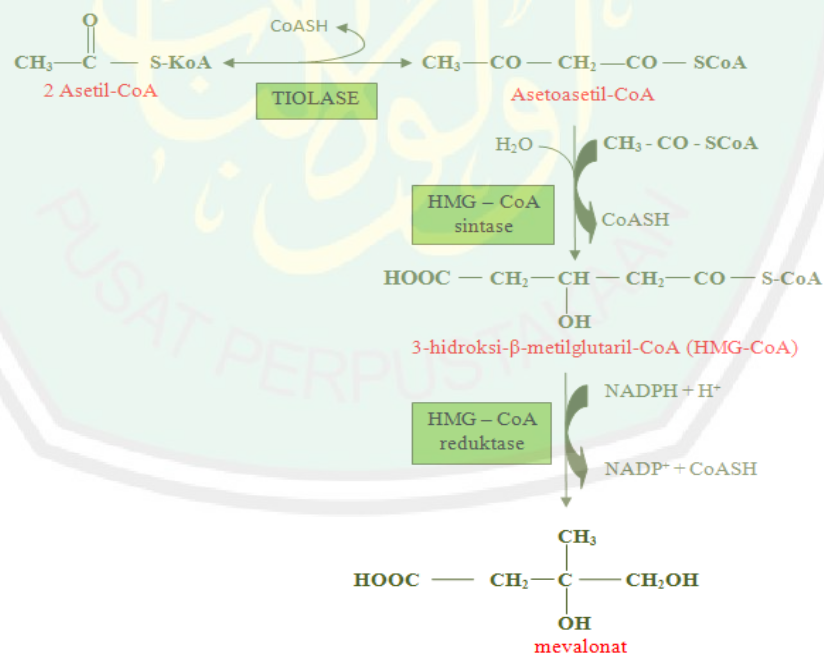
Kolesterol total (mg/dl)	
< 200	Optimal
200 – 239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL (mg/dl)	
< 100	Optimal
100 – 129	Mendekati optimal
130 – 159	Diinginkan
160 – 189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Trigliserida (mg/dl)	
< 150	Optimal
150 – 199	Diinginkan
200 – 499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi
Kolesterol HDL (mg/dl)	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi

Hiperkolesterolemia bukanlah suatu penyakit akan tetapi gangguan sistem metabolik (Wahjuni, 2016), adanya gangguan metabolik dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang merupakan salah satu faktor resiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) (Stapleton *et al.*, 2010). Faktor yang menyebabkan

terjadinya hiperkolesterolemia diantaranya; faktor umur, jenis kelamin, kegemukan (obesitas), genetik, aktivitas fisik rendah, konsumsi tinggi lemak, konsumsi makanan rendah serat, merokok, konsumsi alkohol (Magdalena *et al.*, 2016).

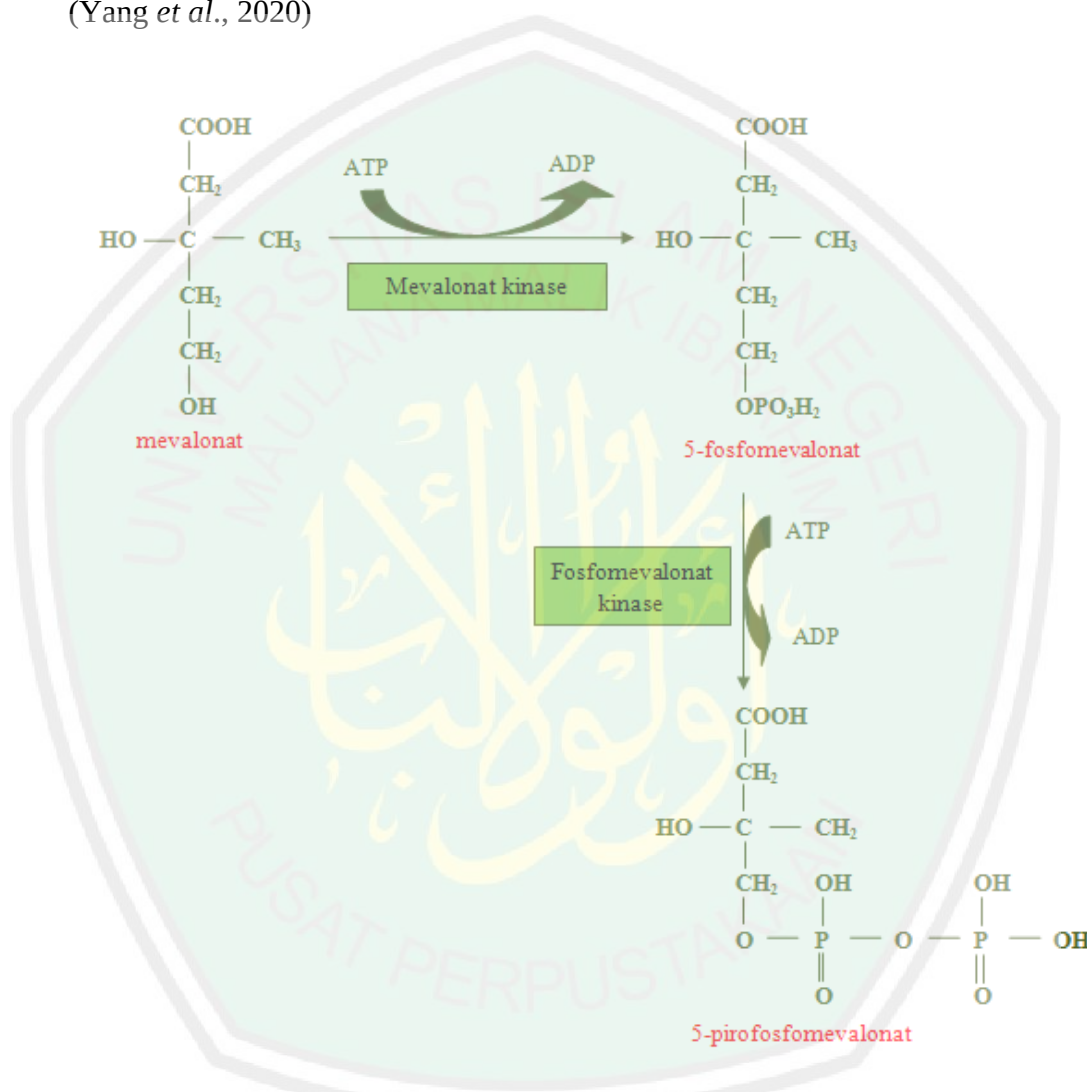
2.1.2 Sintesis Kolesterol

Sintesis kolesterol, dimulai dari 2 asetil-CoA berkondensasi membentuk asetoasetil-CoA dan reaksi kondensasi ini dikatalisis oleh enzim sitosol tiolase. Asetoasetil-CoA berkondensasi dengan molekul asetil-CoA berikutnya membentuk HMG-CoA (Berg *et al.*, 2012) dan reaksi kondensasi ini dikatalisis oleh enzim HMG-CoA sintase (HMGCoAs) (Murray dan Harper, 2012). Selanjutnya, HMG-CoA diubah menjadi *mevalonate* dalam sebuah proses reduksi dua tahap oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dengan dikatalisis enzim HMG-CoA *reductase* (HMGCoAr) (Gambar 2.1) (Cerqueira *et al.*, 2016).



Gambar 2. 1 Pembentukan *mevalonate* - *Mevalonate* terbentuk dari proses reduksi dua tahap NADPH dengan katalisasi enzim HMGCoAr terhadap HMG-CoA(Murray dan Harper, 2012).

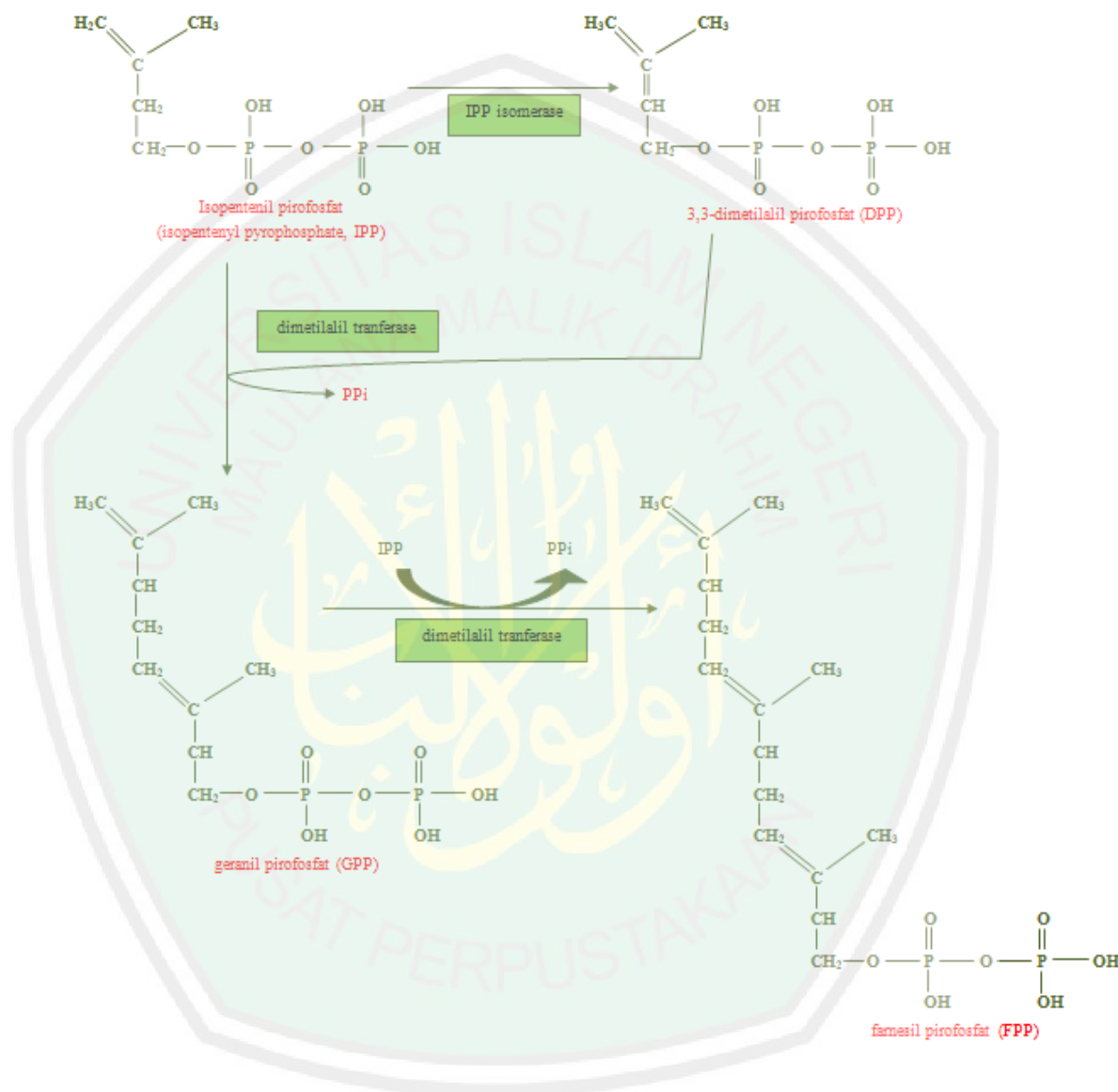
Tahap reaksi dimulai dengan fosforilasi asam mevalonat (Murray dan Harper, 2012) dengan *adenosine triphosphate* (ATP) (Wang *et al.*, 2017), berturut turut menghasilkan asam 5-fosfomevalonat, asam 5-pirofosfomevalonat, asam 3-isopentenil pirofosfat (IPP), dan asam 3,3-dimetilalil pirofosfat (DPP) (Gambar 2.2) (Yang *et al.*, 2020)



Gambar 2. 2 Pembentukan 5-pirofosfomevalonat - Fosforilasi antara *mevalonate* dengan ATP akan menghasilkan asam 5-fosfomevalonat, asam 5-pirofosfomevalonat, asam IPP, dan asam DPP (Murray dan Harper, 2012)

Pada tahap berikutnya, satu molekul IPP berkondensasi dengan dua molekul DPP, menghasilkan satu molekul monoterpen, geranil pirofosfat (GPP) (Berg *et al.*, 2012). Reaksi ini melepaskan satu molekul pirofosfat (PPi) dan dikatalisasi oleh enzim dimetilalil transferase (Singh *et al.*, 2013). Satu molekul IPP

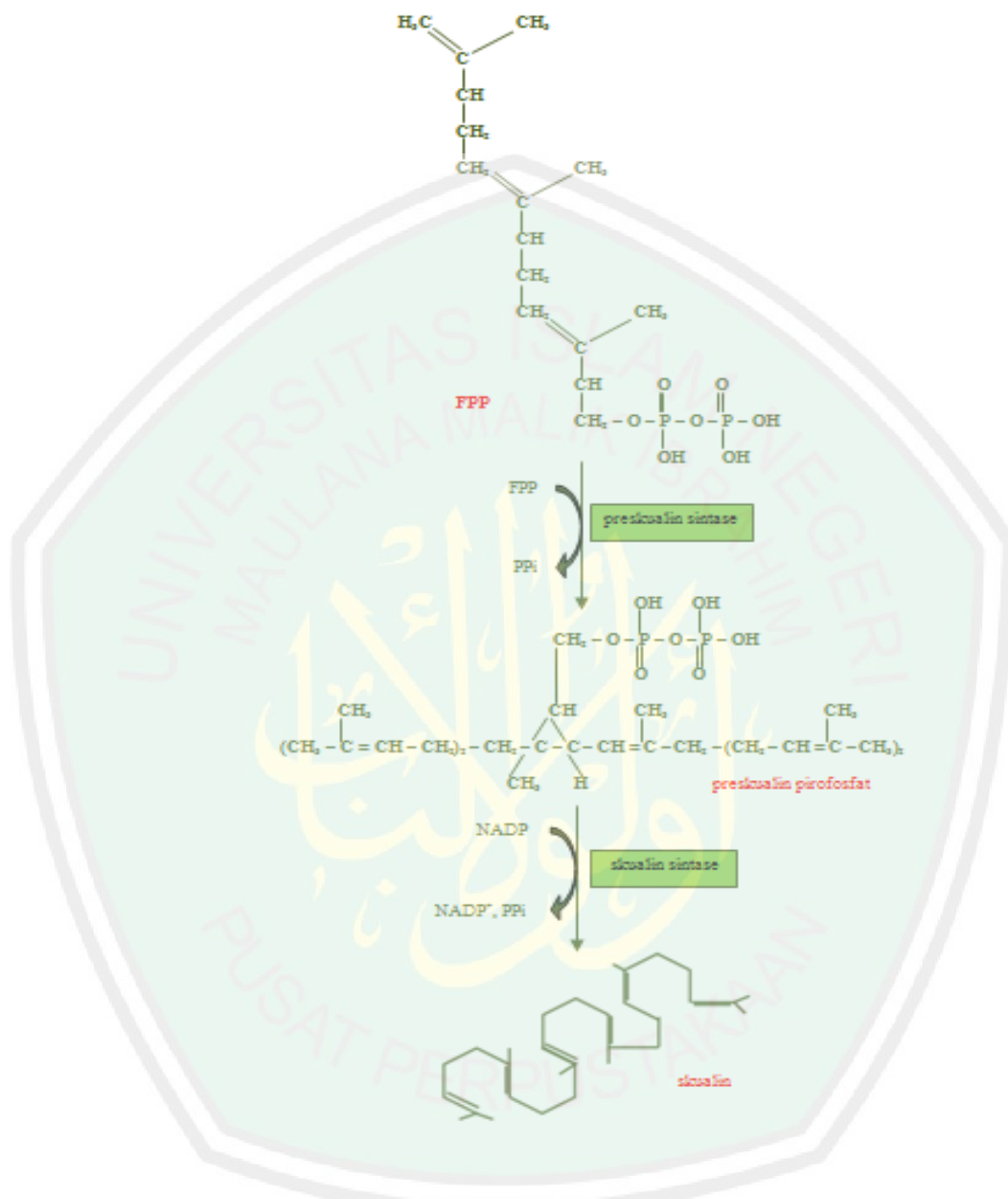
lainnya kemudian bereaksi dengan GPP, dikatalisis oleh enzim yang sama menghasilkan satu molekul farnesil pirofosfat (FPP) (Gambar 2.3) (Cerqueira *et al.*, 2016).



Gambar 2. 3 Pembentukan farnesil pirofosfat (FPP) - Farnesil pirofosfat (FPP) dibentuk oleh reaksi antara satu molekul IPP dengan GPP yang dikatalisis oleh enzim dimetilalil transferase (Murray dan Harper, 2012)

Dua molekul FPP berkondensasi, melepaskan satu molekul PPi dan dikatalisis oleh enzim preskualin sintase menghasilkan preskualin pirofosfat yang selanjutnya oleh enzim skualin sintase dan NADPH (Harris, 2010; Murray dan

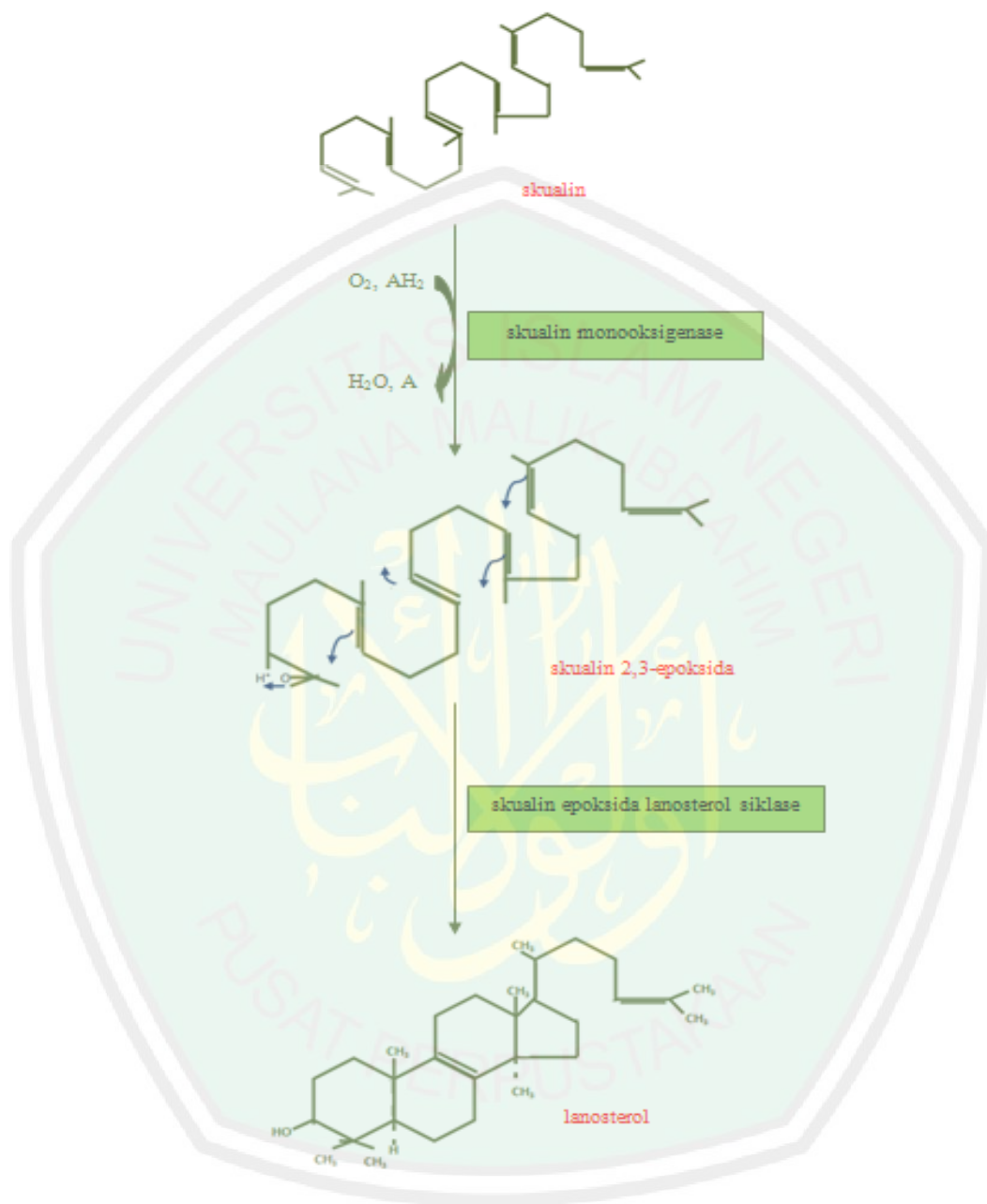
Harper, 2012), direduksi menjadi skualin dan melepas satu molekul PPi (Acton, 2013) (Gambar 2.4)



Gambar 2. 4 Pembentukan *squalene* - Hasil reduksi preskualin pirofosfat oleh enzim skualin sintase dan NADPH akan membentuk *squalene* serta melepas satu molekul PPi (Murray dan Harper, 2012)

Tahap reaksi terakhir proses biosintesis kolesterol, *squalene* bereaksi dengan molekul oksigen menghasilkan *squalene*-2,3-epoksida (Goldman dan Schafer, 2019). Reaksi ini dikatalisis oleh *squalen monooksigenase*. Selanjutnya, *squalen*-2,3-epoksida mengalami proses siklisasi, dikatalisis oleh enzim *squalen*

epoksida lanosterol siklase, menghasilkan lanosterol (Gambar 2.5) (Murray dan Harper, 2012).



