

INHIBISI EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) TERHADAP LIPASE PANKREAS SEBAGAI ANTI OBESITAS SECARA *IN SILICO*

Nur Azizah¹, Mega Safithri^{2*}, Maria Bintang³, Rini Kurniasih⁴

^{1,2,3,4}Program Studi Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Jalan Tanjung, Gedung Biokimia Dramaga, Bogor, Indonesia, 16680
Korespondensi:safithri@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Obesitas menjadi pemicu munculnya berbagai penyakit degeneratif, seperti stroke, jantung, diabetes tipe 2, dan resistensi insulin. Inhibitor lipase pankreas merupakan agen obat antiobesitas dengan kerja menghambat enzim lipase pankreas. Penelitian ini bertujuan melakukan pencarian dan prediksi aktivitas inhibisi terhadap lipase pankreas dari senyawa aktif *Piper crocatum*. Penelitian dimulai dengan penapisan virtual 60 ligan uji, prediksi stabilitas dan toksisitas ligan, penambatan molekuler, dan visualisasi 2D serta 3D. Hasil menunjukkan bahwa *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D- glucopyranosyl ester*, dan *anthocyanins* memiliki potensi terbaik dalam menghambat enzim lipase pankreas berdasarkan penapisan virtual, stabilitas ligan, toksisitas ligan, energi afinitas, jumlah ikatan hidrogen dengan sisi aktif, jarak ikatan, dan konstanta inhibisi (Ki). *Benzethonium octyloxyacetate* memiliki nilai afinitas sebesar -8 kkal/mol, memiliki interaksi ikatan hidrogen pada residu His349 sisi aktif reseptor lipase pankreas (6KSM) dengan jarak ikatan 2,94 Å, dan nilai Ki sebesar 1,347 µM.

Kata kunci: *In silico*, lipase pankreas, obesitas, *Piper crocatum*

ABSTRACT

A Obesity triggers the emergence of various degenerative diseases, such as stroke, heart disease, type 2 diabetes, and insulin resistance. Pancreatic lipase inhibitors are anti-obesity drug agents that work by inhibiting pancreatic lipase enzymes. This study aims to search and predict the inhibitory activity of pancreatic lipase from the active compound of red betel leaf. The research began with virtual screening of 60 test ligands, prediction of ligand stability and toxicity, validation method of molecular docking, molecular docking, 2D and 3D visualization. The results showed that *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D-glucopyranosyl ester*, and *anthocyanins* had the best potential in inhibiting pancreatic lipase enzymes based on virtual screening, ligand stability, ligand toxicity, energy affinity, number of hydrogen bonds with active site, bond distance, and constants inhibition (Ki). *Benzethonium octyloxyacetate* has an affinity value of -8 kcal/mol, has a hydrogen bond interaction on the His349 residue on the active site of the pancreatic lipase receptor (6KSM) with a bond distance of 2,94 Å and Ki value of 1,347 µM.

Keywords: Molecular docking, pancreatic lipase, obesity, red betel.

PENDAHULUAN

Permasalahan tubuh yang saat ini menjadi perhatian penting adalah obesitas. Obesitas merupakan keadaan berat badan di atas normal akibat penumpukkan lemak berlebih pada jaringan adiposa. Obesitas diketahui menjadi faktor penyebab munculnya penyakit degeneratif, seperti stroke, penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus tipe 2, hipertensi dan resistensi insulin. Prevalensi obesitas di dunia semakin meningkat setiap tahunnya hingga dua kali lipat sejak 1980. Tahun 2016 lebih dari 671 juta orang di dunia mengalami obesitas [1,2].

Perubahan gaya hidup dengan diet dan olahraga yang sesuai, penting dalam pencegahan dan penanganan obesitas. Terapi dengan obat dipertimbangkan apabila diet dan olahraga tidak efektif untuk orang yang memiliki *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30 kg/m². Penggunaan obat kimia untuk penanganan obesitas memiliki efek samping yang serius, seperti *fenfluramine* dan *dexfenfluramine* memiliki efek merusak katup jantung [3].