Gambar 2. 5 Pembentukan lanosterol - Hasil reaksi *squalene* dengan molekul oksigen yang dikatalisis oleh *squalene monooksigenase* menghasilkan *squalene*-2,3-epoksida. *squalene*-2,3-epoksida mengalami proses siklisasi, dikatalisis oleh enzim *squalen epoksida lanosterol siklase*, menghasilkan lanosterol (Murray dan Harper, 2012)

Perubahan lanosterol menjadi kolesterol berlangsung dengan pelepasan gugus metil (dua dari atom karbon nomor 4 dan satu dari atom karbon nomor 14), reduksi ikatan rangkap dari rantai samping kolesterol, dan perpindahan ikatan

rangkap dari posisi 8,9 ke posisi 5,6 dalam cincin B (Burtis *et al.*, 2012) . Perubahan lanosterol menjadi kolesterol melalui salah satu dari dua jalur reaksi, yaitu melalui pembentukan desmosterol atau melalui 7-dehidroksikolesterol (Gambar 2.6) (Cerqueira *et al.*, 2016).



Gambar 2. 6 Pembentukan kolesterol – Perubahan lanosterol menjadi kolesterol melalui salah satu dari dua jalur reaksi, yaitu melalui pembentukan desmosterol atau melalui 7-dehidroksikolesterol (Murray dan Harper, 2012).

2.1.3 Patofisiologi Hiperkolesterolemia

Makanan yang dikonsumsi seseorang akan masuk ke dalam tubuh dan diproses oleh bagian pencernaan. Dalam proses pencernaan di dalam tubuh itu makanan-makanan yang mengandung lemak dan kolesterol akan disintesis di dalam

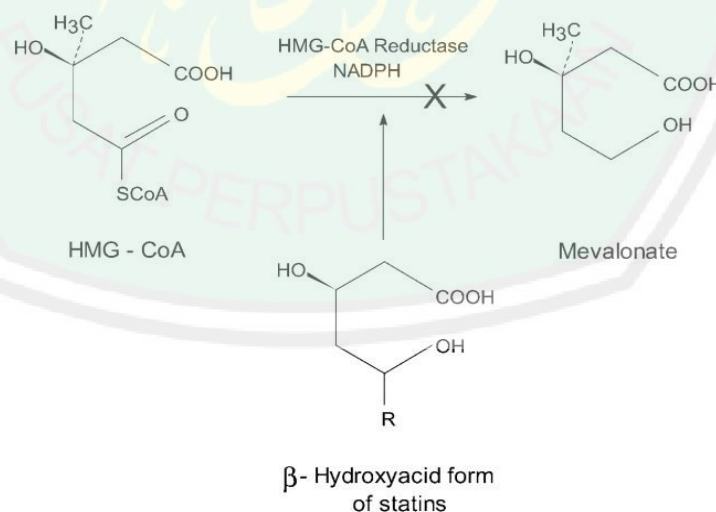
hati. Setelah disintesis dalam hati kemudian di *transport* ke pembuluh darah perifer dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL) (Litvitsky *et al.*, 2012). VLDL dalam plasma darah akan melepaskan asam lemak yang di butuhkan jaringan. Proses ini menyebabkan kandungan kolesterol dalam VLDL berkurang sehingga membentuk *low density lipoprotein* (LDL). *Low density lipoprotein* yang terbentuk akan terus beredar dalam darah hingga kandungan kolesterol lebih sedikit dari lipoprotein dan membentuk *intermediate density lipoprotein* (IDL). *Intermediate density lipoprotein* yang terbentuk dalam plasma darah kemudian terdegradasi menjadi *high density lipoprotein* (HDL) karena memiliki kandungan lipoprotein yang lebih banyak dari kandungan kolesterol (Tappia *et al.*, 2020). Hal ini menyebabkan kolesterol bebas dalam jaringan dapat di ikat oleh HDL, hingga HDL memiliki kolesterol lebih banyak dari lipoprotein sehingga membentuk LDL. *Low density lipoprotein* kemudian di *transport* ke dalam hati dan mengalami proses endositosis oleh sel hepatosit dan kemudian kembali bersirkulasi ke membran sel hingga mencapai sitosol yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi kolesterol di intra sel (Silbernagl dan Lang, 2013).

Peningkatan kolesterol yang terjadi di intra sel di sebabkan oleh peningkatan kolesterol bebas dalam darah yang di ikat oleh HDL. *High density lipoprotein* yang mengandung banyak lipoprotein kemudian di *transport* ke dalam hati untuk di sintesis dengan bantuan enzim HMG-CoA *reductase* (Murray dan Harper, 2012). Akibat dari mekanisme sintesis kolesterol dari bantuan aktivitas enzim HMG-CoA *reductase* yang terus-menerus terjadi akan menghasilkan peningkatan kolesterol dalam tubuh yang menyebabkan kerja LDL meningkat (Silbernagl dan Lang, 2013). Hal ini menyebabkan HDL dalam tubuh menurun

sehingga kolesterol bebas dalam darah tidak dapat di angkut ke hati untuk di sintesis sehingga terjadinya kejadian hiperkolesterolemia (Amery *et al.*, 2012).

2.2 HMG-CoA reductase

Enzim *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* (HMGCoAr) merupakan perantara langkah awal biosintesis kolesterol, karena katalitiknya yang bersifat *irreversible* (Burg dan Espenshade, 2011). Di dalam sel, konsentrasi *mevalonate* dikontrol melalui aktivitas enzim HMG-CoAr yang berperan dalam mengubah HMG-CoA menjadi asam *mevalonate* dan kemudian akan diubah menjadi *squalene* (Cerquira *et al.*, 2016). *Squalene* yang tersiklasi di katalis oleh oksidoskualen lanosterol siklase akan menghasilkan sistem cincin steroid dan menghasilkan kolesterol. Hal ini menunjukkan sintesis kolesterol sangat bergantung pada aktivitas enzim HMGCoAr, sehingga aktivitas HMGCoAr menjadi faktor penentu dalam sintesis kolesterol (Barrios-González dan Miranda, 2010).



Gambar 2. 7 Bentuk kompleks situs aktif HMG-CoA *reductase* dengan statin (Barrios-González dan Miranda, 2010).

Struktur kristal HMGC_oAr pada situs katalitik membentuk kompleks dengan substrat dan produk (HMG-CoA, HMG, CoA, NADPH) memberikan gambaran rinci mengenai situs aktif enzim (Gambar 2.7) (Barrios-González dan Miranda, 2010). Situs aktif HMGC_oAr membentuk kompleks dengan golongan statin. Bentuk kompleks antara situs aktif HMGC_oAr dengan golongan statin ini menghalangi terbentuknya kompleks antara substrat dengan enzim (Manzoni dan Rollini, 2002). Lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, dan rosuvastatin termasuk dalam obat golongan statin. Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin yang paling sering digunakan untuk menghambat kerja enzim HMGC_oAr dalam proses sintesis kolesterol. Simvastatin mengandung senyawa inhibitor kompetitif HMGC_oAr dan merupakan analog struktural dari HMG-CoA (Isnawati dan Adelina, 2015). Ikatan antara obat golongan statin dan enzim HMGC_oAr adalah ikatan *van der Waals* yang bersifat ikatan kuat (Manzoni dan Rollini, 2002).

2.3 Tanaman Senggani

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional adalah tanaman senggani (*Melastoma malabathricum* L.) (Suharyanto *et al.*, 2019). Tanaman ini berkehasitan sebagai penurun demam (antipiretik), pereda nyeri (analgesik), peluruh air seni (diuretik), mengobati keputihan (leukorea), bisul, sariawan, mengobati berbagai jenis luka tersayat, anti kolesterol dan anti hipertensi. Bagian tanaman yang dapat dimanfaatkan adalah daun, akar, buah, dan biji (Gloria *et al.*, 2019). Tanaman senggani termasuk ke dalam famili *Melastomataceae* yang tumbuh liar di lahan terbuka atau terlindung, pada tanah kering atau lembab seperti di lereng gunung, semak belukar (Djauhariya dan Hernani, 2014).

2.3.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman Senggani

Taksonomi tanaman senggani diklasifikasikan sebagai berikut (Dalimartha, 2006):

Divisi : *Spermatophyta*

Sub divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledonae*

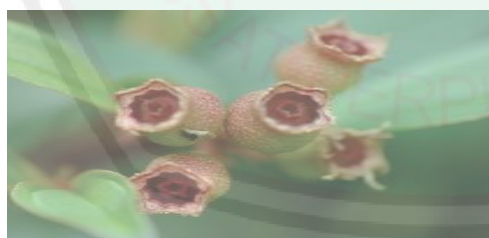
Ordo : *Myrtales*

Famili : *Melastomataceae*

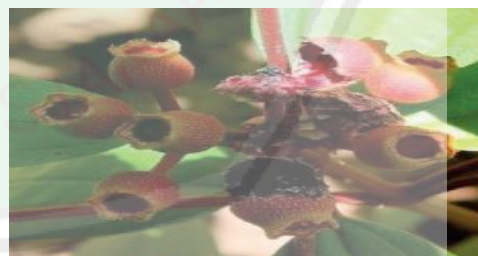
Genus : *Melastoma*

Spesies : *Melastoma malabathricum* L.

Senggani merupakan tanaman perdu dengan tinggi 0,5-4 m, buah tanaman senggani memiliki bentuk *urceolate-globular* dengan ukuran 6-15mm x 6-12mm (Gloria *et al.*, 2019). Dalam keadaan matang, buah senggani akan berwarna ungu dengan kulit buah yang terbuka tidak teratur, memiliki banyak biji yang berbentuk dimorfik (Joffry *et al.*, 2012). Morfologi dari buah senggani dapat dilihat pada gambar 2.8.



(A)



(B)

Gambar 2. 8 (A) Buah senggani belum matang; (B) Buah senggani matang (Joffry *et al.*, 2012)

2.3.2 Kandungan Buah Senggani

Buah senggani memiliki beberapa senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai obat alternatif. Senyawa tersebut adalah antosianin yang merupakan

senyawa turunan flavonoid untuk menurunkan kadar LDL dalam darah (Laia *et al.*, 2019). Hasil uji fotokimia ekstrak etanol buah senggani menunjukkan bahwa buah tersebut mengandung alkaloid, triterpenoid/sterol, flavonoid, tanin, dan fenol (Tabel 2.2) (Ferry *et al.*, 2015; Syafitri *et al.*, 2014).

Tabel 2. 2 Uji fitokimia ekstrak etanol buah mentah & buah masak senggani (Syafitri *et al.*, 2014)

No	Senyawa Kimia	Ekstraksi Etanol	
		Mentah	Masak
1	Alkaloid	+	+
2	Triterpenoid	+	+
3	Flavonoid	+	+
4	Saponin	-	-
5	Tanin	+	+
6	Fenol	+	+

Berdasarkan penelitian Meilianti pada tahun 2018, membuktikan bahwa senyawa golongan flavonoid yang terkandung dalam buah senggani merupakan antosianin. Antosianin yang terkandung dalam buah senggani setelah maserasi berbeda-beda sesuai dengan konsentrasi pelarut yang diberikan. Berikut kandungan antosianin berdasarkan hasil analisis ekstrak buah senggani setelah maserasi (Tabel 2.3).

Tabel 2. 3 Hasil analisis ekstrak buah senggani setelah maserasi (Meilianti, 2018)

Sampel	Konsentrasi Pelarut (%)	Berat Sampel (gram)	Absorbansi	PH	Antosianin (mg/L)
1	75	50	0,9980	3,24	181,5985
2	80	50	1,0125	3,08	196,6504
3	85	50	1,0865	3,05	200,7789
4	90	50	1,1250	3,04	203,4986
5	95	50	1,2210	3,01	204,9847

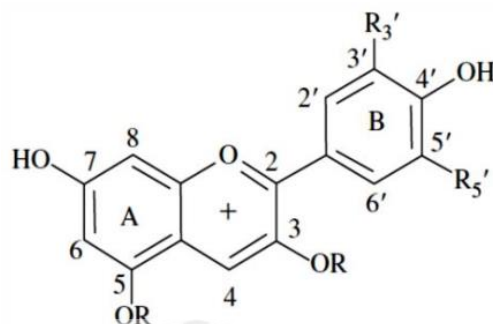
Pada penelitian, Kristiana *et al* pada tahun 2012, membuktikan bahwa kandungan antosianin buah Senggani (*Melastoma malabatricum L.*) cukup tinggi bila dibanding tanaman jenis lain. Jumlahnya sebesar 38,38 mg/100 gr. Adapun

jenis senyawa antosianin utama yang terdapat pada *Melastoma malabatricum* L. adalah *cyanidin-3-glucoside* (Singh *et.al.*, 2014).

Penelitian lainnya, penelitian Sigarlaki dan Tjiptaningrum pada tahun 2016, membuktikan bahwa buah naga merah yang mengandung antosianin yang merupakan golongan flavonoid memiliki efek penurunan kadar kolesterol dengan menghambat *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) kemudian menekan aktivitas CETP, dan juga menghambat aktivitas enzim HMG-CoA *reductase* dalam mengkatalisis perubahan HMG-CoA menjadi asam *mevalonate* yang merupakan langkah awal terjadinya sintesis kolesterol (Murray dan Harper, 2012). Sedangkan pada penelitian Ferry *et al* pada tahun 2015 pada tikus wistar hiperkolesterolemia membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit buah jambang yang mengandung antosianin dapat menurunkan kadar LDL, serta menaikkan HDL dalam darah. Senyawa antosianin yang terdapat dalam ekstrak kulit buah jambang merupakan senyawa yang sangat efektif terhadap penangkap radikal hidroksil dan peroksil, meskipun efisiensinya sebagai penangkap anion superoksida belum jelas.

2.4 Antosianin

Antosianin merupakan golongan senyawa kimia organik bersifat hidrofilik yang dapat larut dalam pelarut polar yang dapat menghasilkan warna oranye, merah, ungu, biru, hingga hitam pada tumbuhan (Priska *et al.*, 2018). Struktur utama antosianin ditandai dengan adanya dua cincin aromatik benzene (C_6H_6) yang dihubungkan dengan tiga atom karbon flavonoid yang diikat oleh sebuah atom oksigen (Arifin dan Ibrahim, 2018). Secara kimiawi, antosianin merupakan turunan sianidin golongan flavonoid yang didasarkan pada ikatan antara gugus R3' dan R5' flavonoid (Gambar 2.9).



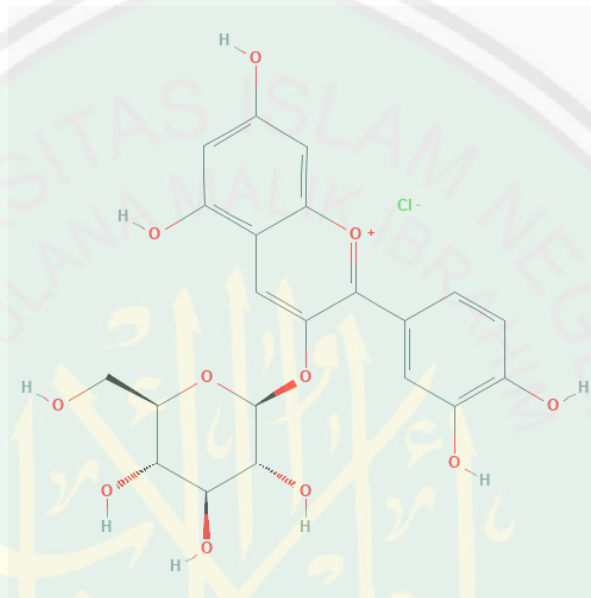
Gambar 2. 9 Struktur antosianin - (R_3' dan R_5' : Gugus Substitusi; R : Jenis Glikon) (Priska *et al.*, 2018)

Gugus R_3' terdiri dari pelargonidin (H), sianidin (OH), delphinidin (OH), peonidin (OCH_3), petunidin (OH) dan malvidin (OCH_3) dan gugus R_5' yakni pelargonidin (H), sianidin (H), delphinidin (OH), peonidin (H), petunidin (OCH_3) dan malvidin (OCH_3) (Priska *et al.*, 2018). Hal ini merupakan gugus substitusi terbentuk dari pigmen sianidin dengan penambahan atau pengurangan gugus hidroksil; posisi gugus hidroksil; metilasi gugus hidroksil; nomor dan lokasi gula yang terikat pada molekul; serta asam alifatik (asam malonat, asetat, malat, suksinat dan oksalat); atau asam aromatik (asam p-kumarat, kafeat, ferulat, sinapat dan galat) yang menempel pada gula tersebut (Siregar, 2016). Hal ini mempengaruhi warna yang akan diekspresikan oleh antosianin (Lukitasari *et al.*, 2017). (Tabel 2.4).

Tabel 2. 4 Panjang gelombang (λ) maximum serapan cahaya tampak dari 6 jenis antosianin (Farahmandazad, 2015)

Aglikon	$\lambda_{\max}$ (nm)/warna
Pelargonidin	494 nm/oranye
Sianidin	506 nm/oranye – merah
Peonidin	506 nm/oranye – merah
Delphinidin	508 nm/merah
Petunidin	508 nm/merah
Malvidin	510 nm/kebiruan- merah

Antosianin yang terkandung dalam tumbuhan akan memiliki struktur kimia yang berbeda (Priska *et al.*, 2018). Sebanyak 20 jenis antosianin masing-masing mempunyai jumlah 15 atom karbon (C15) (Kamiloglu *et al.*, 2015). Salah satu struktur kimia antosianin yang terkandung di dalam buah senggani yakni; *cyanidin-3-glucoside* (Gambar 2.10) (Joffrey *et al.*, 2012).



Gambar 2. 10 Struktur kimia *cyanidin-3-glucoside* buah senggani (Pubchem CID 197081)

Struktur kimia tersebut, terdiri atas gugus hidroksil (merah) dan adanya susunan ikatan rangkap terkonjugasi (Priska *et al.*, 2018). Pada struktur ini *cyanidin-3-glucoside* memiliki sifat mudah larut dalam air dan merupakan suatu gugusan glikosida yang terbentuk dari gugus aglikon dan glikon (Khoo *et al.*, 2017). Selain dari sifatnya yang mudah larut, *cyanidin-3-glucoside* dapat menurunkan kadar kolesterol (Pervaiz *et al.*, 2017).

Penelitian Riyanto pada tahun 2011, membuktikan bahwa kedelai hitam memiliki kandungan pigmen antosianin seperti *cyanidin-3-glucoside* yang dapat menurunkan kadar kolesterol. Hal ini dengan pemberian *black soyghurt* pada tikus hiperkolesterolemia selama 21 hari mampu menurunkan kadar kolesterol total,

LDL, dan trigliserida secara bermakna pada dosis 4 ml/hari. Selain dari penelitian *in vivo*, *cyanidin-3-glucoside* juga dapat dilihat *binding affinity* nya terhadap salah satu enzim yang berperan penting pada terbentuknya kolesterol yakni HMG-CoA *reductase* (Wang *et al.*, 2016).