Lemak dari makanan yang dikonsumsi utamanya mengandung trigliserida yang tidak dapat digunakan langsung oleh tubuh, sehingga perlu dihidrolisis untuk penyerapannya. Enzim yang berperan dalam hidrolisis trigliserida, yaitu lipase lidah, lipase lambung, dan lipase pankreas. Enzim yang paling mempengaruhi penyerapan asam lemak disusus adalah enzim lipase pankreas. Oleh karena itu, enzim lipase pankreas menjadi lipase primer yang disekresikan oleh sel pankreas, untuk substrat trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas [4].

Partikel campuran monogliserida, asam lemak bebas, kolesterol, dan empedu akan diserap oleh usus kecil. Hasil dari hidrolisis trigliserida tersebut kemudian akan digunakan untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP dengan oksidasi di sel otot. Apabila hasil hidrolisis trigliserida tersebut tidak digunakan dan jumlahnya berlebih maka akan mengalami re-sintesis dan disimpan di jaringan adiposa sehingga terjadi penumpukkan lemak berlebih dan mengalami obesitas [4].

Pengobatan yang umum digunakan untuk mengatasi obesitas saat ini, yaitu dengan obat yang bekerja sebagai inhibitor lipase pankreas, karena tidak memasuki pembuluh darah atau sistem saraf, sehingga aman untuk digunakan [4]. Orlistat merupakan inhibitor lipase pankreas yang umum digunakan untuk penanganan

obesitas yang dapat menurunkan berat badan hingga 10%. Orlistat terikat dengan lipase pankreas dengan interaksi ikatan hidrogen pada residu histidin sisi aktif lipase pankreas yang akan menghambat lipase pankreas dalam hidrolisis trigliserida sehingga asam lemak bebas tidak diserap dan meningkatkan pembuangan lemak melalui feses [5,6].

Pemanfaatan bahan alam untuk dijadikan obat alami saat ini semakin meningkat dan didukung banyaknya penelitian yang dilakukan. Hal tersebut karena bahan alam dinilai lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat kimia. Indonesia merupakan negara dengan keberagaman tanaman yang sangat banyak dan baik. Hal tersebut didukung oleh faktor letak Indonesia yang berada di daerah khatulistiwa yang beriklim tropis dengan kelembapan udara yang tinggi [7]. Salah satu bahan alami yang berpotensi dijadikan obat adalah daun sirih merah. Daun sirih merah yang mengandung beberapa senyawa aktif, seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 1 [8,9,10,11,12,13].

Analisis lebih lanjut secara *in silico* berpotensi dilakukan dalam mengidentifikasi aktivitas antiobesitas ekstrak daun sirih merah. Metode *in silico* merupakan pendekatan dengan penambatan molekuler secara komputasional untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa (ligan) dengan molekul target (reseptor), nilai energi afinitas, daerah berikatan dan interaksi ikatan kimia yang terjadi antara ligan-reseptor, sehingga dapat mempercepat pemilihan senyawa dalam penemuan obat [14]. Berdasarkan kajian pustaka belum terdapat data penelitian secara *in silico* dalam pengujian aktivitas inhibitor lipase dari ekstrak daun sirih merah dalam kaitannya sebagai salah satu solusi untuk menangani obesitas dengan mekanisme penghambatan enzim lipase pankreas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi aktivitas inhibisi terhadap lipase ekstrak daun sirih merah sebagai antiobesitas yang dilakukan secara *in silico*.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan pada percobaan ini adalah struktur 3D enzim *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) lipase-Orlistat complex (kode ID PDB: 6KSM) sebagai reseptor yang diunduh dari situs database protein <https://www.rcsb.org/> dalam format *.PDB, struktur 3D 60 senyawa aktif ekstrak daun sirih merah sebagai ligan uji,

struktur 3D ligan pembanding orlistat. Semua ligan uji diunduh dari basis data PubChem

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras (*hardware*) berupa laptop Asus VivoBook dengan spesifikasi *AMD Ryzen 3 3200 U with Radeon Vega Mobile Gfx 2.60 GHz*, RAM 4.00 GB, dan sistem operasi *Windows 10 Home Single Language 64-Bit*, serta perangkat lunak (*software*) *AutoDock Vina*, *Discovery Studio 2016 64-bit Client*, *PyRx Python Prescription 0.8*, *Ligplot+ v.2.2*, dan, *PyMOL (TM) 1.7.4.5*.

Metode

Preparasi Struktur Reseptor

Reseptor 6KSM diunduh dalam format *.PDB dari situs <https://www.rcsb.org/> kemudian dipreparasi dengan dihilangkan molekul air menggunakan *Discovery Studio*. Penggunaan reseptor 6KSM yang merupakan lipase dari *Staphylococcus aureus*, yaitu karena pada reseptor 6KSM memiliki ligan yang tertambat, yaitu orlistat dan reseptor 6KSM memiliki resolusi sebesar 2.23 Å, sehingga termasuk kualitas resolusi yang sedang. Hal tersebut didasarkan pada 4 pembagian tingkat pada resolusi hasil difraksi sinar X, yaitu sub-atomik atau resolusi sangat tinggi (0.5–1 Å), atomik (1–1.5 Å), tinggi (1.5–2 Å), sedang (2–3 Å), rendah (3–5 Å), dan sangat rendah (>5 Å) [15]. Orlistat merupakan obat kimia yang bekerja menghambat aktivitas enzim lipase pankreas manusia, sehingga digunakan reseptor 6KSM pada penelitian ini untuk mencari potensi senyawa alami dalam ekstrak daun sirih merah yang diharapkan memiliki aktivitas dan posisi tertambat pada reseptor serupa dengan orlistat. Reseptor 6KSM berbentuk heterodimer dan orlistat tertambat di kedua chain reseptor 6KSM. Pada penelitian ini menggunakan chain B, sehingga salah satu chain dihilangkan, yaitu chain A dengan cara klik A (*chain*) > *Edit* > *Delete*. Ligan yang tertambat (orlistat) dipisahkan dan disimpan dalam format *.PDB dengan klik *Hetatm* > *Edit* > *save as*. Reseptor dioptimasi dengan ditambahkan atom hidrogen dan *compute gasteiger* menggunakan *AutoDockTools*. Struktur reseptor yang telah dipreparasi disimpan dalam format *.PDBQT. Reseptor 6KSM kemudian dianalisis kualitas

melalui situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Tabel 1).

struktur 3D-nya dengan program PROCHECK secara online melalui situs <https://saves.mbi.ucla.edu/>. Reseptor 6KSM dalam format *.PDB diunggah pada situs tersebut > di klik run programs > klik start pada program PROCHECK > klik result > dipilih Ramachandran plot > hasil akan ditampilkan.

Preparasi Struktur Ligan

Seluruh struktur 3D ligan yang diunduh dari situs <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dalam format *.SDF, kemudian diubah menjadi format *.PDB, molekul air dihilangkan, ditambahkan atom hidrogen polar menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio* dan disimpan kembali dalam format *.PDB. Ligan kemudian dibuka dalam *AutoDockTools*, diatur *torsion tree ligan*, dan disimpan dalam format *.PDBQT.

Prediksi Stabilitas dan Toksisitas Ligan

Prediksi stabilitas ligan dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik fisokimia suatu ligan berdasarkan aturan Lipinski melalui program yang diakses *online*, yaitu situs <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp> dan pengaturan dengan nilai pH 7 (berdasarkan kisaran pH tubuh manusia). Ligan yang memenuhi aturan Lipinski kemudian dilakukan prediksi toksisitasnya menggunakan program *Admestar-1.0* secara *online* pada situs <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar1/predict/>. Struktur SMILES ligan diunggah dan opsi “Predict” dijalankan dan hasil akan ditampilkan. Tujuan dari prediksi toksistas ligan, yaitu sebagai prediksi sifat karsinogenik suatu ligan

Penambatan Molekuler

Ligan-ligan uji yang telah lolos pada prediksi toksisitas selanjutnya dilakukan penambatan molekuler terhadap reseptor 6KSM. Ligan dan reseptor dipindahkan menjadi satu file dalam folder Vina (*.PDBQT). File config (*.txt) yang berisi data nama reseptor, ligan, ukuran grid box, center box, dan nomor moda pengulangan penambatan dibuat sesuai hasil validasi dengan menggunakan perangkat lunak notepad. Program CMD dibuka dan dilakukan perintah pemrograman pada folder Vina, dengan perintah C: \vina.exe --config config.txt – log log.txt dan C: vina_split.exe --input out.pdbqt. Hasil

penambatan molekuler berupa file output (*.PDBQT), yaitu file 3D ligan setelah penambatan setiap moda sebanyak 20 dan file