Penelitian Susanti *et al* pada tahun 2017 membuktikan bahwa *binding affinity* (ikatan energi) antara antosianin dan enzim HMG-CoA *reductase* hasil optimasi adalah -8,16 kcal/mol. Sedangkan, *binding affinity* antara *native ligand* (*ligand* yang telah dipisahkan dari hasil optimasi protein PDB ID 2Q6C) dan HMG-CoA adalah -11,06 kkal/mol, sehingga antosianin lebih tinggi dari *native ligand*, berarti *binding affinity* antosianin lebih stabil dari *native ligand* (Wang *et al.*, 2017). *Binding affinity* antosianin dengan HMG-CoA *reductase* sama halnya dengan golongan statin yakni rosuvastatin yang dapat menghambat enzim HMG-CoA *reductase* yang memiliki *binding affinity* sebesar -8,93 kcal/mol. Karena memiliki *binding affinity* yang lebih tinggi dan stabilitas yang rendah dari *native ligand* sehingga dapat dikatakan bahwa antosianin juga berpotensi dalam menghambat HMG-CoA *reductase* (Wijaya *et al.*, 2020). Hasil dari *binding affinity* tersebut dapat dilakukan melalui metode *molecular docking* dalam hal ini secara *in silico*.

2.5 Analisis *In Silico* Dengan Metode *Molecular Docking*

In silico merupakan metode yang memanfaatkan bantuan perangkat komputer (Atmajani *et al.*, 2019). Metode *in silico* banyak dikembangkan dan diterapkan secara luas, salah satunya untuk membantu pengembangan dalam bidang farmakologi (Aziz *et al.*, 2016). Metode *in silico* diantaranya mencakup penggunaan *database*. Selain itu juga identifikasi ikatan, pengolahan

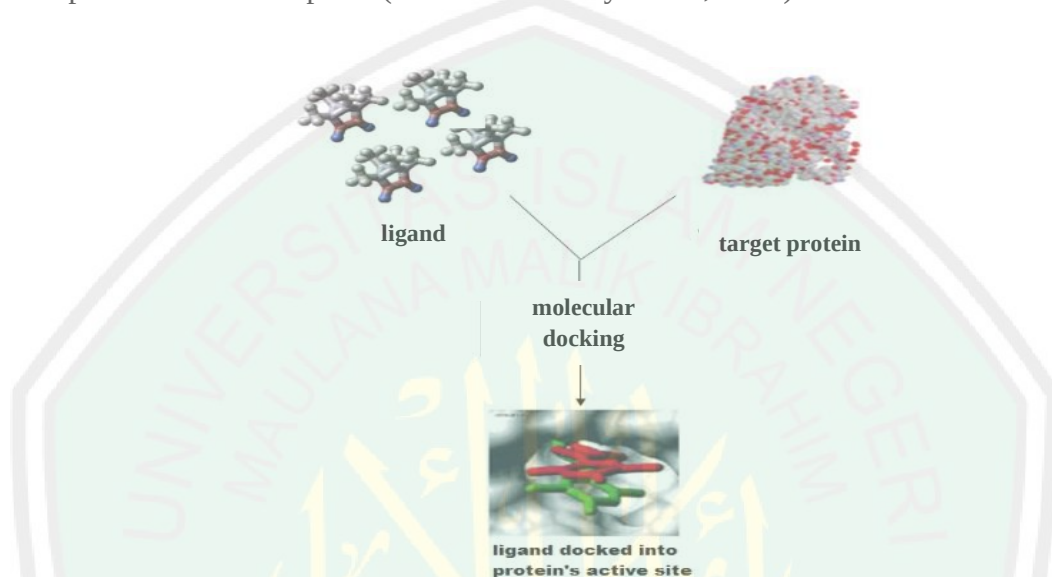
data, pemodelan dan juga penambatan molekuler (*molecular docking*) (Ellis *et al.*, 2018).

Molecular docking merupakan salah satu metode *in silico*, umumnya dimanfaatkan dalam proses penemuan obat (Setiawan dan Istyastono, 2015). *Molecular docking* digunakan sebagai alat dalam biologi molekular struktural untuk mendesain obat dengan bantuan komputer. Selain itu juga, untuk mencari posisi optimal molekul ligan sehingga dapat memprediksikan afinitas pengikatan inhibitor yang di desain terhadap suatu enzim yang ingin dihambat aktivitasnya (Puspaningtyas, 2012). *Molecular docking* akan memperlihatkan ikatan terbaik antara ligan dan protein (reseptor) (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor akan menghasilkan *binding affinity* serta aktivitas dari molekul tersebut (Onkara, 2013). Hasil proses *docking* yang menghasilkan *binding affinity* dijadikan sebagai parameter utama untuk mengetahui kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor. Interaksi ikatan antara ligan dan reseptor nantinya akan berada pada kondisi energi terendah yang menunjukkan kestabilan molekul, sehingga semakin rendah nilai energi ikatan maka interaksi antara ligan dan reseptor menjadi semakin stabil (Arwansyah, 2014). Nilai ΔG_{bind} yang kecil menunjukkan konformasi yang terbentuk stabil, sedangkan ΔG_{bind} yang besar menggambarkan konformasi yang terbentuk tidak stabil (Ellis *et al.*, 2018)

Proses *molecular docking* memiliki beberapa syarat. Syarat *molecular docking* yakni harus memiliki sturuktur ligan dan struktur protein (Atmajani *et al.*, 2019). Dengan adanya struktur protein dan basis data ligan ini memiliki fungsi dalam input program *docking* (Gambar 2.11). Keberhasilan suatu proses *molecular*

docking ditentukan oleh dua komponen yaitu pencarian algoritma dan fungsi *scoring* (Mukesh dan Rakesh, 2011). Fungsi *scoring* yaitu memprediksi afinitas ikatan makromolekul dengan ligan. Sedangkan penggunaan algoritma digunakan dalam menentukan konfirmasi (*docking pose*) yang paling stabil dan dalam pembentukan kompleks (Setiawan dan Istyastono, 2015)



Gambar 2. 11 Simulasi *molecular docking* – Sebelum melakukan proses *docking*, langkah awal yang harus dilakukan yakni menentukan *ligand* serta target protein (reseptor). Langkah berikutnya yakni melakukan proses simulasi *docking ligand* kedalam sisi aktif target protein (reseptor) (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Metode *molecular docking* yang dilakukan pada penelitian ini yaitu menggunakan metode *docking* protein-ligan (Adelina, 2014). Protein yang digunakan pada uji *in silico* ini menggunakan reseptor HMG-CoA *reductase* (Zaidan *et al.*, 2019). Sedangkan ligan yang digunakan yaitu senyawa aktif *cyanidin-3-glucoside* yang berasal dari buah senggani (*Melastoma malabathricum* L.) (Adelina dan Kurniatri, 2018)

2.5.1 Model Ikatan Interaksi Ligan – Reseptor

Molecular docking dapat memperlihatkan ikatan yang terbaik antara ligan dan protein (reseptor), serta mencari posisi optimal molekul ligan sehingga cocok secara geometris dan energi dengan sisi aktif pengikatan protein target (reseptor) seperti pada gambar 2.8 (Mukesh dan Rakesh, 2011). Ligan merupakan suatu molekul kecil yang akan berinteraksi dengan daerah ikatan (*binding site*) yang terdapat pada protein (Adelina, 2014). Sedangkan reseptor merupakan protein yang menjadi tempat penempelan ligan (Syahputra *et.al.*, 2014)



Gambar 2. 12 Ilustrasi *docking* - A, B, C sebagai molekul kecil (*ligand*) yang akan dilakukan *docking* dengan reseptor R. *Ligand* A, C bersifat agonis terhadap reseptor. Sedangkan *ligand* B bersifat antagonis terhadap reseptor R (Syahputra *et al.*, 2014).

Beberapa jenis ikatan antar molekul yaitu (Youssef, 2019)

1. Ikatan Ion

Ikatan ion merupakan jenis ikatan yang terbentuk antara gugus-gugus yang memiliki muatan berlawanan (Kumar *et al.*, 2019). Jenis ikatan ini mampu menghasilkan ikatan yang kuat karena dipengaruhi oleh besarnya perbedaan keelektronegatifan dari atom-atom yang terdapat suatu senyawa (Youssef, 2019). Semakin besar beda keelektronegatifan yang dimiliki maka akan menghasilkan ikatan ionik yang semakin kuat (Varadwaj, 2019)

2. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan sebuah ikatan yang terjadi karena adanya gaya tarik menarik antara atom H dengan atom yang lain yang memiliki

keelektronegatifan besar pada suatu molekul (Zaidan *et al.*, 2019). Ikatan ini terbentuk karena adanya interaksi antara dua buah molekul yang salah satunya berperan sebagai donor dan yang lainnya sebagai akseptor (Varadwaj, 2019). Semakin besar perbedaan keelektronegatifan yang dimiliki oleh atom-atom penyusunnya maka kekuatan ikatan hidrogen yang dihasilkan pun akan semakin besar (Youssef, 2019).

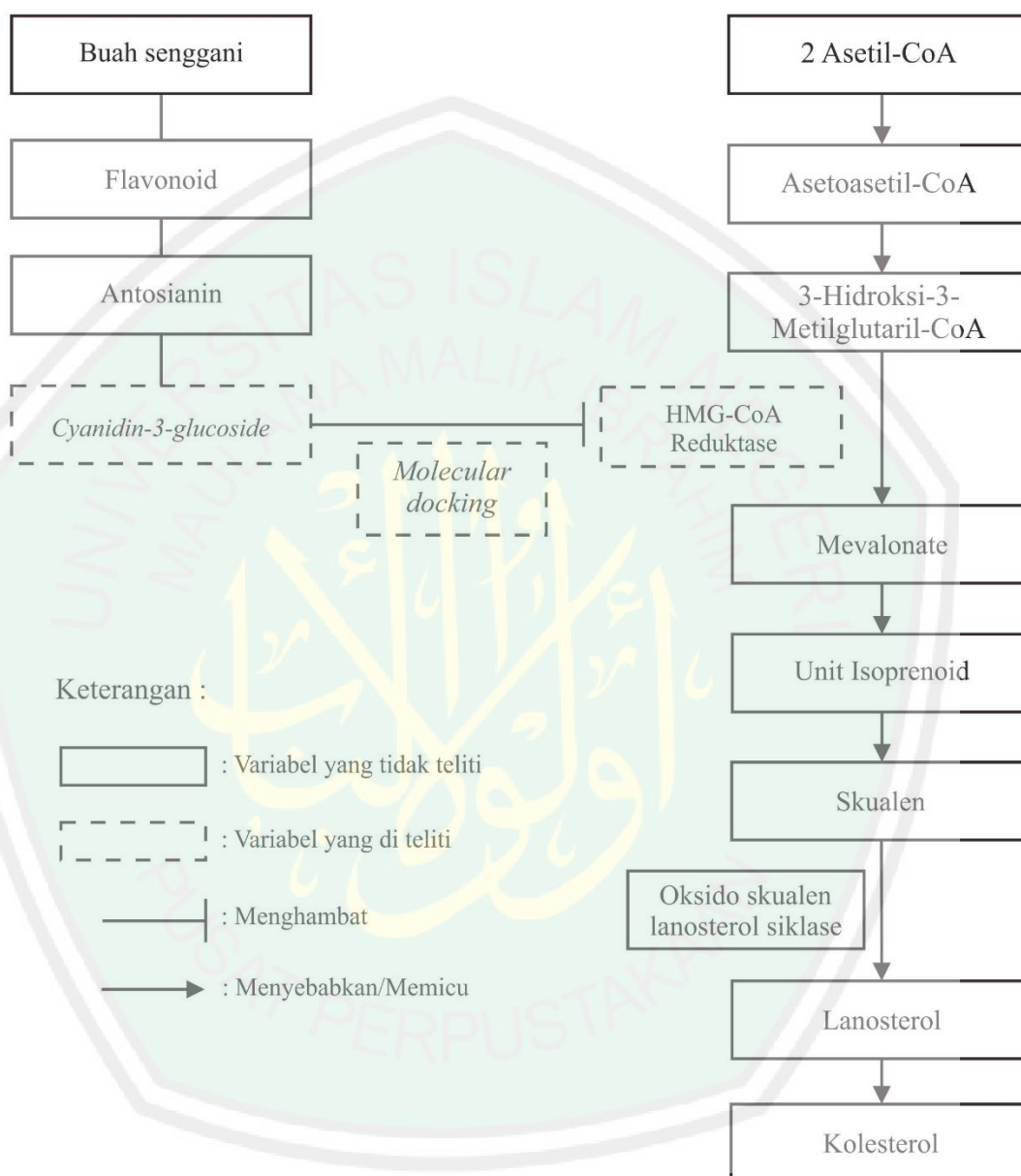
3. Ikatan *van der Waals*

Ikatan *van der Waals* merupakan jenis ikatan lemah yang dihasilkan dari ikatan antar molekul (Reimers, 2017). Fluktuasi acak dalam densitas elektron menyebabkan terjadinya ikatan *van der Waals* sehingga terbentuk daerah yang memiliki banyak elektron dan sedikit elektron (Saeteaw, 2019). Daerah kaya elektron pada satu molekul akan menarik daerah yang memiliki sedikit elektron pada molekul. Ikatan ini lebih lemah dari ikatan ion dan ikatan hidrogen (Hermann, 2017).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Penjelasan :

Sintesis kolesterol yang terjadi di dalam hati dimulai dari 2 molekul asetil-CoA berkondensasi membentuk asetoasetil-CoA. Kemudian asetoasetil-CoA berkondensasi dengan molekul asetil-CoA membentuk *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzim A* (HMG-CoA). *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A* diubah menjadi asam *mevalonate* dengan bantuan enzim HMG-CoA *reductase*. *Mevalonate* kemudian mengalami fosforilasi secara sekuensial yang membentuk unit isoprenoid. Unit isoprenoid yang terbentuk akan membentuk *squalen* saat 2 molekul farnesil difosfat bergabung di ujung difosfat. *Squalene* yang terbentuk akan memicu lanosterol yang di katalisis oleh oksidoskualen lanosterol siklase di membran retikulum endoplasma dalam menghasilkan kolesterol (Murray dan Harper, 2012; Cerquiera *et al.*, 2016).

Penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah metode *molecular docking*. Dalam hal ini, *molecular docking* digunakan untuk mendesain senyawa *cyanidin-3-glucoside* yang dapat berfungsi sebagai obat anti hiperkolesterolemia dengan mekanisme kerja menghambat enzim HMG-CoA *reductase* oleh bantuan komputer dan juga memprediksi afinitasnya terhadap enzim HMG-CoA *reductase*.

Cyanidin-3-glucoside merupakan senyawa aktif antosianin turunan flavonoid yang terkandung didalam buah senggani (*Melastoma malabathricum L.*) (Joffry *et al.*, 2012). *Cyanidin-3-glucoside* memiliki kemampuan sebagai antioksidan tinggi, serta dapat menghambat enzim HMG-CoA *reductase* dalam menghasilkan *mevalonate* yang berperan penting dalam sintesis kolesterol.

3.2 Hipotesis

Hipotesis penelitian sebagai berikut:

H0: Tidak terdapat potensi *cyanidin-3-glucoside* buah senggani (*Melastoma malabathricum* L.) sebagai anti-hiperkolesterolemia secara *in silico*

H1: Terdapat potensi *cyanidin-3-glucoside* buah senggani (*Melastoma malabathricum* L.) sebagai anti-hiperkolesterolemia secara *in silico*



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking* adalah deskriptif kualitatif untuk mengetahui *binding affinity* dan interaksi ikatan senyawa *cyanidin-3-glucoside* yang terkandung dalam buah senggani dalam menghambat enzim HMG-CoA *reductase*.

4.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini ada tiga macam yakni; variabel bebas, variabel terikat, serta variabel terkontrol.

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah molekul *cyanidin-3-glucoside* yang di unduh dari PubChem.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yakni; nilai energi bebas (*binding affinity*) serta afinitas senyawa (*binding pose*) dari hasil *docking* antara *cyanidin-3-glucoside* dengan *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*.

3. Variabel Terkontrol

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah perangkat sistem *molecular docking*.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di Laboratorium Bioinformatika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya mulai dari bulan Maret 2020 – April 2020

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Dalam penelitian ini, penulis akan menggunakan perangkat keras, perangkat lunak, serta database yang mendukung dalam *molecular docking* yaitu:

A. Perangkat Keras

1. *Notebook* (Laptop) ASUS dengan spesifikasi AMD Ryzen 5 3550H Radeon Vega Mobile Gfx @2.10 GHz, grafis NVIDIA GTX 1050 DDR5, *random access memory* (RAM) 8,00 GB.

B. Perangkat Lunak.

1. *Autodock Tools*
2. *Autodock Vina*
3. *Auto Grid*
4. *Command Prompt*
5. *Discovery Studio Visualizer 3.5*
6. *Notepad*

C. Database

1. Protein Data Bank (PDB)
2. PubChem

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

1. HMG-CoA *reductase* (PDB ID: 3CCW) sebagai reseptor yang diunduh dari PDB (<https://www.rcsb.org/>).
2. *Cyanidin-3-glucoside* sebagai ligan uji dengan kode 197081 yang diunduh dari PubChem (<http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) sesuai dengan penelitian Joffry *et al*, 2012.
3. Simvastatin sebagai ligan pembanding dengan kode 54454 yang diunduh dari PubChem (<http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

4.5 Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini adalah:

1. *Cyanidin-3-glucoside* merupakan senyawa aktif buah senggani turunan flavonoid yang digunakan sebagai ligan uji.
2. Simvastatin adalah senyawa antilipemic derivat asam mevinat yang mempunyai mekanisme kerja menghambat *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* (HMGCoAr) yang digunakan sebagai ligan pembanding.
2. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* merupakan enzim yang berkontribusi dalam sintesis kolesterol yang digunakan sebagai reseptor.
3. *Binding affinity* merupakan nilai ikatan kimia antara *cyanidin-3-glucoside* dan *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Preparasi Ligan

Langkah yang dilakukan dalam preparasi ligan yakni:

1. *Cyanidin-3-glucoside* dan *simvastatin* diunduh dari pubchem dalam bentuk 3D format *.sdf melalui situs <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
3. *File* ligan tersebut dibuka melalui *software Discovery Studio Visualizer* dan disimpan dalam format PDB (*.pdb)

4.6.2 Preparasi Protein Reseptor

Langkah yang dilakukan dalam preparasi protein reseptor yakni:

1. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* diunduh dari protein data bank melalui situs <http://www.rscb.org> dengan kode 3CCW.
2. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* diunduh dalam format PDB file (*.pdb).
3. *File* yang telah diunduh dibuka melalui *software Discovery Studio Visualizer*
4. Melakukan pemisahan *native ligand*, dan pemisahan molekul air dari HMG-CoA *reductase* agar dapat digunakan dalam proses *docking*.
5. Melakukan penambahan atom hidrogen polar kedalam HMG-CoA untuk memberikan muatan parsial (*partial charges*).
6. Hasil pemisahan molekul dan penambahan muatan parsial kemudian disimpan dalam format PDB (*.pdb)

4.6.3 Preparasi Ligan dan Protein Target dalam Format PDBQT

Preparasi ligan dan protein target dalam format *.pdbqt bertujuan untuk mengubah format data *.pdb ligan dan protein agar dapat digunakan dalam simulasi *docking*. Langkah yang dilakukan yakni:

1. Melalui perintah *grid choose macromolecule* pada *software Autodock Tools* melakukan *input 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*, kemudian disimpan dengan format *.pdbqt
2. Melakukan *input cyanidin-3-glucoside* dan simvastatin melalui perintah *open ligand* pada *software Autodock Tools*.
3. *Cyanidin-3-glucoside* dan simvastatin yang telah masuk dalam *software Autodock Tools* dilakukan preparasi *torsion free* dan *Aromatic Carbons* kemudian disimpan dengan format *.pdbqt.