Visualisasi dan Analisis Hasil Penambatan Molekuler

File output yang berupa konformasi ligan setelah penambatan molekuler sebanyak 20 moda dan reseptor dengan format *PDBQT dibuka di perangkat lunak *Discovery Studio*. Moda pertama (konformasi pertama) dipilih karena memiliki nilai *binding affinity* terendah. Moda yang dipilih kemudian di salin dan di tempel pada reseptor. Ligan ditarik ke reseptor sehingga struktur keduanya menjadi satu. Hasil penggabungan disimpan dalam format *.PDB. Visualisasi 2D dilakukan menggunakan perangkat lunak *Ligplot+*. File *PDB hasil penggabungan dibuka di perangkat lunak *Ligplot+* dengan klik *File > Open > PDB File hasil penggabungan > ligand dipilih > klin Run* dan dihasilkan visualisasi secara 2D. Visualisasi 3D dilakukan menggunakan perangkat lunak *PyMOL*. Perangkat lunak *PyMOL* dibuka kemudian klik *file > open > open PDB file hasil penggabungan > show as surface* tampilan reseptor > ligan dimunculkan > *show as stick > warna diatur sesuai keinginan* dan dihasilkan visualisasi secara 3D.

Analisis Hasil Penambatan Molekuler

Analisis interaksi ikatan kimia, yaitu interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik serta jarak ikatan dilakukan dengan menggunakan hasil visualisasi 2D serta hasil visualisasi 3D digunakan untuk analisis daerah berikatan. Nilai energi bebas ikatan (ΔG) atau energi afinitas yang dihasilkan akan digunakan untuk menganalisis interaksi antara ligan dan reseptor serta untuk analisis konstanta inhibisi (K_i) dari setiap ligan uji. Hasil analisis tersebut pada ligan uji kemudian dibandingkan dengan hasil analisis pada pembanding.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Reseptor yang digunakan pada penelitian ini adalah enzim lipase yang terkompleks atau tertambat orlistat (kode ID PDB: 6KSM). Sisi aktif reseptor 6KSM tersusun atas residu Ser116, Asp307, dan His349 yang merupakan residu triad katalitik. Residu triad katalitik adalah bagian sisi aktif enzim untuk pengikatan spesifik substrat yang terdiri dari 3 residu asam amino untuk mengenali, mengikat, dan mengkatalisis substrat. Orlistat yang tertambat pada struktur

log (*txt) yang berisi informasi nilai binding affinity (kcal/mol) dan nilai RMSD.

reseptor 6KSM memiliki interaksi ikatan hidrogen pada residu His349 sisi aktif [16, 17].

Identifikasi kualitas stereokimia struktur 3D suatu protein dilakukan dengan menggunakan Ramachandran plot. Berdasarkan Ramachandran plot menunjukkan bahwa reseptor 6KSM memiliki 593 (91.5%) residu asam amino yang terletak di daerah yang diinginkan (*most favoured region*), 53 (8.2%) residu asam amino terletak di daerah *additional allowed region*, 2 (0.3%) residu asam amino terletak di daerah *generously allowed*, dan tidak ada residu asam amino pada daerah yang dilarang (*disallowed regions*) (Gambar 1). Distribusi residu asam amino pada Ramachandran plot reseptor lipase pankreas (6KSM) tersebut menunjukkan bahwa reseptor 6KSM memiliki persentase residu asam amino yang terletak di daerah diinginkan sebesar 91.5% dan tidak ada residu asam amino pada daerah yang dilarang. Oleh karena itu, struktur reseptor 6KSM dapat dinyatakan memiliki kualitas stereokimia struktur 3D yang baik karena persentase residu di daerah yang diinginkan lebih besar dari 50% dan tidak ada residu di daerah yang dilarang [18].

Penapisan virtual merupakan tahap awal dalam rangkaian pencarian kandidat obat baru yang dilakukan untuk menyaring ligan-ligan uji dalam jumlah besar berdasarkan parameter nilai energi afinitas dan RMSD. Penapisan virtual dapat mengidentifikasi secara sinkron mulai dari ratusan sampai jutaan senyawa baru [21]. Penapisan virtual pada penelitian ini dilakukan terhadap 60 ligan uji. Hasil penapisan virtual terhadap ligan-ligan uji dan orlistat menunjukkan bahwa orlistat memiliki nilai energi afinitas -14.2 kkal/mol dan dipilih sebanyak 28 ligan uji yang memiliki nilai energi afinitas mendekati orlistat, yaitu kisaran -7,1 sampai -10,0 kkal/mol (Tabel 2). Energi afinitas ligan menunjukkan kemampuan ligan untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai energi afinitas ligan maka semakin mudah ligan untuk berikatan dengan reseptor [22].

Ligan uji terpilih dari hasil penapisan virtual kemudian dilakukan prediksi stabilitas ligan. Hal tersebut bertujuan menunjukkan karakteristik fisikokimia ligan yang akan digunakan untuk perancangan obat sehingga menjadi hal yang sangat penting. Karakteristik fisikokimia berpengaruh terhadap permeabilitas

obat serta sebagai gambaran untuk mencapai sirkulasi yang sistemik [23] Hasil prediksi stabilitas ligan ditunjukkan pada Tabel 3. Orlistat yang merupakan ligan tertambat dan sebagai ligan pembanding dinyatakan memenuhi aturan Lipinski dengan hanya satu aturan yang tidak memenuhi, yaitu refrakstifitas molar bernilai nol. Hasil prediksi stabilitas terhadap ligan-ligan uji menunjukkan bahwa hanya lima ligan uji yang dinyatakan tidak memenuhi aturan Lipinski karena melanggar lebih dari dua aturan, yaitu 6-O- α -l-arabinofuranosyl-beta-d-glucopyranose, 5-amino-2-[[6-(3-carbamoyl-4-cyanophenoxy)-2-[3(diaminomethylideneamino)phenoxy]5-nitropyrimidin-4-yl]amino]-5 oxopentanoic acid, benzyl β -D-glucoside, rutin, dan [(2S,3S,4R,5R)-4-hydroxy-2,5-bis(hydroxymethyl)-2- [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxolan-3-yl] (E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-enoate sedangkan 22 ligan uji lainnya memenuhi aturan Lipinski (Tabel 2). Ligan yang melanggar lebih dari dua aturan Lipinski, maka senyawa tersebut tidak dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat baru, karena aturan Lipinski menunjukkan tingkat permeabilitas yang baik

bersifat sangat toksik dan handelin serta flavonol termasuk kategori II yang dapat dikatakan cukup toksik sehingga pemberian dosis harus dalam pengawasan [28].

Ligan uji terpilih dari hasil prediksi toksisitas ligan sebanyak 19 ligan uji dilakukan penambatan molekuler terhadap reseptor 6KSM. Hasil dari penambatan molekuler menunjukkan bahwa orlistat memiliki nilai energi afinitas sebesar -14.2 dan 19 ligan uji tersebut memiliki nilai energi afinitas cukup rendah sebesar -7.1 sampai -10.0 dan mendekati nilai energi afinitas orlistat (Tabel 5). Berdasarkan hasil penambatan molekuler, 19 ligan uji yang memiliki nilai energi afinitas cukup rendah maka akan cukup mudah terbentuk kompleks ligan-reseptor [22].

Visualisasi 2D hasil penambatan molekuler menunjukkan orlistat memiliki interaksi ikatan hidrogen dengan residu His349 sisi aktif dengan jarak ikatan sebesar 3.25 Å (Gambar 3). Ligan uji *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D-glucopyranosyl ester*, dan *anthocyanins* dapat dinyatakan sebagai senyawa berpotensi terbaik sebagai antiobesitas atau dapat bersaing dengan obat kimia orlistat. Hal tersebut karena dari 19 ligan uji hasil penambatan molekuler,

dalam melalui membran sel dan kemiripan obat yang aktif secara oral [24].