4.6.4 Preparasi Grid Parameter File

Preparasi *grid parameter file* bertujuan untuk menentukan tempat terbaik dari simulasi *docking* ligan dan reseptor. Langkah yang dilakukan yakni:

1. Memilih menu *grid* dalam *software Autodock Tools*.
2. Memilih target *docking* melalui fungsi *gridbox*.
3. Menentukan area untuk simulasi *docking*.
4. Hasil *grid* disimpan dalam format *grid parameter file* (*.txt)

4.6.5 Preparasi Config Docking

Preparasi *config docking* bertujuan untuk mengarahkan simulasi *docking*:

1. Memasukkan data yang telah didapatkan dari preparasi ligan, protein serta *grid parameter file* dalam *software notepad*.
2. Menyimpan hasil data dari *software notepad* dalam bentuk *.txt

4.6.5. Validasi Simulasi Docking

Langkah yang dilakukan dalam validasi simulasi *docking* yakni:

1. Membuka *command prompt* bawaan *notebook* yang telah terinstall windows

2. Memasukkan perintah *docking* sesuai *Autodock Vina* dalam *command prompt*
3. Memulai proses validasi simulasi *docking* antara *native ligand* dan reseptor *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*.
4. Membuka hasil validasi simulasi *docking* yang telah didapatkan dengan *software notepad* untuk melihat *binding affinity* serta *root mean score deviaton* (RMSD) yang paling terkecil antara *native ligand* dan reseptor *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*.
5. Hasil *docking* dikatakan valid dan dapat dilanjutkan jika memiliki nilai RMSD $\leq 3\text{\AA}$

4.6.5 Simulasi *Docking* Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Langkah yang dilakukan dalam simulasi *docking* yakni:

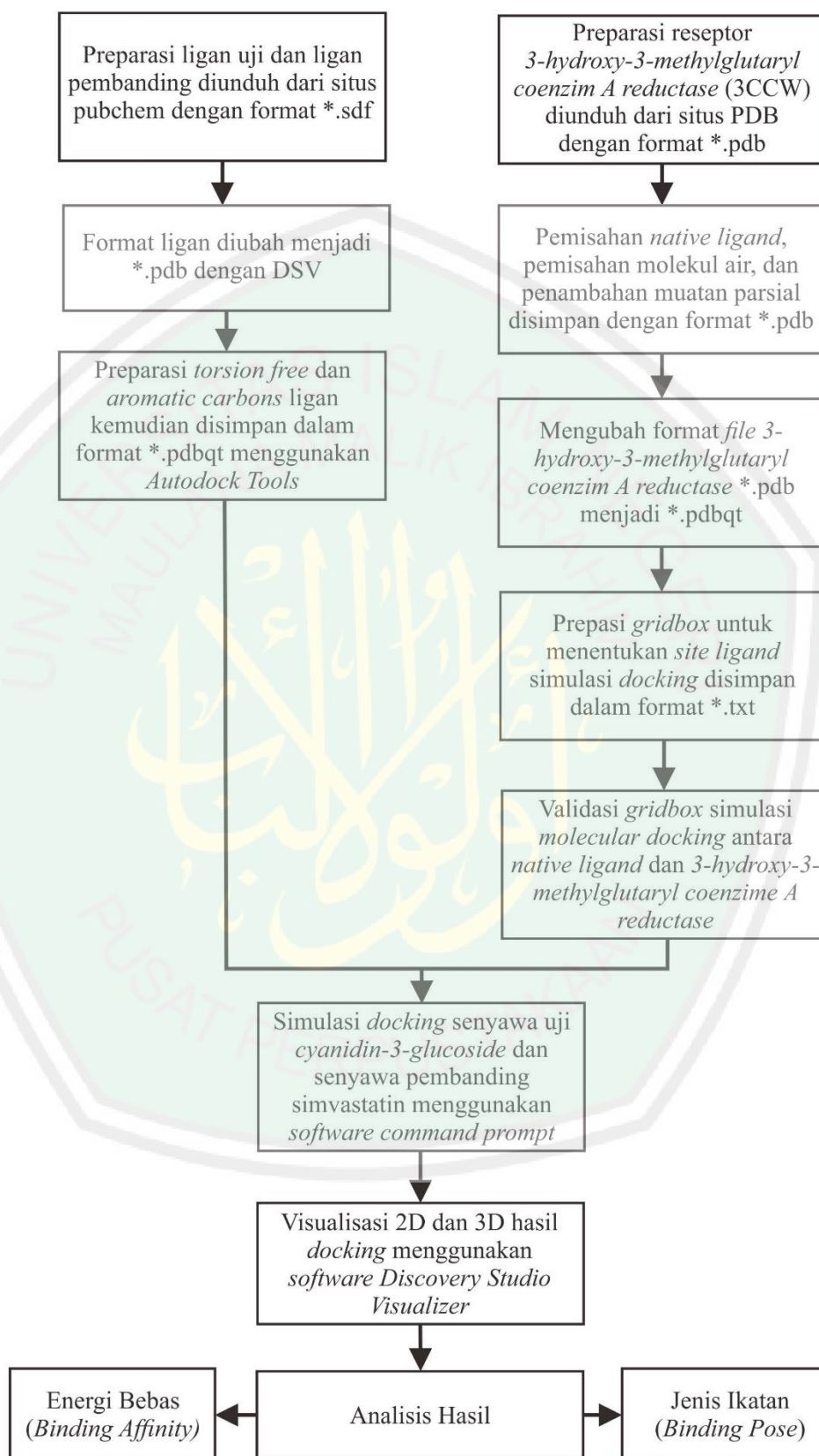
1. Membuka *command prompt* bawaan *notebook* yang telah terinstall windows
2. Memasukkan perintah *docking* sesuai *Autodock Vina* saat *command prompt*
3. Memulai proses simulasi *docking*
4. Membuka hasil simulasi *docking* yang telah didapatkan dengan *software notepad* untuk melihat *binding affinity* serta *root mean score deviaton* (RMSD) yang paling terkecil antara *cyanidin-3-glucoside* sebagai senyawa uji, dan *simvastatin* sebagai senyawa pembanding dalam *gridbox* yang sama pada reseptor *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase*.
5. Hasil *docking* dikatakan valid dan dapat dilanjutkan jika memiliki nilai RMSD $\leq 3\text{\AA}$

4.6.7 Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi Hasil *Docking* dilakukan untuk mengetahui interaksi ikatan antara ligan dan reseptor. Langkah yang dilakukan yakni:

1. Hasil preparasi protein reseptor dalam format *.pdbqt dan hasil *docking* dalam format *.pdbqt dimasukkan kedalam *software discovery studio visualizer* untuk mendapatkan visualisasi 2 dimensi dan 3 dimensi
2. Hasil *discovery studio visualizer* akan menunjukkan bentuk ikatan (*binding pose*) dari senyawa uji *cyanidin-3-glucoside*, dan senyawa pembanding *simvastatin* dalam *gridbox* yang sama pada reseptor *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase* secara 2 dimensi dan 3 dimensi.

4.7 Alur Penelitian



4.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh dari uji *in silico* metode *molecular docking* dengan menggunakan *software docking* yakni data secara deskriptif kualitatif. Analisis data *molecular docking* yakni dengan menggunakan hasil *docking software command prompt* untuk membandingkan energi bebas (ΔG) (*binding affinity*) dan visualisasi bentuk ikatan (*binding pose*) secara 2 dimensi serta 3 dimensi dengan *discovery studio visualizer* yang dihasilkan dari *docking* antara ligan uji cyanidin-3-glucoside dengan ligan pembanding golongan statin yakni simvastatin pada reseptor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzim A reductase.

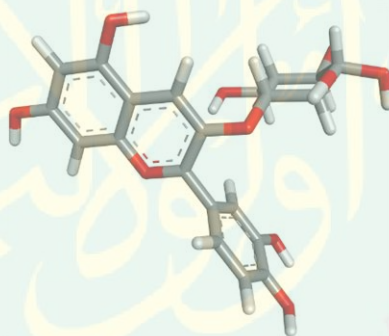
BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1. Optimasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa *Cyanidin-3-glucoside*

Struktur tiga dimensi senyawa uji *cyanidin-3-glucoside* yang diperoleh dari laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan kode 197081 dilakukan perubahan format penyimpanan *.sdf kedalam format *.pdb dengan menggunakan bantuan *software Discovery Studio Visualizer* kemudian menggunakan bantuan *Autodock Tools* untuk melakukan optimasi geometri agar mendapatkan energi terendah senyawa uji. Struktur energi yang lebih rendah menunjukkan kestabilan struktur kimia.

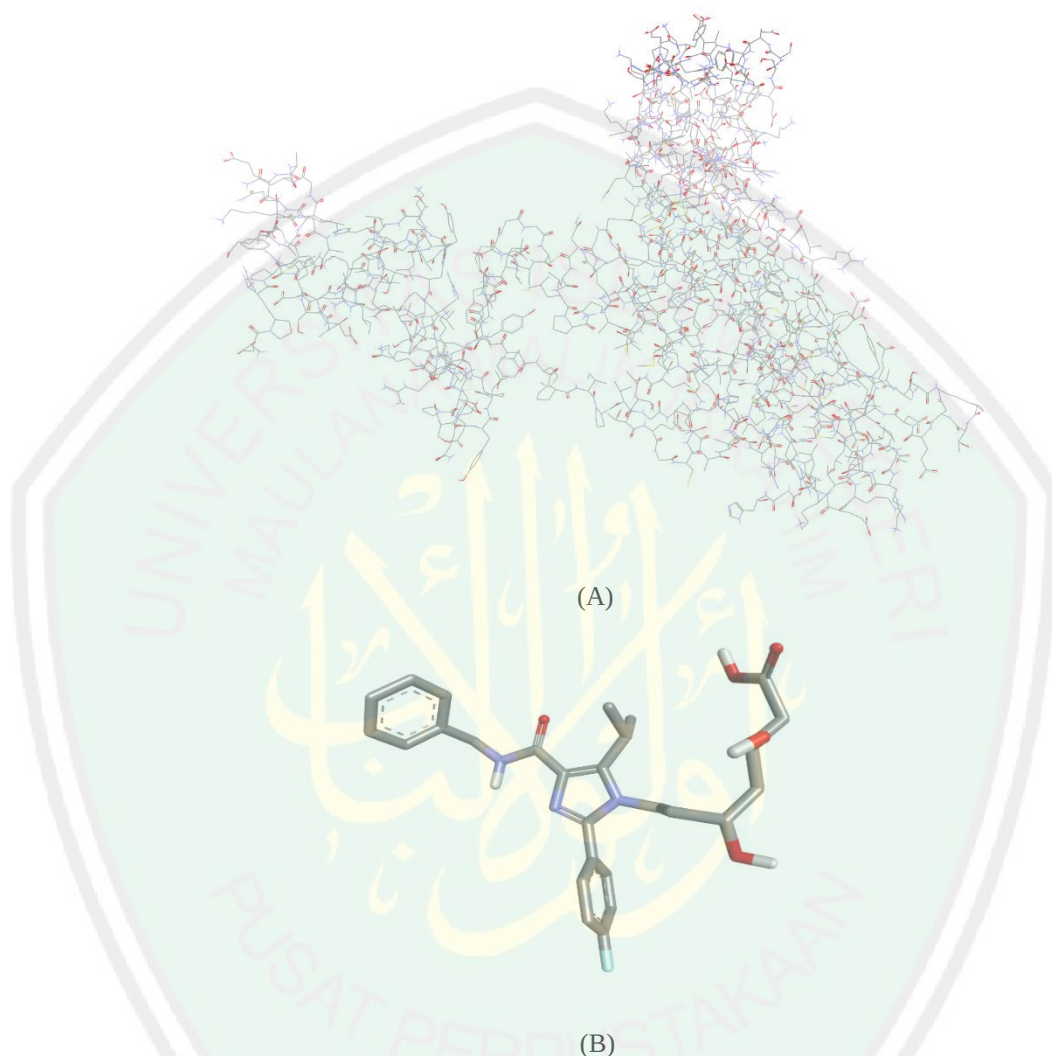


Gambar 5. 1 Hasil optimasi *cyanidin-3-glucoside* – Senyawa *cyanidin-3-glucoside* yang telah mendapatkan energi terendah senyawa uji dengan bantuan *Autodock Tools*.

5.1.2. Preparasi Struktur Tiga Dimensi Senyawa HMGC_oAr

Struktur makromolekul yang digunakan dalam proses *docking* diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dari laman <https://www.rcsb.org> dengan kode 3CCW. Struktur makromolekul tersebut, dalam bentuk terikat dengan molekul air dan ligan aslinya (*native ligand*). Molekul air dan ligan aslinya dihilangkan dari makromolekul protein sebab dapat mengganggu proses *docking* (Gambar 5.2). Setelah itu, dilakukan optimasi berupa penambahan polar hidrogen (muatan parsial)

agar dapat digunakan dalam proses *docking* (Gambar 5.2). Pemilihan makromolekul dalam proses *docking* ini merupakan hal yang sangat penting untuk menentukan prediksi *binding affinity* serta *binding pose* yang terjadi.



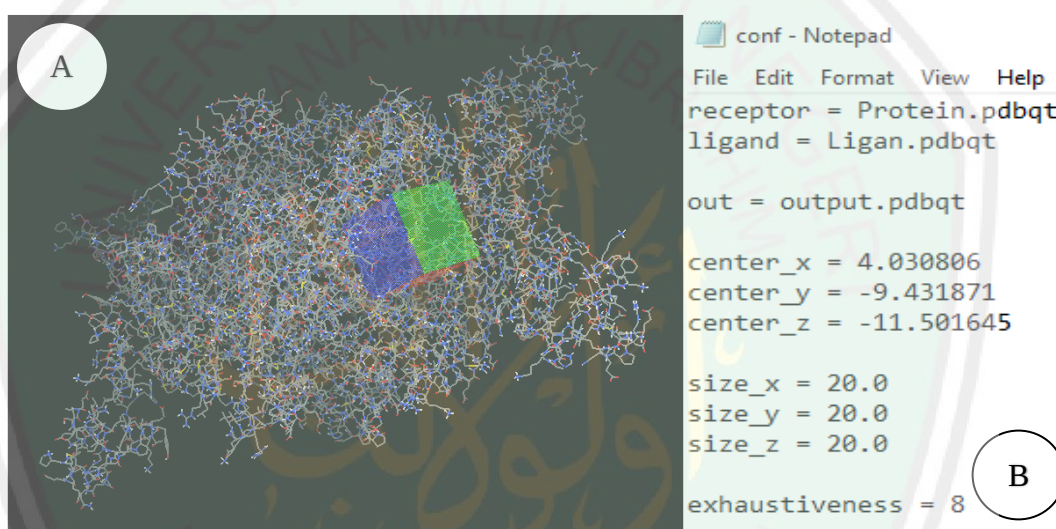
Gambar 5. 2 (A) Hasil optimasi struktur HMGC_oAr; (B) *Native ligand* – (A) Penambahan polar hidrogen, penghapusan molekul air serta pemisahan *native ligand* target *docking* HMGC_oAr yang telah diunduh dari PDB; (B) Hasil pemisahan antara *native ligand* yakni imidazole dengan HMGC_oAr agar dapat digunakan sebagai parameter validasi *docking*.

5.1.3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Makromolekul yang telah dioptimasi dilakukan uji pendahuluan dan validasi metode dengan menggunakan *software Autodock Tools*. Makromolekul dimasukkan kedalam *software Autodock Tools* kemudian menentukan *gridbox*

untuk menentukan ruang berikatan ligan yang merujuk terhadap *native ligand* makromolekul yang diunduh dari PDB.

Pengaturan *grid box* meliputi *center_x*, *center_y*, *center_z* untuk mengatur letak parameter *box* pada makromolekul protein, kemudian *size_x*, *size_y*, *size_z* untuk menentukan besar kecilnya *grid box* untuk ruang berikatan ligan tersebut. Data *gridbox* makromolekul yang telah dilakukan validasi serta penambahan format text *receptor*, *ligand*, *output*, dan *exhaustiveness* dimasukkan kedalam *software notepad* agar dapat terbaca pada saat melakukan simulasi *docking* (Gambar 5.3).



Gambar 5. 3 (A) Grid parameter sisi aktif HMGCofAr; (B) Nilai Grid parameter *native ligand* dalam format *.txt

Makromolekul yang telah diatur *gridbox*nya dilakukan proses *docking* dengan ligan aslinya (*native ligand*) dalam hal ini adalah *imidazole*, kemudian menunggu beberapa saat hingga proses *docking* selesai. Hasil *docking* dengan menggunakan *software command prompt* akan menunjukkan *binding affinity* terbaik (terendah) dengan nilai *root mean score deviation* terkecil dalam bentuk *.txt.

Tabel 5. 1 Hasil validasi metode *molecular docking*

Konformasi	Binding Affinity (kcal/mol)	Dist. from best mode	
		RMSD l.b.	RMSD u.b.
1	-4.5	0.000	0.000
2	-4.4	2.833	4.424
3	-4.4	6.218	8.711
4	-4.4	3.232	5.018
5	-4.4	3.136	5.354
6	-4.3	2.871	4.656
7	-4.1	1.904	2.655
8	-3.9	3.443	5.300
9	-3.8	1.887	2.316

Keterangan : Lingkaran merah menunjukkan RMSD yang paling stabil pada konformasi 9 dengan *binding affinity* 3,8 kcal/mol dibandingkan dengan 8 konformasi hasil *docking*.

Nilai *root mean score deviation* (RMSD) terendah yang didapatkan dalam proses *docking* antara HMG-CoAr dengan *native ligand* sebesar 1.887 Å (Tabel 5.1) dihitung dari konformasi ligan-protein yang terbaik. Tipe *root mean score deviation* terbagi menjadi dua yaitu *root mean score deviation lower bound* (RMSD l.b) dan *root mean score deviation upper bound* (RMSD u.b). *Root mean score deviation* u.b menjelaskan perbedaan nilai dari jarak antara setiap atom pada satu konformasi dengan konformasi yang lainnya, sedangkan RMSD l.b dapat didefinisikan sebagai $RMSD/lb(c1,c2) = \max((rmsd'(c1,c2), rmsd'(c2,c1)))$. *Root mean score deviation* menjelaskan nilai jarak atom pada satu konformasi dengan atom terdekat yang memiliki tipe yang sama dengan atom tersebut pada konformasi lain. Semakin kecil nilai *root mean score deviation* menunjukkan bahwa posisi *ligand* yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal (Ferencz dan Muntean, 2015).

5.1.4 Docking Senyawa Uji *Cyanidin-3-glucoside* dan Senyawa Pembanding Simvastatin dalam Protein HMG-CoA reductase.

Senyawa uji *cyanidin-3-glucoside*, senyawa pembanding simvastatin, dan data *grid box* antara HMGC_{Ar} dengan *native ligand* yang telah divalidasi disatukan dalam satu *folder*. Setelah itu, menjalankan *software Autodock Vina* dengan bantuan *Command Prompt* untuk melakukan *docking* senyawa uji dan senyawa pembanding. Analisa hasil *molecular docking* pada penelitian ini meliputi nilai ΔG_{bind} dan interaksi antara ligan dengan residu protein. Konformasi ligan hasil docking diperingkatkan berdasarkan nilai ΔG_{bind} dari yang terkecil hingga terbesar. Nilai ΔG_{bind} yang kecil menandakan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil, sedangkan nilai ΔG_{bind} yang besar menunjukkan kurang stabilnya kompleks yang terbentuk (Fikry, 2014).

Tabel 5. 2 Hasil *docking* senyawa uji *cyanidin-3-glucoside* dan senyawa pembanding simvastatin

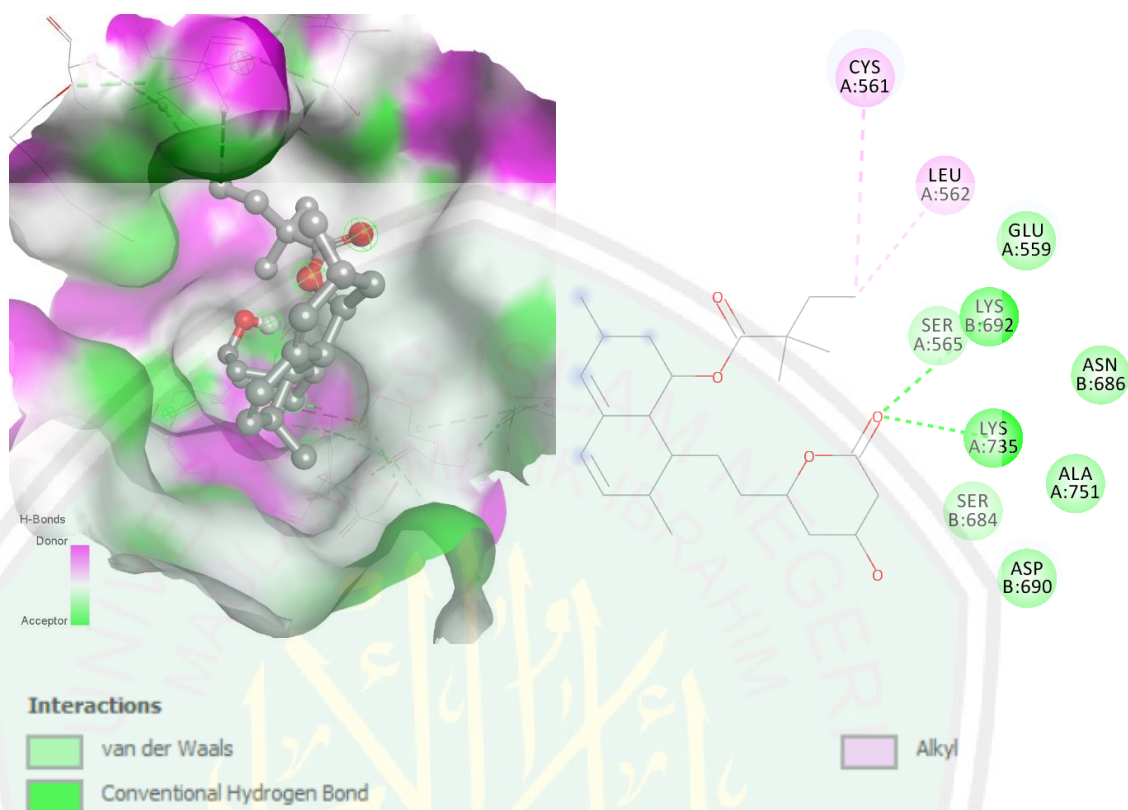
Ligan	Konformasi	Binding Affinity (kcal/mol)	Dist. from best mode	
			RMSD l.b.	RMSD u.b.
<i>Cyanidin-3-glucoside</i>	1	-8.1	0.000	0.000
	2	-7.9	2.428	6.051
	3	-7.9	3.359	6.644
	4	-7.8	2.597	6.261
	5	-7.8	2.762	6.517
	6	-7.8	1.664	2.190
	7	-7.8	3.048	7.469
	8	-7.7	2.568	7.265
	9	-7.7	2.797	7.137
Simvastatin	1	-7.0	0.000	0.000
	2	-6.5	1.981	6.980

	3	-6.3	1.472	2.612
	4	-6.3	2.231	5.426
	5	-6.2	2.360	6.966
	6	-6.1	1.390	4.508
	7	-6.1	2.297	5.345
	8	-6.0	2.067	7.222
	9	-6.0	1.721	4.865

Keterangan : Lingkaran merah menunjukkan RMSD yang paling stabil hasil *molecular docking*.