Ligan uji yang lolos prediksi stabilitas ligan, selanjutnya dilakukan prediksi toksisitas ligan. Prediksi toksisitas ligan penting dilakukan untuk dapat memperkirakan derajat kerusakan yang diakibatkan dan untuk mengetahui batas penggunaan yang tepat tanpa menimbulkan dampak buruk bagi tubuh. Parameter-parameter dalam prediksi toksisitas ligan meliputi inhibisi *Human Ether-A-Go-Go Related Gene* (hERG), karsinogenisitas dan dosis toksisitas oral akut [25]. Hasil dari prediksi toksisitas menunjukkan bahwa orlistat dan 22 ligan uji berdasarkan parameter inhibisi *Human Ether-A-Go-Go Related Gene* (herG) merupakan inhibitor lemah, karena herG merupakan gen yang menyandi subunit pembentuk pori pada kanal kalium. Inhibisi hERG oleh senyawa obat dapat menginduksi terjadinya aritmia jantung yang fatal, yaitu *Torsade de Pointes* (TdP). Oleh karena itu, parameter inhibisi herG menjadi dasar prediksi bahwa suatu senyawa obat tidak akan menyebabkan inhibisi atau penghambatan herG [26, 27]. Berdasarkan hasil prediksi toksisitas ligan yang ditunjukkan pada Tabel 4, dapat dinyatakan dari 22 ligan uji sebanyak 19 ligan uji tidak toksik, 3 ligan uji lainnya bersifat toksik, yaitu angustidienolide termasuk kategori I yang *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D-glucopyranosyl ester*, dan *anthocyanins* memiliki interaksi yang serupa seperti orlistat, yaitu memiliki ikatan hidrogen dengan residu His349 sisi aktif reseptor 6KSM dengan jarak ikatan hidrogen yang lebih kecil dari orlistat, disertai ikatan hidrofobik, konstanta inhibisi yang kecil, dan berada di tempat yang sama pada tempat pengikatan orlistat atau pada posisi triad katalitik (*binding pocket*) dari hasil visualisasi 3D (Gambar 4). Ketiga ligan uji tersebut memiliki jarak ikatan hidrogen sebesar 2.94 Å dan 3.08 Å yang menunjukkan lebih dekat dengan reseptor 6KSM dibandingkan orlistat, sehingga ikatan ligan-reseptor akan semakin kuat (Tabel 5 dan Gambar 3). Semakin kecil nilai jarak ikatan hidrogen menunjukkan semakin dekat jarak ikatan hidrogen antara ligan dengan residu asam amino reseptor target, sehingga interaksi yang terjadi akan semakin kuat [29].

Ligan uji lainnya yang tidak memiliki interaksi ikatan hidrogen dengan sisi aktif penting tidak dapat dipilih walaupun memiliki interaksi ikatan hidrofobik dengan sisi aktif. Hal tersebut karena interaksi ikatan hidrogen lebih kuat dibandingkan interaksi ikatan hidrofobik.

Ikatan hidrogen memiliki energi ikatan sebesar 3 kal/mol sampai 7 kal/mol sedangkan ikatan hidrofobik yang merupakan ikatan antara gugus nonpolar ligan dengan daerah nonpolar reseptor yang dapat menstabilkan ikatan ligan dengan reseptor, memiliki energi ikatan yang lebih kecil dari ikatan hidrogen, yaitu sebesar 1 kal/mol sampai 2 kal/mol. Selain itu, ikatan hidrogen dapat terbentuk walaupun jarak ligan dan reseptor cukup jauh [30,31,32,33,34].

Konstanta inhibisi (K_i) berkaitan dengan konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk

memberikan efek inhibisi. Semakin kecil nilai konstanta inhibisi suatu senyawa maka semakin sedikit konsentrasi yang dibutuhkan untuk memberikan efek inhibisi dan sebaliknya. Hasil menunjukkan bahwa ligan uji *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D-glucopyranosyl ester*, dan *anthocyanins* memiliki nilai konstanta inhibisi yang cukup kecil sehingga berpotensi baik sebagai antiobesitas dengan pemberian dosis yang tidak banyak (Tabel 6) [35].