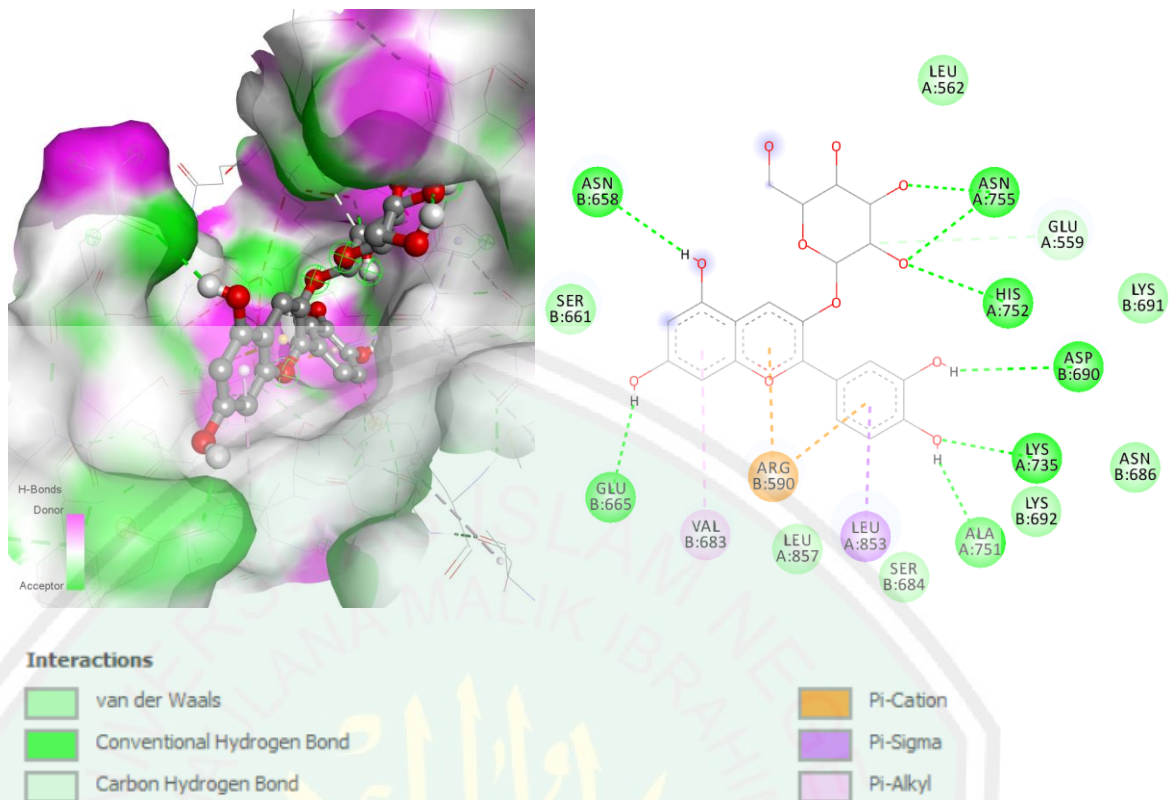
Data hasil proses *molecular docking* pada HMGCoAr diperoleh nilai ΔG_{bind} terendah adalah senyawa *cyanidin-3-glucoside* dengan rentang nilai -7.7 kkal/mol sampai -8.1 kkal/mol yang menunjukkan bahwa *cyanidin-3-glucoside* memiliki potensi sebagai anti hiperkolesterolemia. Hasil konformasi *cyanidin-3-glucoside* kemudian disimpan dalam format *.pdb dan dilihat interaksinya dengan menggunakan software *Discovery Studio Visualizer*.

5.1.5 Interaksi Senyawa Uji *Cyanidin-3-glucoside* dan Senyawa Pembanding Simvastatin dalam Protein HMG-CoA reductase.



Gambar 5. 4 Interaksi simvastatin dengan HMG-CoAr

Bagian yang berinteraksi antara HMG-CoAr dengan senyawa Simvastatin sebagai pembanding yakni residu pada Cys561, Leu562, Lys692, Lys735 (Gambar 5.4). Istvan dan Deisenhofer tahun 2001 melakukan proses *docking molecular* antara simvastatin dan HMG-CoAr dengan kode PDB 1HW9, menunjukkan adanya interaksi pada residu Ser648, Asp690, Lys691, Lys692, Lys735.



Gambar 5. 5 Interaksi *cyanidin-3-glucoside* dengan HMGR

Cyanidin-3-glucoside berinteraksi dengan residu yang mirip dengan interaksi pada Simvastatin (Gambar 5.4). Interaksi aromatis yang dihasilkan *cyanidin-3-glucoside* pada residu Arg590, Asn658, Glu665, Asp690, Lys735, Ala751, His752, Asn755, Leu853 tanpa adanya Cys561, Leu562, Lys692 (Gambar 5.5).

5.2 Pembahasan

Pada penelitian ini, protein HMG-CoA *reductase* dengan *native ligand*-nya menghasilkan nilai RMSD (*Root mean square deviation*) sebesar 1.887 Å (Tabel. 5.1). Nilai RMSD dikatakan valid apabila diperoleh nilai $\text{RMSD} \leq 3 \text{ Å}$ (Jain dan Nicholls, 2008). Nilai RMSD tersebut berada di bawah 3 Å yang menunjukkan

bahwa metode *molecular docking* ini valid dan memenuhi persyaratan parameter validasi metode *molecular docking* (Hawkins, *et.al.*, 2008).

Simulasi *docking* antara senyawa uji *cyanidin-3-glucoside* dan senyawa pembanding simvastatin dilakukan pada *gridbox* yang sama dengan *gridbox* hasil validasi *native ligand* terhadap HMG-CoA *reductase*. Hasil *docking* antara *cyanidin-3-glucoside* dengan HMG-CoA *reductase* menghasilkan nilai energi ikatan (ΔG_{bind}) sebesar -7.7 kkal/mol (Tabel 5.2). Sedangkan hasil *docking* dari simvastatin terhadap protein HMG-CoA *reductase* menghasilkan nilai energi ikatan terendah (ΔG_{bind}) sebesar -6.0 kkal/mol (Tabel 5.2). Hasil energi ikatan *cyanidin-3-glucoside* lebih rendah daripada simvastatin pada *gridbox* yang sama terhadap HMG-CoA *reductase* menunjukkan bahwa *cyanidin-3-glucoside* dapat menghambat aktivitas HMG-CoA *reductase* karena energi ikatan lebih rendah dan stabil.

Hasil interaksi senyawa uji *cyanidin-3-glucoside* dan senyawa pembanding simvastatin dalam protein HMG-CoA *reductase*. Interaksi HMGCoAr dengan senyawa *cyanidin-3-glucoside* menghasilkan residu asam amino yakni Arg590, Asn658, Glu665, Glu559, Asp690, Lys735, Ala751, His752, Asn755, Leu853, Ser684 (Gambar 5.5). Sedangkan Simvastatin sebagai pembanding menghasilkan residu asam amino yakni Cys561, Leu562, Glu559, Lys692, Lys735, Ala751, Ser565, Ser684 (Gambar 5.4). Hal ini diperkuat dengan adanya penelitian sebelumnya, Istvan dan Deisenhofer tahun 2001 melakukan proses *docking molecular* antara simvastatin dan HMGCoAr dengan kode PDB 1HW9, menunjukkan adanya interaksi pada residu Ser648, Asp690, Lys691, Lys692, Lys735. Hasil kedua interaksi ini, terdapat kesamaan residu asam amino adalah

Lys735. Lisin (Lys) merupakan salah satu asam amino esensial yang berfungsi untuk pertumbuhan dan perbaikan jaringan (Kumar *et.al.*, 2017). Hal ini dapat diketahui bahwa, adanya kesamaan residu asam amino ini, aktivitas senyawa *cyanidin-3-glucoside* dapat menghambat HMGCoAr.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Istvan dan Deisenhofer (2001) yang menjelaskan bahwa asam amino yang berperan dalam ikatan HMG-CoA reduktase dan senyawa golongan statin. Ikatan tersebut berupa ikatan ionik diantaranya lisin, serin dan asam glutamate (Isnawati dan Adelina, 2015). Gugus-gugus asam amino yang berperan dalam ikatan ligan-reseptor ini akan berkontribusi dalam hal penghambatan aksi enzimatis HMGCoA reduktase sehingga biosintesis kolesterol tidak terjadi (Adelina & Kurniatri, 2018).

Residu asam amino yang memiliki ikatan *conventional hydrogen* pada *cyanidin-3-glucoside* (Gambar 5.5) lebih banyak dibandingkan simvastatin yang membuat ΔG_{bind} *cyanidin-3-glucoside* lebih kecil dari simvastatin (Tabel 5.2). Nilai ΔG_{bind} energi ikatan yang terbentuk dari Simvastatin (Tabel 5.2) adalah -6,1 kkal/mol. Hal ini diperkuat dengan adanya penelitian sebelumnya, Isnawati dan Adelina pada tahun 2015 bahwa hasil energi ikatan Simvastatin terhadap HMG-CoA *reductase* sebagai obat dislipidemia adalah -6,4974 kkal/mol. Sedangkan nilai ΔG_{bind} energi ikatan yang terbentuk dari *cyanidin-3-glucoside* terhadap HMG-CoA *reductase* adalah -7,8 kkal/mol (Tabel 5.2). Hasil ΔG_{bind} yang dipilih bernilai paling negatif karena semakin negatif nilai ΔG menunjukkan tingkat kestabilan yang baik antara ligan dan reseptor yang akan menghasilkan ikatan yang terbentuk semakin kuat (Syahputra, *et.al.*, 2014), sehingga semakin kecil nilai ikatan energinya, maka semakin besar daya hambat yang dihasilkan.

Selain dari energi ikatan yang dihasilkan oleh *cyanidin-3-glucoside* terhadap enzim HMG-CoA, *cyanidin-3-glucoside* ini merupakan kandungan antosianin utama pada buah senggani (*Melastoma malabathricum*). Hal tersebut, dapat dibuktikan pada penelitian sebelumnya, Meilianti tahun 2018, membuktikan bahwa senyawa antosianin yang merupakan golongan flavonoid juga terkandung dalam buah senggani. Antosianin yang terkandung dalam buah senggani yakni; *cyanidin-3-glucoside* (Joffry *et al.*, 2012). Pada penelitian Kristiana *et al* pada tahun 2012, membuktikan bahwa kandungan antosianin dari buah senggani (*Melastoma malabathricum* L.) yakni *cyanidin-3-glucoside*, cukup tinggi bila dibanding tanaman jenis lain yakni mencapai 38,38 mg/100 gr.

Penelitian sebelumnya oleh Arief pada tahun 2012 bahwa pemberian ekstrak etanol bunga daun senduduk/senggani (*Melastoma malabathricum*) berpotensi sebagai anti hiperlipidemia dengan menurunkan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida pada tikus putih. Hal ini disebabkan karena dalam daun Senggani (*Melastoma malabathricum*) mengandung flavonoid yang dapat mengurangi kadar kolesterol darah mencit yang mengalami hiperlipidemia dan mengurangi oksidasi kolesterol LDL yang memiliki peranan penting dalam proses arteriosklerosis.

Penelitian lainnya Riyanto pada tahun 2011 yang meneliti tentang “Pengaruh Pemberian Yoghurt Kedelai Hitam (*Black Soyghurt*) terhadap Profil Lipid Tikus Hiperkolesterolemia” bahwa kedelai hitam kedelai hitam memiliki kandungan pigmen antosianin seperti *cyanidin-3-glucoside* yang dapat menurunkan kadar kolesterol. Pada penelitian ini didapatkan hasil dengan pemberian *black soyghurt* pada tikus hiperkolesterolemia selama 21 hari mampu menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida secara bermakna pada dosis 4 ml/hari.

Berdasarkan hasil docking senyawa uji *cyanidin-3-glucoside* dan senyawa pembanding simvastatin dalam protein HMG-CoA *reductase* dan didukung oleh penelitian sebelumnya, bahwa *cyanidin-3-glucoside* pada buah Senggani (*Melastoma Malabathricum L.*) dapat berpotensi sebagai anti hiperkolesterolemia secara *in silico*.

5.3 Integrasi Islam Tentang Potensi *Cyanidin-3-glucoside* dalam Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) Sebagai Anti Hiperkolesterolemia Secara *In Silico*.

Semua yang diciptakan oleh Allah SWT yang ada di muka bumi merupakan anugerah yang dapat digunakan serta dimanfaatkan untuk kesejahteraan manusia didasarkan pada firman Allah SWT dalam QS. Shad ayat 27 yang berbunyi:

وَمَا خَلَقْنَا السَّمَاءَ وَالْأَرْضَ وَمَا بَيْنَهُمَا بُطُلًا ۚ ذَٰلِكَ ظَنُّ الَّذِينَ كَفَرُوا ۚ فَوَيْلٌ لِلَّذِينَ كَفَرُوا مِنَ النَّارِ ﴿٢٧﴾

Dan Kami tidak menciptakan langit dan bumi dan apa yang ada antara keduanya tanpa hikmah. Yang demikian itu adalah anggapan orang-orang kafir, maka celakalah orang-orang kafir itu karena mereka akan masuk neraka. (QS. Shad: 27)

Makna dari ayat diatas dalam tafsir Ibnu Katsir menjelaskan bahwa Allah SWT tidaklah menciptakan makhluk-Nya dengan sia-sia (tanpa manfaat). Akan tetapi, Dia menciptakan makhluk untuk beribadah kepada-Nya dan mengesakan-Nya. Kemudian Dia akan menghimpun mereka pada hari kiamat, dimana orang yang taat akan diberikan pahala dan orang yang kafir akan disiksa (Bin ishaq alu syaikh, 2004).

Manusia telah dianugerahi akal oleh Allah SWT agar dipergunakan dalam berfikir, mengkaji serta mempergunakan teknologi yang telah ada untuk

mengetahui manfaat ciptaan-Nya. Pengetahuan mengenai manfaat tentu bermula dengan adanya suatu penelitian, salah satunya yakni penelitian bioinformatika secara *in silico* kemudian mengkajinya. Sebagaimana tersirat dalam firman-Nya pada QS. Ali Imran ayat 190 dan QS. Al-Jatsiyah ayat 13.

QS. Ali Imran ayat 190 berbunyi:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ آل عمران: ١٩٠

Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal (QS. Ali Imran: 190)

Makna ayat diatas menurut Syaikh Imam Al-Qurthubi, Allah SWT memerintahkan kita untuk melihat, merenung, dan mengambil kesimpulan pada tanda-tanda ke-Tuhanan. Karena tanda-tanda tersebut tidak mungkin ada kecuali diciptakan oleh Yang Maha Hidup, Yang Maha Suci, Maha Menyelamatkan, Maha Kaya dan tidak membutuhkan apapun yang ada di alam semesta. Dengan menyakini hal tersebut maka keimanan mereka bersandarkan atas keyakinan yang benar dan bukan hanya sekedar ikut-ikutan. Pada kalimat لَآيَاتٍ لِأُولِي الْأَلْبَابِ / terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal inilah salah satu fungsi akal yang diberikan kepada seluruh manusia, yaitu agar mereka dapat menggunakan akal tersebut untuk merenungi tanda-tanda yang telah diberikan oleh Allah SWT (Dudi Rosyadi *et al.*, 2002)

QS. Al-Jatsiyah ayat 13 berbunyi:

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِنْهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١٣﴾ الجاثية: ١٣

Dan Dia telah menundukkan untukmu apa yang di langit dan apa yang di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir” (QS. Al-Jatsiyah: 13)

Makna ayat diatas dalam tafsir Al-Mishbah menjelaskan bahwa terdapat perintah Allah SWT kepada manusia yang telah diberi kenikmatan berupa akal dan pikiran untuk meneliti dan mengkaji segala sesuatu yang ada di langit dan bumi, karena tidak ada hasil ciptaan Allah SWT yang sia-sia. Allah SWT menciptakan manusia dan memuliakannya sebagai makhluk yang paling istimewa. Oleh karena itu, dengan akal dan pikirannya manusia diharapkan mampu memaksimalkan teknologi yang telah berkembang pesat dalam mengkaji ciptaan Allah SWT salah satunya yaitu tumbuhan dengan berbagai manfaatnya (Shihab, 2002). Firman Allah SWT mengenai tumbuhan serta manfaatnya telah dijelaskan secara tersirat dalam QS. Al-Anám ayat 95 yang berbunyi:

إِنَّ اللَّهَ فَالِقُ الْحَبِّ وَالنَّوَىٰ ۖ يُخْرِجُ الْحَيَّ مِنَ الْمَيِّتِ وَمُخْرِجُ الْمَيِّتِ مِنَ الْحَيِّ ۚ ذَٰلِكُمْ اللَّهُ ۖ فَأَنَّىٰ تُؤْفَكُونَ ﴿٩٥﴾ (الأنعام: ٩٥)

Sesungguhnya Allah menumbuhkan butir tumbuh-tumbuhan dan biji buah-buahan. Dia mengeluarkan yang hidup dari yang mati dan mengeluarkan yang mati dari yang hidup. (Yang memiliki sifat-sifat) demikian ialah Allah, maka mengapa kamu masih berpaling?” (QS. Al-Anám: 95)

Makna ayat diatas dijelaskan dalam tafsir Ibnu Katsir bahwa sesungguhnya Allah SWT menumbuhkan tumbuh-tumbuhan berasal dari biji yang merupakan benda mati yang berasal dari tumbuhan sebagai makhluk hidup (Ghoffar *et al.*, 2007). Ayat diatas juga menunjukkan kekuasaan dan keagungan Allah SWT bahwa dari benda mati diciptakan makhluk hidup yang bermanfaat bagi makhluk hidup lainnya seperti tumbuhan. Sedangkan makna dari mengeluarkan yang mati dari yang hidup menunjukkan bahwa terdapat kandungan senyawa aktif dalam

tumbuhan yang memiliki manfaat dan khasiat bagi makhluk hidup lainnya salah satunya adalah buah tumbuhan senggani. Buah senggani memiliki senyawa aktif yakni *cyanidin-3-glucoside* yang dapat dijadikan sebagai obat terapeutik dalam mencegah terjadinya hiperkolesterolemia.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa *Cyanidine-3-glucoside* buah senggani memiliki potensi sebagai antihiperkolesterolemia dengan mekanisme penghambatan terhadap enzim HMG-CoA *reductase* secara *in silico* dengan nilai energi ikatan hasil docking sebesar -7,7 kkal/mol.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka terdapat beberapa saran untuk penelitian selanjutnya:

1. Perlu penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* terkait pengaruh *Cyanidin-3-glucoside* buah senggani (*Melastoma malabathricum* L.) terhadap kadar LDL, kolesterol total, trigliserida maupun HDL dalam darah.
2. Perlu adanya penelitian uji toksisitas senyawa aktif *Cyanidine-3-glucoside*.

DAFTAR PUSTAKA

- Acton, A. 2013. *Cholesterol: New Insights for the Healthcare Professional*. Atlanta: Scholarly Editions
- Adelina, R. 2014. Molecular Docking Studies of Annomuricin E and Muricapentocin on Antiproliferation Activity. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*
- Adelina, R., Kurniatri, A.A. 2018. The Mechanism Of Catechin As Antidyslipidemic Drug (*In Silico Study*). *Buletin Penelitian Kesehatan*, Vol. 46, No. 3:147 - 154
- Afriyeni, H., Surya S. 2019. Efektivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol dari bagian Batang dan Buah Tumbuhan Ciplukan (*Physalis Angulata L.*) pada Tikus Putih Hiperkolesterolemia. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 11, No. 1.
- Amery, A., Fagard, R., Lijnen, P., Staessen J. 2012. Hypertensive Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Treatment: Pathophysiology and Treatment. Boston: Springer Science & Business Media
- Arief, M. I., R. Novriansyah, I.T. Budianto, dan M.B. Harmaji. 2012. Potensi Bunga Karimunting (*Melastoma malabathricum L.*) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida pada Tikus Putih Jantan Hiperlipidemia yang Diinduksi Propiltiourasil. *Jurnal Prestasi*. 1 (2).
- Arifin, B., Ibrahim, S. 2018. Structure, Bioactivity And Antioxidan Of Flavonoid. *Jurnal Zarah*, Vol. 6 No. 1
- Arwansyah, Hasrianti. 2014. Simulasi molecular docking senyawa kurkumin dan analogmya sebagai selective androgen receptor modulators (SARMs) pada kanker prostat. *Jurnal Dinamika*. 5(2): 60-75
- Atmajani, W., Hapsari, R., Kurniawan, A.B., Santoso, B. 2019. Kajian In Silico Agonis Ppar Gamma-Receptor Protein (5y2o) Sebagai Antihiperglikemia Menggunakan Dock6. *Researchgate*
- Aziz, F.K., Oktaviaingrum, F.A., Nukitasari, C., Aryati, L.T. 2016. Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *Researchgate*
- Barrios-González, J., Miranda, R.U., 2010. Biotechnological production and applications of statins. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 85, 869–883. <https://doi.org/10.1007/s00253-0092239-6>
- Becker, D.J., Gordon, R.Y., Morris, P.B., Yorko, J., Gordon, Y.J., Li, M., Iqbal, N., 2008. Simvastatin vs Therapeutic Lifestyle Changes and Supplements: Randomized Primary Prevention Trial. *Mayo Clin. Proc.* 83, 758–764. <https://doi.org/10.4065/83.7.758>

- Benge, M. E., Mbulang, Y.K. A., Naja, F.R.R. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina. Del*) Terhadap Kadar Ldl Serum Tikus Hiperkolesterolemia. *Chmk Pharmaceutical Scientific Journal*
- Bin Ishaq Alu Syaikh, Dr. Abdullah Muhammad bin Abdurrahman. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir*. Jilid V. Pustaka Imam Asy-syafi'i. Bogor
- Burg, J.S., Espenshade, P.J., 2011. Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Prog. Lipid Res.* 50, 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.07.002>
- Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Bruns, D.E. 2012. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th Ed. Elsevier Health Sciences
- Cerqueira, N.M.F.S.A., Oliveira, E.F., Gesto, D.S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, N.S.H.N., Ramos, M.J., Fernandes, P.A. 2016. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*. 55, 5483-5501 [10.1021/acs.biochem.6b00342](https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00342).
- Clarke, A.T., Johnson, P.C.D., Hall, G.C., Ford, I., Mills, P.R., 2016. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PloS One* 11, e0151587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151587>
- Dalimartha, S., 2006. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, 4th ed. Puspa Swara, Jakarta.
- Daniati., Erawati. 2018. Hubungan Tekanan Darah Dengan Kadar Kolesterol Ldl(Low Density Lipoprotein) Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner Di Rsup.Dr.M.Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Perintis* Volume 5 Nomor 2 Tahun 2018
- Dar, A.M., Mir, S., 2017. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *J. Anal. Bioanal. Tech.* 08. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>
- Dewi, I.P., Merry, M.S. 2017. Peranan Obat Golongan Statin. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. Volume 02 .Nomor 03
- Djauhariya, E., Hernani, 2004. *Gulma berkhasiat obat*. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Ekins, S., Mestres, J., Testa, B., 2007. In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and Profiling. *Br. J. Pharmacol.* 152, 9–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
- Ellis, C.R., Kruhlak, N.L., Kim, M.T., Hawkins, E.G., Stavitskaya, L. 2018. Predicting opioid receptor binding affinity of pharmacologically unclassified designer substances using molecular docking. *PLos One* 13(5): e0197734
- Ferencz, L., Muntean, D. 2015. Possible substitutes for paracetamol: The results of a comprehensive screening based on structural similarity and docking simulation on the surface of enzymes. *Farmacia*. 63. 422-428.

- Fernandez, G., Spatz, E.S., Jablecki, C., Phillips, P.S., 2011. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve. Clin. J. Med.* 78, 393–403. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073>
- Ferry, I.G.P.A., Manurung, M., Puspawati, N.M., 2015. Efektifitas Antosianin Kulit Buah Jamblang (*Syzygium cumini*) Sebagai Penurun Low Density Lipoprotein Darah Tikus Wistar Yang Mengalami Hiperkolesterolemia. *Cakra Kim.* 3.
- Fikry, M. A. 2014. Studi Penambatan Molekul Senyawa-senyawa Flavonoid dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) pada Peroksisome Proliferator Activated Receptor-Gamma (PPAR γ), *Unpublished undergraduate thesis*, UIN Syarif Hidayatullah: Jakarta.
- Funkhouser, T. 2007. Protein-Ligand Docking Methods. *Princeton*, New Jersey, U.S.A: Princeton University
- Gloria, Y., Delfina, D., Bachtiar, Y. 2019. Uji Efektivitas Antibakteri Daun Senggani (*Melastoma candidum*) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Biosains* Vol. 5 No. 1
- Ghoffar, M. Abdul., Mu'thi, Abdurrahim., Al-Atsari, Abu Ihsan., Harun, M. Yusuf., Okbah, Farid Achmad., Alkatsiri, Taufiq Saleh., Anuz, Fariq Gasim., 2007. *Tafsir Ibnu Katsir*. 6. Jakarta: Pustaka Imam As-Syafi'i.
- Goldman, L., Schafer, A.I. 2019. *Goldman-Cecil Medicine E-Book*. 26th Ed. Elsevier Health Sciences
- Harris, J.R. 2010. *Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins: Structure and Function in Health and Disease*. United Kingdom: Springer Science & Business Media
- Hawkins, P., Warren, G., Skillman, A., dan Nicholls, A. 2008. How to do an Evaluation: Pitfalls and Traps. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22: 179-190
- Hermann, J., Distasio, R.A., Tkatchenko, A. 2017. First-Principles Models for Van Der Waals Interactions in Molecules and Materials: Concepts, Theory, and Applications. *Chem. Rev*
- Isnawati, A., Adelina, R., 2015. Studi Docking Molekuler Cathechin Gallate, Epicatechin Gallate, Gallocatechin Gallate, dan Epigallocatechin Gallate sebagai Obat Dislipidemia. *J. Kefarmasian Indonesia*. 5.
- Istvan, E.S., Palnitkar, M., Buchanan, S.K., Deisenhofer, J., 2000. Crystal structure of the catalytic portion of human HMG-CoA reductase: insights into regulation of activity and catalysis. *EMBO J.* 19, 819–830. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.5.819>
- Jain, A., Nicholls., A. 2008. Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of computer-aided molecular design*. 22. 133-9. [10.1007/s10822-008-9196-5](https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5).

- Joffry, S.Mohd., Yob, N.J., Rofiee, M.S., Affandi, M.M.R.M.Mohd., Suhaili, Z., Othman, F., Akim, A.Md., Desa, M.N.M., Zakaria, Z.A., 2012. Melastoma malabathricum (L.) Smith Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Pharmacological Properties: A Review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, 1–48. <https://doi.org/10.1155/2012/258434>
- Kamiloglu, S., Capanoglu, E., Grootaert, C., & Camp, J. V. 2015. Anthocyanin Absorption and Metabolism by Human Intestinal Caco-2 Cells-A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 16: 21555 – 21574. ISSN: 1422-0067.
- Khan, M.T.H., Orhan, I., Şenol, F.S., Kartal, M., Şener, B., Dvorská, M., Šmejkal, K., Šlapetová, T., 2009. Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives and chosen xanthone and their molecular docking studies. *Chem. Biol. Interact.* 181, 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.024>
- Khoo, H.E., Azlan, A., Tang, S.T., Lim, S.M. 2017. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*; 61(1): 1361779.
- Kristiana, H. D., Ariviani, S., Khasanah, L. U. 2012. Ekstraksi pigmen antosianin buah senggani (*Melastoma malabathricum* auct.Non linn) dengan variasi jenis pelarut. *Jurnal Teknosains Pangan*, 1(1)
- Kumar, P., Cabaj, M.K., Dominiak, P.M. 2019. Intermolecular interactions in ionic cystals of nucleobase chlorides combining topological analysis of electron densities with energies of electrostatic interactions. *Crystals*
- Kumar, V., Sharma, A., Thukral, AK. 2017. Differential distribution of amino acids in plants. *Researchgate*
- Laia, Y., Aulia, Y., Sahara, M., Masdalena, M.S. 2019. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Senggani (*Melastoma Malabathricum* L.) Terhadap Tikus (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Parasetamol. *Biospecies* Vol. 12 No. 2
- Laskowski, R.A., Swindells, M.B., 2011. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *J. Chem. Inf. Model.* 51, 2778–2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>
- Litvitsky P.F., Pirozhkov S.V., Tezikov E.V. 2012. Pathophysiology: concise lecturec, tests, clinico-pathophysiological situations and clinico-laboratory cases. Moscow: Geotar Media
- Lukitasari, D. M., Indrawati, R., Chandra, R. D., Heriyanto, & Limantara, L. 2017. Mikroenkapsulasi Pigmen dari Kubis Merah: Studi Intensitas Warna dan Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 28 (1): 1 – 9.
- Loscalzo, J. (Ed.), 2017. *Harrison's cardiovascular medicine*, Third edition. ed. McGraw-Hill Education Medical, New York.

- Magdalena, Magdalena, Alfian, Y., 2016. Hubungan Asupan Serat, Kolesterol, Natrium Dan Olahraga dengan Kadar Kolesterol dan Hipertensi Pada Lansia di Kelompok Lansia Wilayah Puskesmas S.Parman Banjarmasin. Politek. Kementeri. Kesehat. Banjarmasin, *Jurnal Kesehatan* 7 No.1
- Manzoni, M., Rollini, M., 2002. Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 58, 555–564. <https://doi.org/10.1007/s00253-002-0932-9>
- Meilianti, 2018. Isolasi Zat Warna (Antosianin) Alami Dari Buah Senduduk Akar (*Melastoma malabathricum* L.) Dengan Metode Ekstraksi Maserasi Menggunakan Pelarut Etanol. *Distilasi* 3 (1), 8–15.
- Mukesh, B., Rakesh, K., 2011. Molecular Docking: A Review. *Ijrap* 2, 1746–1751.
- Murray, R.K., Harper, H.A. 2012. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 29th ed. A Lange medical book. McGraw-Hill Medical, New York, NY. 280-290
- Onkara. 2013. Molecular docking studies, synthesis and antibacterial properties of new mannich bases. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 4(2).
- Patrick, G 2001, *Instant Notes in Medicinal Chemistry*. BIOS Scientific Publishers Ltd: Oxford.
- Pervaiz, T., Songtao, J., Faghihi, F., Haider, M.S., dan Fang, J. 2017. Naturally Occurring Anthocyanin, Structure, Functions and Biosynthetic Pathway in Fruit Plants. *Journal of Plant Biochemistry & Physiology*. Volume 5. Issue 2. 1000187
- PERKENI, 2019. Panduan Pengelolaan Dislipidemia. Indonesia
- Pinontoan A.R. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Beras Hitam (*Oryza sativa* L.) terhadap Kadar Low Density Lipoprotein pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Diet Prodislipidemia. *Universitas Sam Ratulangi: Manado*
- Priska, M., Peni, N., Carvallo, L., Ngapa, Y.D., 2018. Review: Antosianin dan Pemanfaatannya. *Cakra Kim.* 6.
- Pupaningtyas, Ayik Rosita. Molekular Docking dengan Metode Molegro Virtual Docker Turunan Kalkon Sebagai Antimikroba. *Stomatognatic (J.K.G UNEJ).* 9(1).
- Redberg, R.F., Katz, M.H., 2012. Healthy men should not take statins. *JAMA* 307, 1491–1492. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.423>
- Reimers, J.R., Ford, M.J., Marcuccio, S.M., Ulstrup, J., Hush, N.S. 2017 Competition of Van Der Waals and Chemical Forces on Gold-Sulfur Surfaces and Nanoparticles. *Nature Reviews*

- RISKESDAS, 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Riyanto S. 2011. Pengaruh Pemberian Yoghurt Kedelai Hitam (Black Soyghurt) Terhadap Profil Lipid Serum Tikus Hiperkolesterolemia. *Unpublished undergraduate thesis*, Universitas Diponegoro: Semarang
- Saeteaw, A., Sawang, N., dan Sutthibutpong, T. 2019. Van der Waals parameters of inert, polar and non-polar gas molecules obtained from atomistic molecular dynamics simulations. *Journal of Physics: Conference Series*
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A.W., Simadibrata, M., Setyohadi, B., Syam, A.F., 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, VI. ed. Interna Publishing, Jakarta Pusat.
- Setiawan, F.F., Istyastono, E.P. 2015. Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*
- Setyaningrum, R.A., Susanto, N., Yuningrum, H., Wati, N.A.P. 2019. Faktor yang Berhubungan dengan Hiperkolesterolemia di Dusun Kopat, Desa Karang Sari, Kecamatan Pengasih, Kabupaten Kulon Progo, Diy. *Seminar Nasional UNRIYO*.
- Shihab, M.Quraish. 2002. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Quran*. 5. Jakarta: Lentera Hati.
- Shihab, M.Quraish. 2002. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Quran*. 10. Jakarta: Lentera Hati. 10-11.
- Sigarlaki, E.D., Tjiptaningrum, A., 2016. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (*Hylocerus polyrhizus*) terhadap Kadar Kolesterol Total. *Majority* 5.
- Silbernagl, S., Lang, F., 2013. *Gangguan Metabolisme Lipoprotein, Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi*, 14th ed. EGC, Jakarta.
- Singh, L.K., Karlo, T., Pandey, A. 2014. *Performance of fruit extract of Melastoma malabathricum L. as sensitizer in DSSCs*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 118. 938–943
- Singh, P., Saxena, R., Srinivas, G., Pande, G., Chattopadhyay, A. 2013. Cholesterol Biosynthesis and Homeostasis in Regulation of the Cell Cycle. *Plos One*. Volume 8. Issue 3
- Siregar, A. H. 2016. Pembuatan Zat Warna Alam dari Tumbuhan Berasal dari Daun. *Bina Teknika* 12 (1): 103 – 110.
- Stapleton, P.A., Goodwill, A.G., James, M.E., Brock, R.W., Frisbee, J.C., 2010. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *J. Inflamm. Lond. Engl.* 7, 54. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-54>

- Suharyanto., Nuraini, H., Suryati, T., Arief, I.I., Sajuthi, D. 2019. Potential Use of Senduduk (*Melastoma malabathricum*) Leaf Extract as Food Additive on Beef Sausage. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 8 (1)
- Sumayyah, S., Salsabila, N. 2017. Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*, Vol.2 No.5
- Susanti, N.M.P., Laksmiani, N.P.L., Wirasuta, I.M.A.G., Dewi, N.K.A.S., Oka, M., Helytani, W.E., Wicaksana, I.G.P.A.P., 2017. HMG-CoA Reductase Inhibitor Activity of Anthocyanin From Purple Sweet Potato (*Ipomoea Batatas* L.). *Udayana Univ. Press*.
- Syafitri, N.E., Bintang, M., Falah, S., 2014. Kandungan Fitokimia, Total Fenol, dan Total Flavonoid Ekstrak Buah Harendong (*Melastoma affine* D.Don). *Curr. Biochem.* 1, 105–115.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., Sumaryada, T., 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin, dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *J. Biofisika* 10, 55–67.
- Tappia, P.S., Ramjiawan, B., Dhalla, N.S. 2020. Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications. Canada: *Springer Nature*
- Tjitrosoepomo, G., 2007. Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta). *Gajah Mada University Press*, Yogyakarta.
- Varadwaj, P.R., Varadwaj, A., Marques, H.M., Yamashita, K. 2019. Significance of hydrogen bonding and other noncovalent interactions in determining octahedral tilting in the $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ hybrid organic-inorganic halide perovskite solar cell semiconductor. *Scientific Reports*
- Wahjuni, S. 2016. Omega-3 Dapat Menurunkan Inflamasi Akibat Hiperkolesterolemia
- Wallace, T. C. 2011. Anthocyanins in Cardiovascular Disease. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2: 1 – 7.
- Wang, H.H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D.Q.H. 2017. *Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport*. *Annals of Hepatology*. Vol.16
- Wang, L., Li, H., Yang, S., Ma, W., Liu, M., Guo, S., Zhan, J., Zhang, H., Tsang, S.Y., Zhang, Z., Wang, Z., Li, X., Guo, Y.D., dan Li, X. 2016. Cyanidin-3-o-glucoside directly binds to ER α 36 and inhibits EGFR-positive triple-negative breast cancer. *Oncotarget*; 7(42): 68864–68882
- Wang, S., Chu, Z., Ren, M., Jia R., Zhao, C., Fei, D., Su, H., Fan, X., Zhang, X., Li, Y., Wang, Y., dan Ding, X. 2017. Identification of Anthocyanin Composition and Functional Analysis of an Anthocyanin Activator in *Solanum nigrum* Fruits. *Molecules*

- Westfal, A. 2015. Evaluation of the Efficacy of Anthocyanins as Biologically Active Ingredients in Lipstick Formulations. *Thesis*. Ohio: Ohio State University.
- Wijaya, Y.T., Gunawa, A.W., Yulandi, A., Yanti. 2020. In silico study of anthocyanin and ternatin flavonoids for the treatment of inflammation-related diseases using molecular docking analysis. *Researchgate*. 4(3):780-785
- WHO, 2016. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care. *WHO Press*
- Yang, J., Wang, L., Jia, R. 2020. Role of de novo cholesterol synthesis enzymes in cancer. *Journal of Cancer*. Vol. 11
- Youssef, A.R.M.D. 2019. Chemical Bonding An over view. *Researchgate*
- Zaidan, S., Syamsuddin., Rahmat, D., Djamil, R. 2019. Activity of Compounds in Sargassumsp. as Anti-atherosclerosis with Ligand-Receptor Comparison HMG-CoA Reductase Simvastatin (1HW9) and In-Silico Toxicity Test. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*

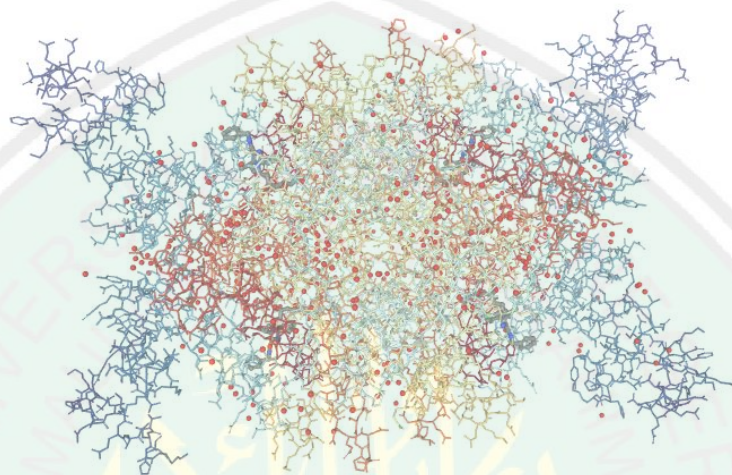
LAMPIRAN

Lampiran 1 Struktur 3D Makromolekul HMG-CoA *Reductase*

3CCW

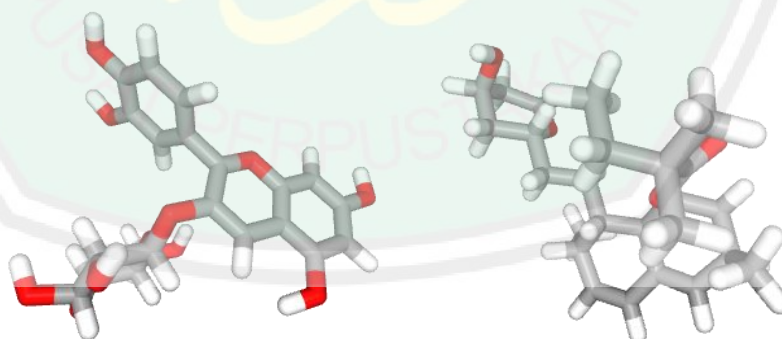
Thermodynamic and structure guided design of statin hmg-coa reductase inhibitors

Note: Use your mouse to drag, rotate, and zoom in and out of the structure. Mouse-over to identify atoms and bonds. [Mouse controls documentation.](#)



Struktur 3D HMG-CoA *Reductase* PDB ID 3CCW (Sumber : <https://www.rcsb.org>)

Lampiran 2 Struktur 3D Senyawa *Cyanidin-3-glucoside* dan Simvastatin



A.