SIMPULAN

Ligan-ligan uji yang merupakan senyawa aktif dari ekstrak daun sirih merah secara *in silico* terbukti memiliki potensi dalam menghambat enzim lipase pankreas. Ligan uji dengan potensi inhibisi terbaik berdasarkan penapisan virtual, stabilitas ligan, toksisitas ligan, energi afinitas, jumlah ikatan hidrogen dengan sisi aktif penting, jarak ikatan, dan konstanta inhibisi antara lain *benzethonium octyloxyacetate*, *salicylic acid beta-D-glucopyranosyl ester*, dan *anthocyanins*. Ligan

uji tersebut terbukti dapat berperan sebagai antiobesitas dengan bertindak sebagai inhibitor lipase pankreas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Ibu Dr. Mega Safithri, S.Si., M.Si., Ibu Prof. Dr. drh. Maria Bintang, M.S., dan Ibu Rini Kurniasih, S.Si., M.Si. atas bimbingan, arahan, serta kritik dan saran kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M *et al.* 2017. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *The New England Journal of Medicine*. 377(1): 13-27.
- [2] Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. 2012. Anti-obesity drugs: past, present, and future. *Disease Models and Mechanisms*. 5(5): 621-626.
- [3] Kang JG, Park CY. 2012. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes and Metabolism Journal*. 36(1): 13-25.
- [4] Liu TT, Liu XT, Chen QX, Shi Y. 2020. Lipase inhibitors for obesity: a review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 128: 1-9.
- [5] Bansal AB, Al Khalili Y. Orlistat. [Updated 2020 Nov 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>.
- [6] Mutholib, Sulistyaningrum D, Subandi, Marfu'ah S. 2020. Identification of flavonoid isolates of papaya (*Carica papaya* L.) seed and their activity as pancreatic lipase inhibitors. *AIP Conference Proceedings* 2231. 2231(1): 1-11.
- [7] Puspita PJ, Safithri M, Sugiharti NP. 2018. Antibacterial activities of sirih merah (*Piper crocatum*) leaf extracts. *Current Biochemistry*. 5(3): 1-10.
- [8] Amalia A, Maslikah SI, Lestari SR. 2020. Virtual screening flavonoid compounds from red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) as inhibitor cyclooxygenase-2 (COX-2). *International Conference on Life Sciences and Technology*. 2231(1): 1-5.

- [9] Arbain D, Nofrizal, Syafni N, Ismed F, Yousuf S, Choudhary MI. 2018. Bicyclo[3.2.1]octanoid neolignans from Indonesian red betle leaves (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.). *Phytochemistry Letters*. 24: 163-166.
- [10] Li HX, Widowati W, Aziz R, Yang SY, Kim YH, Li W. 2019. Chemical constituents of the *Piper crocatum* leaves and their chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*. 86: 1-4.
- [11] Safithri M, Kurniawati A, Syaefudin. 2016. Formula of *Piper crocatum*, *Cinnamomum burmanii*, and *Zingiber officinale* extracts as a functional beverage for diabetics. *International Food Research Journal*. 23(3): 11231130.
- [12] Sundari H, Prabowo MH, Rachmawaty FJ, Tamhid HA. 2015. Standardization of leaf extract of red betel (*Piper crocatum*) leaves using ethanol. *Indonesian Journal of Medicine and Health*. 7(1): 3-9
- [13] Rinanda T, Zulfitri, Alga DM. 2012. Antibacterial activity of red betel (*Piper crocatum*) leaf methanolic extracts against methicillin resistant. Proceedings of the 2nd Annual International Conference Syiah Kuala University 2012 & The 8th IMT-GT Uninet Biosciences Conference. 2012(1); 22-24 November; Banda Aceh. hlm 270-275.
- [14] Rastini MBO, Giantari NKM, Adnyani KD, Laksmiani NPL. 2019. *Molecular docking* aktivitas antikanker dari kuersetin terhadap kanker payudara secara *in silico*. *Journal of Chemistry*. 13(2): 125-233.
- [15] Dubach VRA, Guskov A. 2020. Review the resolution in X-ray crytallography single-partice cryogenic microscopy. *Crystals Journal*. 10(7): 1-13.
- [16] Kirshner DA, Nilmeier JP, Lightstone FC. 2013. Catalytic site identification-- a web server to identify catalytic site structural matches throughout PDB. *Nucleic Acids Research*. 41(Web Server issue): 256-265.
- [17] Kitadokoro K, Tanaka M, Hikima T, Okuno Y, Yamamoto M, Kamitan S. 2020. Crystal structure of pathogenic *Staphylococcus aureus* lipase complex with the anti-obesity drug orlistat. *Scientific Reports*. 10(5469): 1-13.
- [18] Vinsentricia A, Seno DJH, Bintang M. 2015. *In Silico* Analysis of *Curcuma longa* Against PCAF Histone Asetiltransferase. *Current Biochemistry*. 2(2): 43-53.
- [19] Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, Fatimawali, Kepel BJ, Idroes R, Effendi Y, Sakib SA, Emran TB. 2020. Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study. *Hindawi Scientifica*. 2020: 1- 18.
- [20] Sari IW, Junaidin, Pratiwi D. 2020. Studi *molecular docking* senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthodiphon stamineus* B.) pada reseptor α glukosidase sebagai antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. 7(2): 54-60.
- [21] Saudale FZ, Tokan MB, Leo SY, Ati SP. 2020. FFAR4/GPR120 sebagai target desain daan pengembangan obat diabetes melitus tipe 2 *in silico*: suatu tinjauan dan perspektif. *Chemistryl Notes*. 1(1): 12-35.