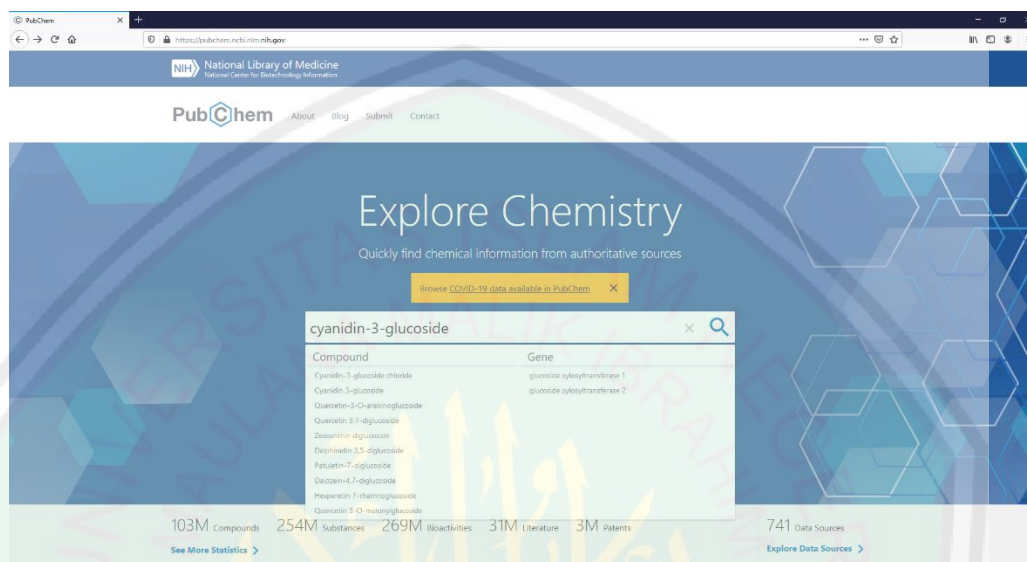
B.

(A) Struktur 3D *Cyanidin-3-glucoside* Pubchem ID 197081; (B) Struktur 3D Simvastatin Pubchem ID 54454 (Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

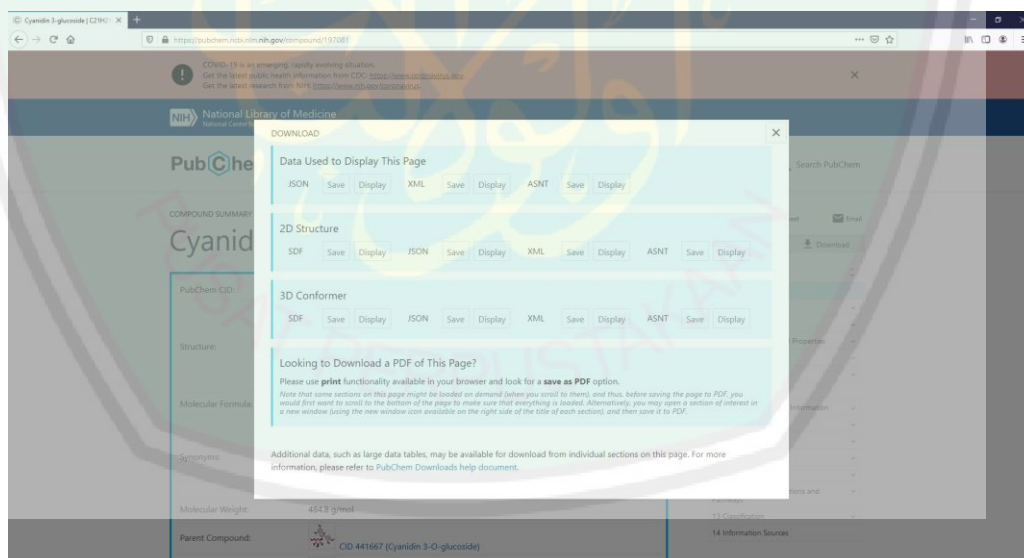
Lampiran 3 Prosedur Penelitian *Docking Molecular*

A. Preparasi Ligan

1. Pengunduhan struktur ligan dalam bentuk 3D dari situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format *.sdf



Ketik nama senyawa pada kolom - Search



Save as SDF 3D Conformer file

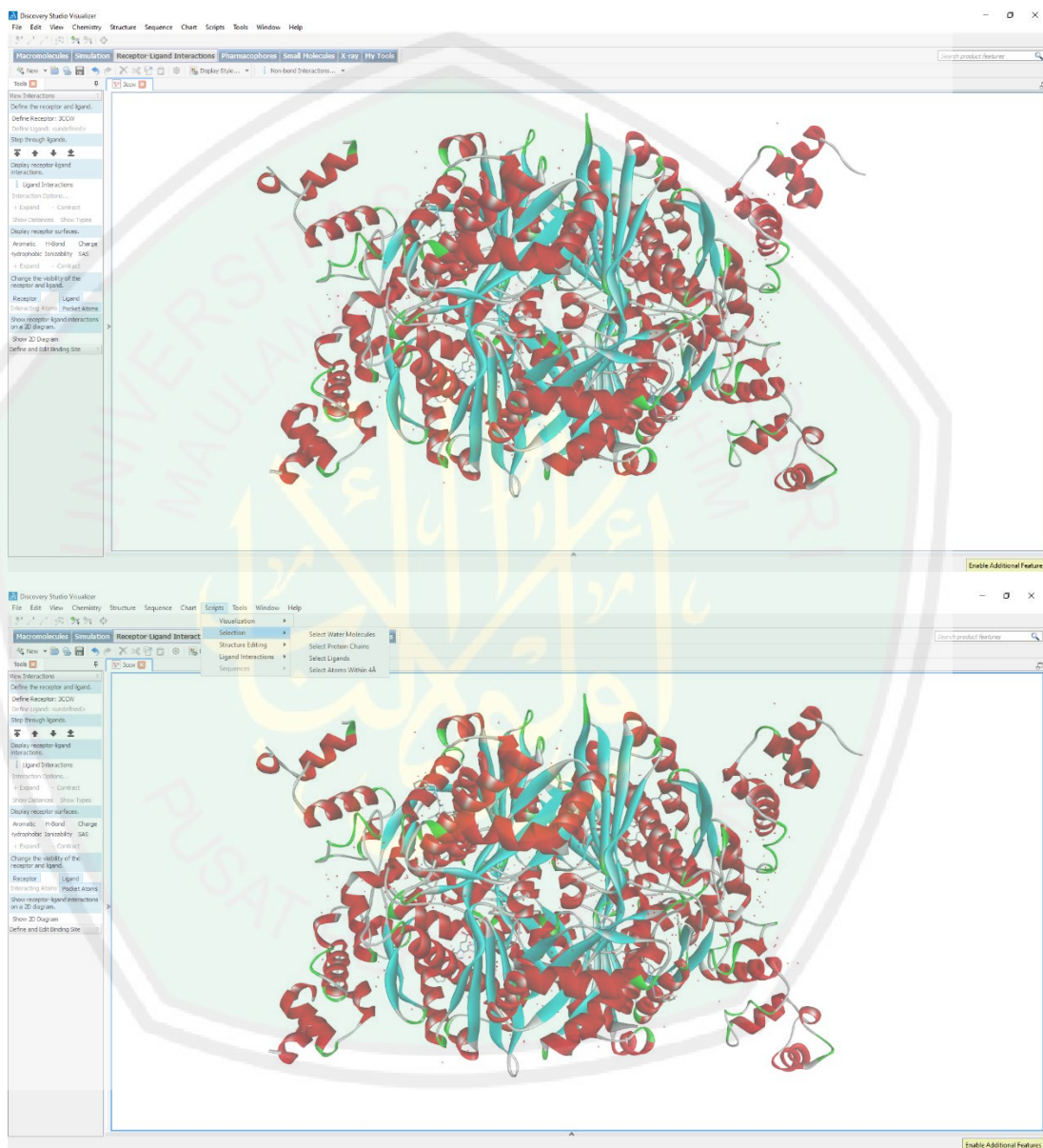
-

B. Preparasi Protein Reseptor

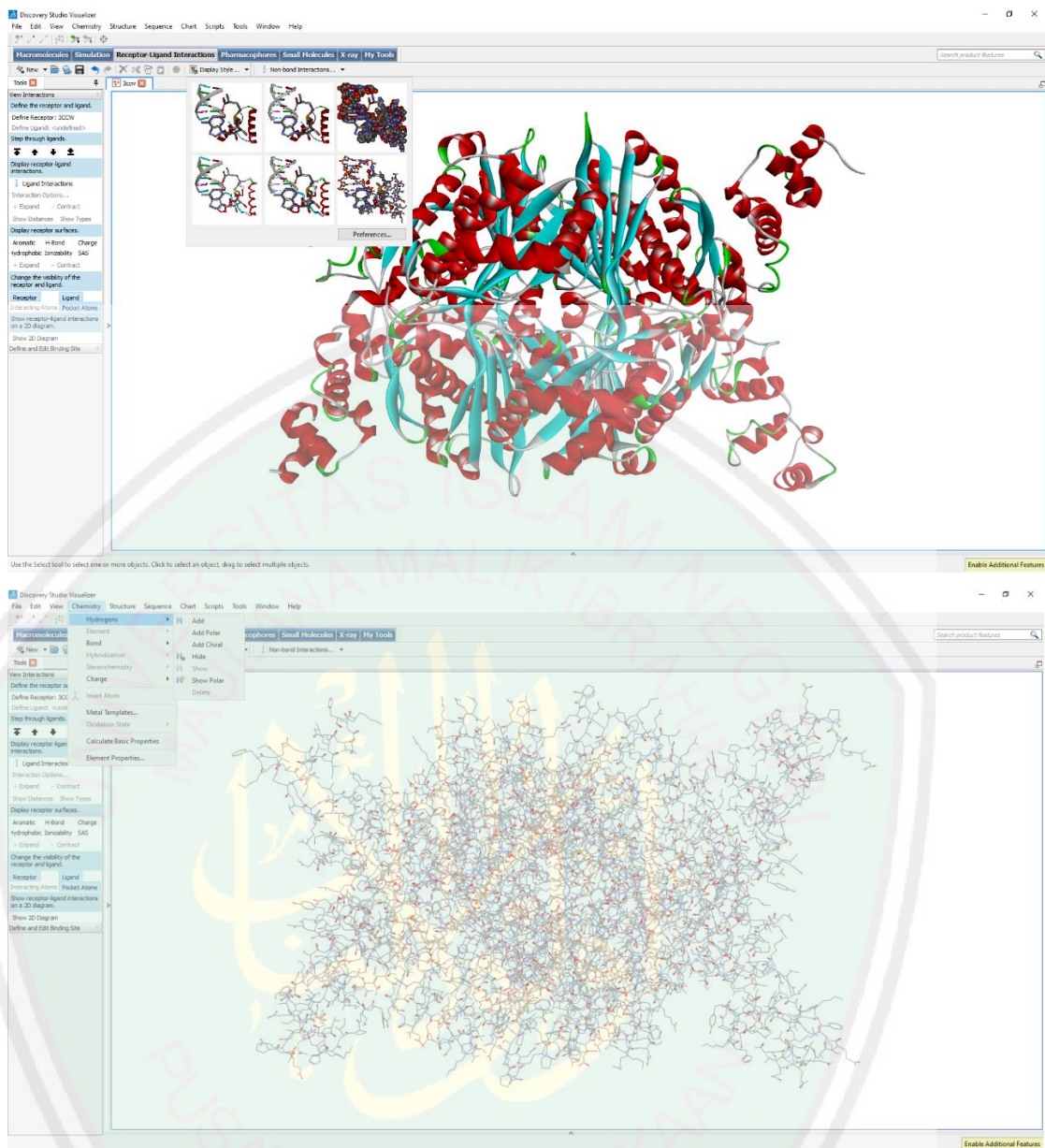
- Kode makromolekul yakni 3CCW disimpan dalam format *.pdb



2. Membuka file HMG-CoA reductase *.pdb dalam software discovery studio visualizer. Kemudian melakukan pemisahan molekul air, pemisahan native ligand, dan penambahan muatan parsial (hydrogen polar) disimpan dalam format *.pdb



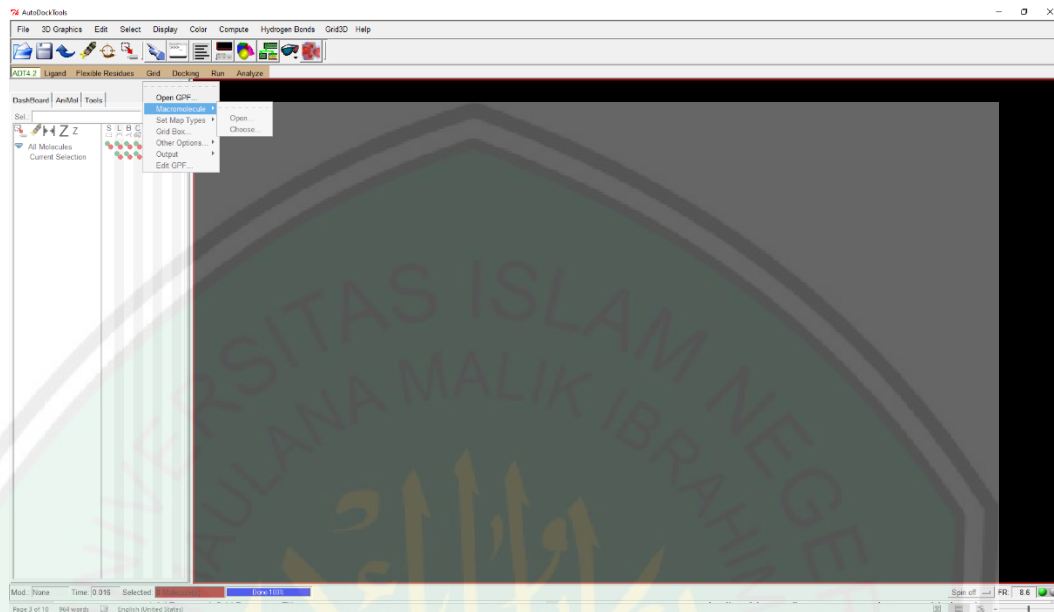
Pilih Scripts → Selection → Select Water Molecule, dan Protein Chains → Delete



Pilih Chemistry → Hydrogens → Add Polar → File Save As *.pdb

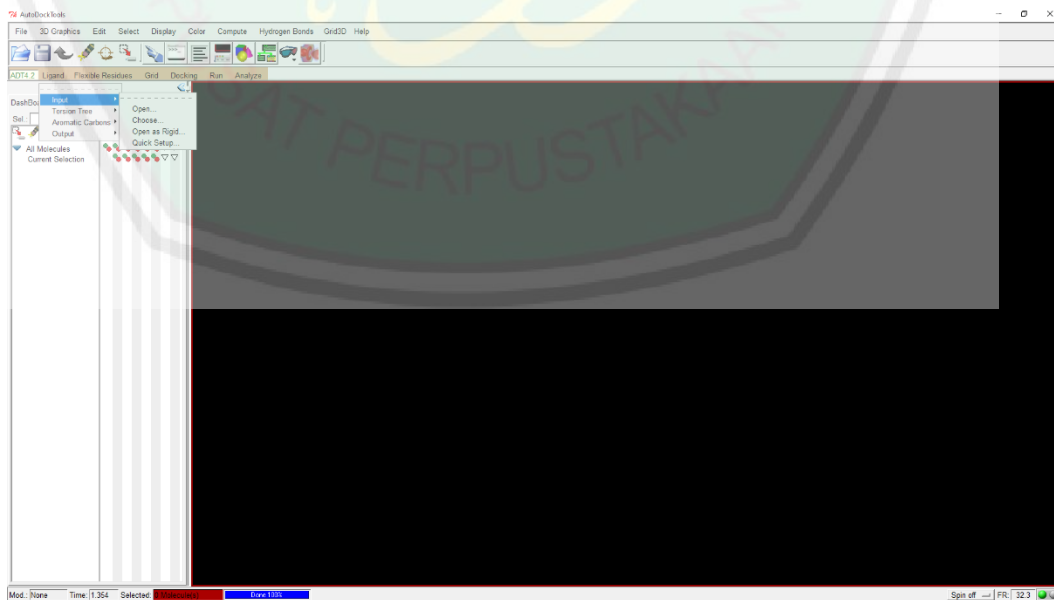
C. Preparasi Ligan dan Protein Target dalam Format PDBQT

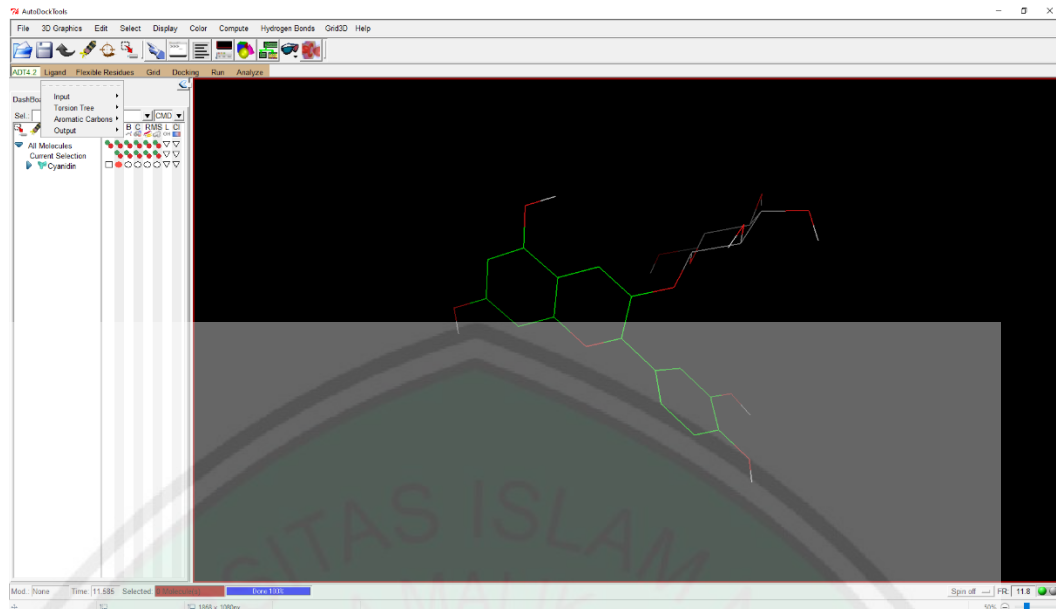
1. Memasukkan makromolekul HMG-CoA *reductase* format *.pdb kedalam *software Autodock Tools*, kemudian disimpan dengan format *.pdbqt



Pilih *Grid* → *Macromolecule* → *Open* → *Save *.pdbqt*

2. Memasukkan senyawa uji serta senyawa pembanding kedalam *software Autodock Tools* agar dapat dilakukan preparasi *torsion free* dan *aromatic carbons*



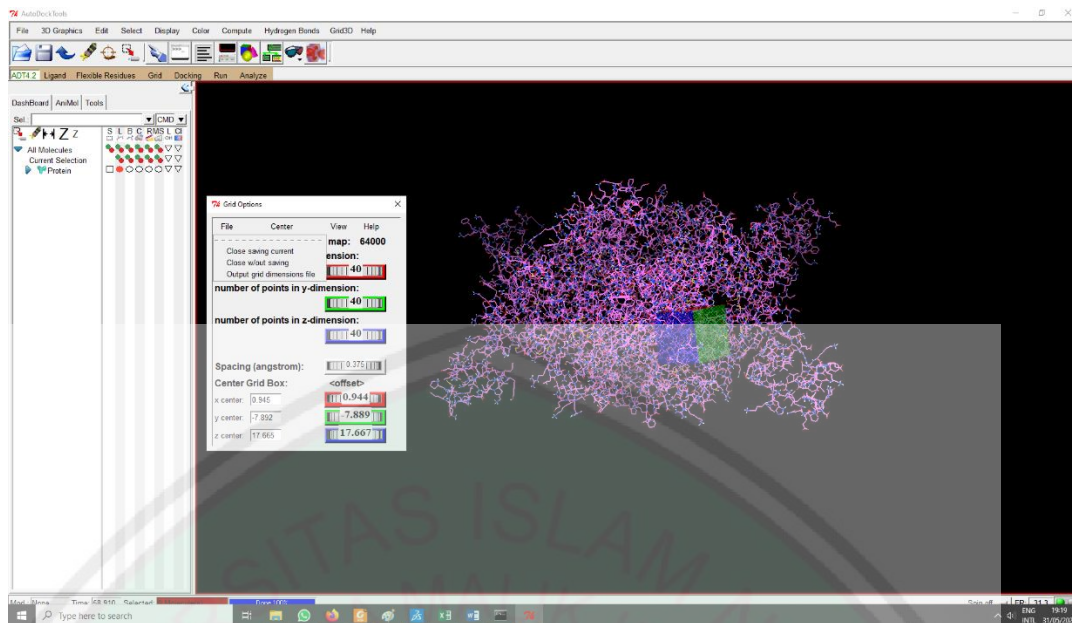


Pilih *Input* → *Open* → *Torsion Free* → *Aromatic Carbons* → *Output *.pdbqt*

D. Preparasi *Grid Parameter File*

Memilih menu *gridbox* untuk menentukan target *docking* pada reseptor HMG-CoA *reductase* yang telah dimasukkan kedalam *software Autodock Tools*





Pilih Grid → Gridbox → Atur area docking → File → Save As *.txt

E. Preparasi *Config Docking*

Memasukkan data yang telah didapatkan dari preparasi ligan, protein, serta *grid parameter* dalam software *notepad* yang sesuai dengan format *docking Autodock Vina* menggunakan *command prompt*.

```
*conf - Notepad
File Edit Format View Help
receptor = Protein.pdbqt
ligand = Native Ligand.pdbqt

out = output.pdbqt

center_x = 4.030806
center_y = -9.431871
center_z = -11.501645

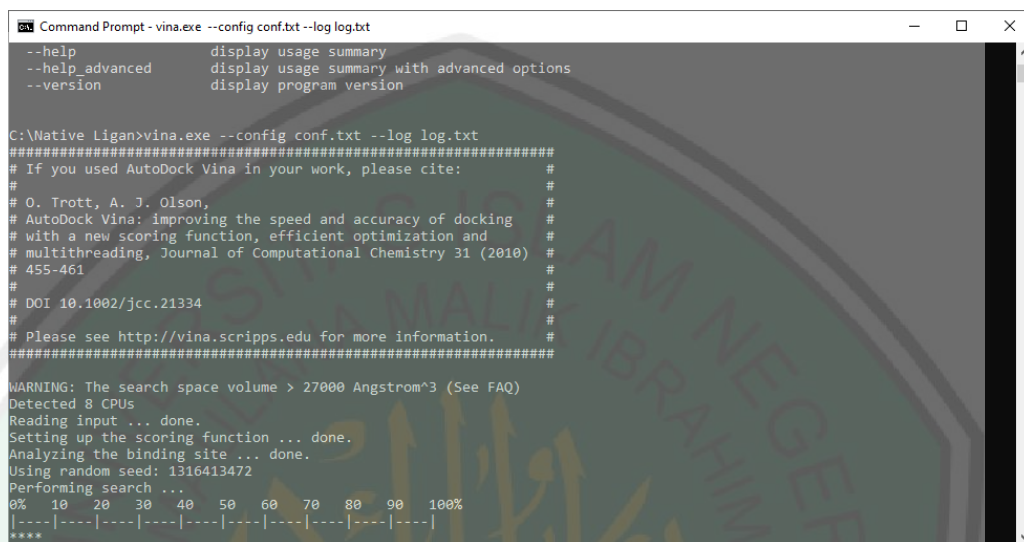
size_x = 20.0
size_y = 20.0
size_z = 20.0

exhaustiveness = 8
```

Buka software *notepad* → Memasukkan format *docking* → Save As *.txt

F. Validasi Simulasi Docking

1. Menjalankan *software command prompt* kemudian memasukkan perintah algoritma untuk memulai proses simulasi *docking* menggunakan *Autodock Vina* dalam *command prompt*.



```

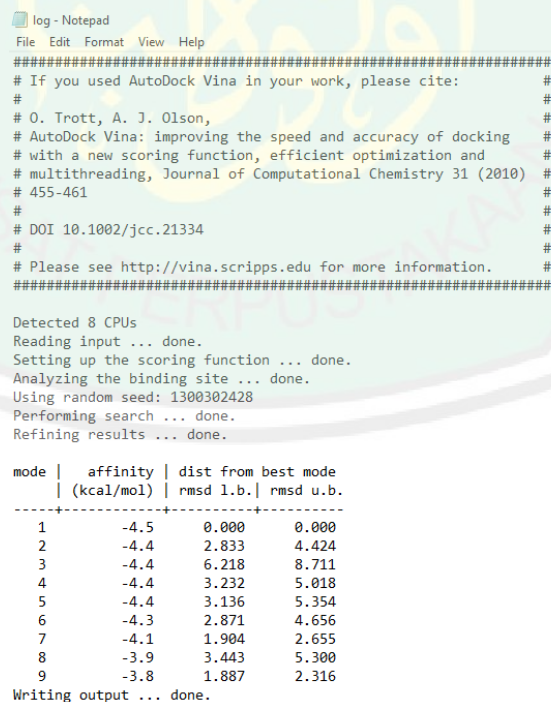
Command Prompt - vina.exe --config conf.txt --log log.txt
--help          display usage summary
--help_advanced display usage summary with advanced options
--version       display program version

C:\Native Ligan>vina.exe --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #
#                                                           #
# O. Trott, A. J. Olson,                                     #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and    #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461                                                    #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                     #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.   #
#####
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1316413472
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|
****

```

Open command prompt → Masukkan algoritma → Menunggu hingga selesai

2. Membuka hasil validasi *docking* menggunakan *software notepad*



```

log - Notepad
File Edit Format View Help
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #
#                                                           #
# O. Trott, A. J. Olson,                                     #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and    #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461                                                    #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                     #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.   #
#####
Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1300302428
Performing search ... done.
Refining results ... done.

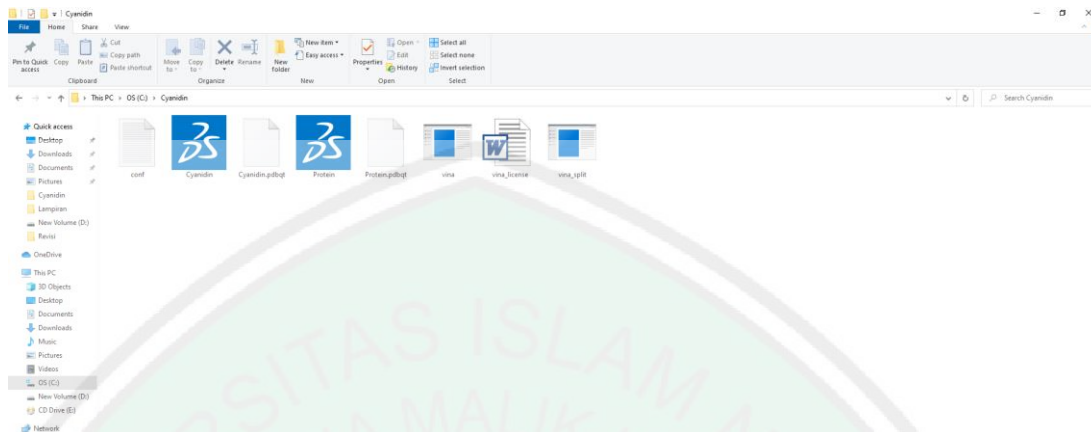
mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -4.5      0.000      0.000
2      -4.4      2.833      4.424
3      -4.4      6.218      8.711
4      -4.4      3.232      5.018
5      -4.4      3.136      5.354
6      -4.3      2.871      4.656
7      -4.1      1.904      2.655
8      -3.9      3.443      5.300
9      -3.8      1.887      2.316
Writing output ... done.

```

Pilih log *.txt → melihat *affinity* serta RMSD → <3Å RMSD Valid

G. Simulasi *Docking* Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

1. Memasukkan semua *file docking* dalam satu *folder*



2. Menjalankan *command prompt* dengan menggunakan algoritma *autodock vina*

```

Microsoft Windows [Version 10.0.18363.836]
(c) 2019 Microsoft Corporation. All rights reserved.

C:\Users\ASUS>cd C:\Cyanidin

C:\Cyanidin>vina.exe --help

Input:
  --receptor arg      rigid part of the receptor (PDBQT)
  --flex arg          flexible side chains, if any (PDBQT)
  --ligand arg        ligand (PDBQT)

Search space (required):
  --center_x arg      X coordinate of the center
  --center_y arg      Y coordinate of the center
  --center_z arg      Z coordinate of the center
  --size_x arg        size in the X dimension (Angstroms)
  --size_y arg        size in the Y dimension (Angstroms)
  --size_z arg        size in the Z dimension (Angstroms)

Output (optional):
  --out arg           output models (PDBQT), the default is chosen based on
                     the ligand file name
  --log arg           optionally, write log file

Misc (optional):
  --cpu arg           the number of CPUs to use (the default is to try to
                     detect the number of CPUs or, failing that, use 1)
  --seed arg          explicit random seed
  --exhaustiveness arg (=8) exhaustiveness of the global search (roughly
                     proportional to time): 1+
  --num_modes arg (=9) maximum number of binding modes to generate
  --energy_range arg (=3) maximum energy difference between the best binding
                     mode and the worst one displayed (kcal/mol)

Configuration file (optional):
  --config arg        the above options can be put here

Information (optional):
  --help             display usage summary
  --help_advanced    display usage summary with advanced options
  --version          display program version

C:\Cyanidin>vina.exe --config conf.txt --log log.txt_

```

Open *command prompt* → Masukkan algoritma *autodock vina* → Klik enter untuk memulai

3. Membuka hasil *docking* senyawa uji dan senyawa pembanding pada *software notepad*

Detected 8 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 735947952
Performing search ... done.
Refining results ... done.

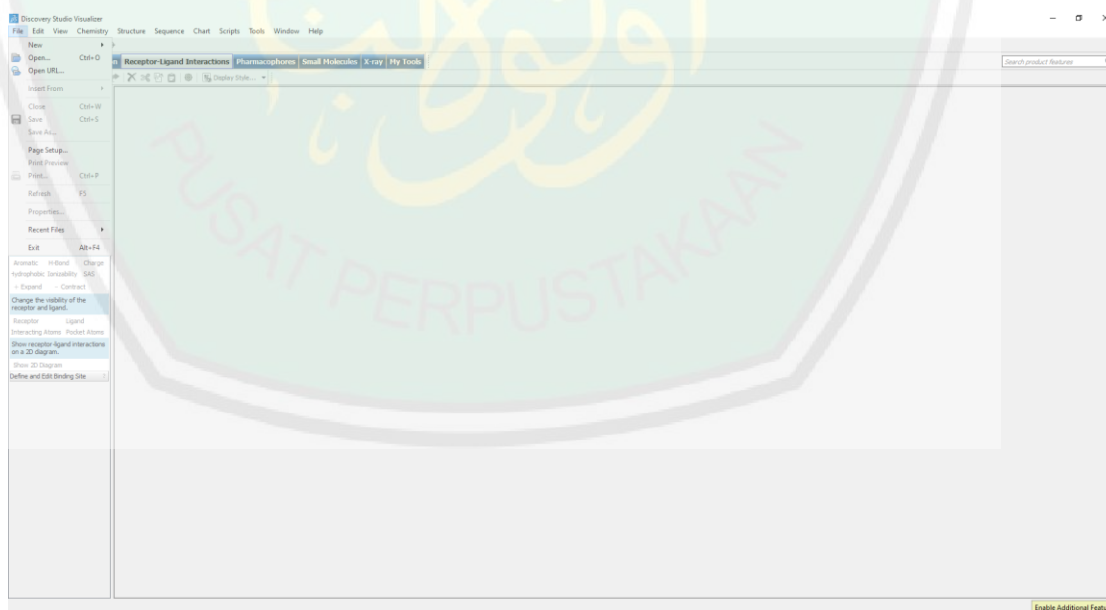
mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-8.1	0.000 0.000
2	-7.9	2.428 6.051
3	-7.9	3.359 6.644
4	-7.8	2.597 6.261
5	-7.8	2.762 6.517
6	-7.8	1.664 2.190
7	-7.8	3.048 7.469
8	-7.7	2.568 7.265
9	-7.7	2.797 7.137

Writing output ... done.

Pilih log *.txt hasil *docking* → Melihat dan memilih *binding affinity* serta RMSD terkecil → $<3\text{\AA}$
RMSD Valid

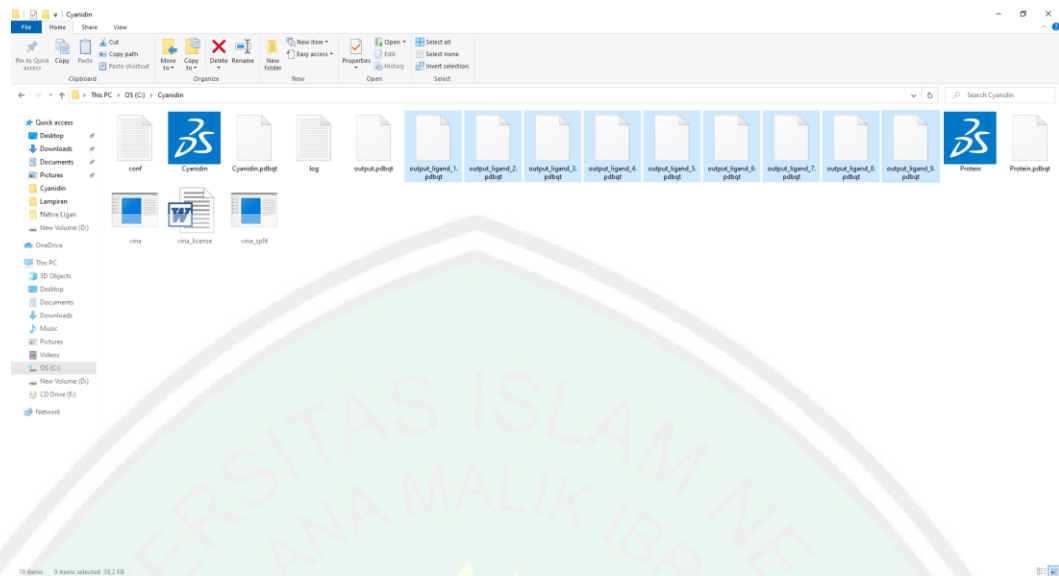
H. Visualisasi Hasil *Docking*

1. Memasukkan makromolekul yang digunakan untuk simulasi *docking* pada *software discovery studio visualizer*



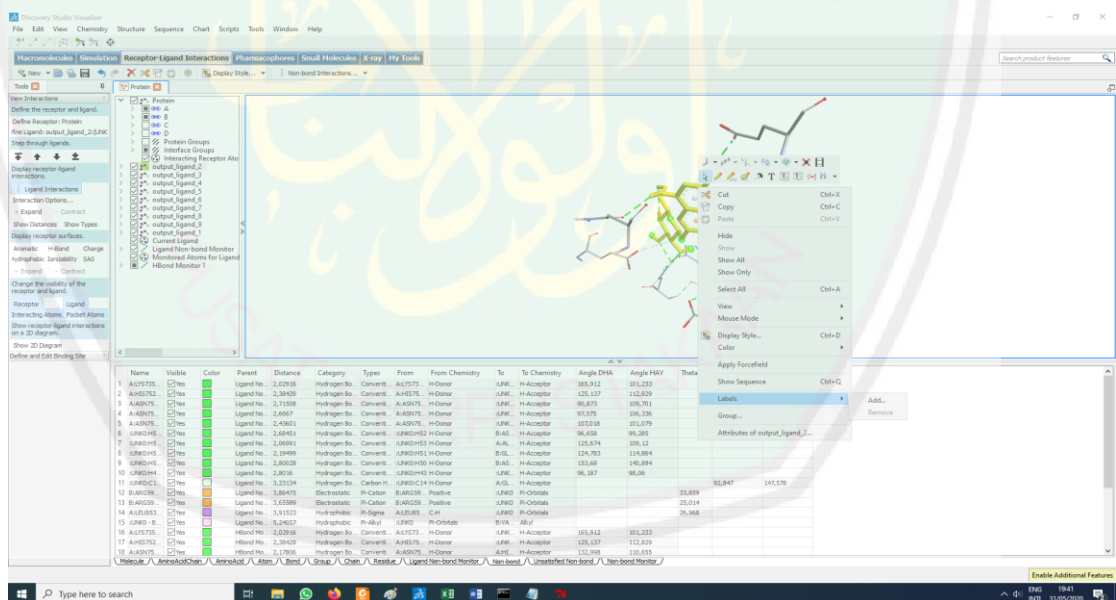
Pilih file → Open (Ctrl+O) → Pilih makromolekul simulasi

2. Memilih semua hasil simulasi *docking* dan memasukkannya kedalam *software discovery studio visualizer*



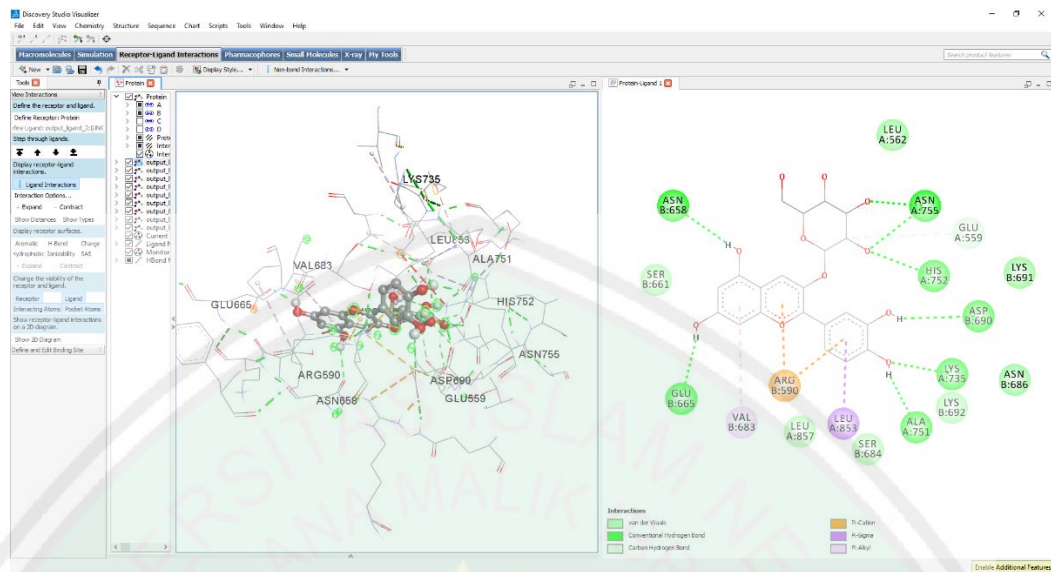
Blok file yang diinginkan → Drag kedalam software DSV

3. Menentukan konformasi hasil *docking* yang memiliki ikatan hidrogen yang paling banyak dan diberikan nama



Pilih pada *ligand interaction* → *non-bound* → kanan pada visualisasi hasil → label → add → residu → font 14 → ok

4. Melihat ikatan 2D dan 3D hasil *docking* yang memiliki ikatan hidrogen lebih banyak



Klik show 2D diagram → Muncul tampilan 2D interaksi dan jenis ikatan yang terjadi