- [22] Laksmiani NPL, Paramita NLPV, Wirasuta IMAG. 2016. *In Vitro* and *In Silico* antioxidant activity of purified fractions from purple sweet potato Ethanolic extract. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(8):177-181.
- [23] Kumar NS, Gurunani SG. 2019. *Guazuma umlifolia* LAM: a review for future view. *Journal of Medicinal Plants Studies*. 7(2): 205-210.
- [24] Singh S, Gupta A, Verma A. 2013. Molecular properties and bioactivity score of the aloe vera antioxidant compounds - in order to lead finding. *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4(2): 876-88.
- [25] Ochieng PJ, Sumaryada T, Okun D. 2017. Singh S, Gupta A, Verma A. 2013. Molecular properties and bioactivity score of the aloe vera antioxidant compounds - in order to lead finding. *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4(2): 876-88.
- [26] Lamonthe SM, Guo J, Li W, Yang T, Zhang S. 2016. The human ether-a-gogorelated gene (hERG) potassium channel represents an unusual target for protease-mediated damage. *J Biol Chem*. 291(39): 20387-20401.
- [27] Lestari S, Rusdiana T. 2019. Review: konsep BDDCS (*Biopharmaceutical Drug Disposition Classification*) sebagai landasan pengembangan produk obat. *Majalah Farmasetika*. 4(3): 67-78.
- [28] Fakhruri M, Rahmayanti Y, Isfanda. 2021. Potensi fitokimia *Citrus aurantium* (hesperetin, naringen) dalam menghambat xantin oksidase pada hipeurisemia secara *in silico*. *Jurnal Health Sains*. 2(1): 79-89.
- [29] Gim H, Choi YS, Li H, Kim, YJ, Ryu JH, Jeon R. 2018. Identification of a novel PPAR- γ agonist through a scaffold tuning approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(10): 1-18.
- [30] Arwansyah, Ambarsari L, Sumaryada TI. 2014. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*. 1(1): 11-19.
- [31] Berthod A. 2010. *Chiral Recognition Mechanisms in Enantiomers Separations*. Berlin (DE): Springer.
- [32] Bulusu G, Desiraju GR. 2020. Strong and weak hydrogen bonds in protein-ligand recognition. *Journal of the Indian Institute of Science*. 100(1). 1-15.
- [33] Adriani. 2018. Prediksi senyawa bioaktif dari tanaman sanrego (*Lunasia amara blanco*) sebagai inhibitor enzim siklooksigenasi-2 (Cox-2) melalui pendekatan *molecular docking*. *Jurnal Ilmiah Pena*. 1(1): 6-11.
- [34] Rollando R. 2018. Pendekatan struktur aktivitas dan penambatan molekul senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl)acetate hasil isolasi fungi endofit genus *fusarium* sp pada enzim β -ketoasil-ACP KasA sintase dan enzim asam mikolat siklopropana sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 3(2): 45-51.
- [35] Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisari D. 2019. Molecular dynamics simulation of estrogen receptor alpha against androgafolid as antibreast cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1(2): 65-76.