

Studi Penambatan Molekul Senyawa Bahan Alam yang Berpotensi sebagai Inhibitor Enzim Lipase

^{1*}Topan Setiawan, ²Deasy Liestianty, ³Fitriana Ibrahim

¹²³Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan.
Universitas Khairun, Kota Ternate, Maluku Utara, Indonesia.

¹Email: topan@unkhair.ac.id

Informasi Jurnal

Kata Kunci :

Molecular Docking,
Bahan Alam, Inhibitor,
Enzim Lipase

Abstrak

Penelitian dengan metode in-silico digunakan untuk mengetahui mekanisme kerja suatu senyawa aktif. Senyawa aktif yang dipelajari adalah senyawa dari suatu herbal dalam rangka penemuan obat baru. Diketahui beberapa bahan alam yang mengandung senyawa aktif yang dapat menghambat aktifitas enzim lipase. Senyawa aktif yang memiliki potensi inhibitor enzim lipase diantaranya Genistein yang terdapat pada kacang merah, *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* yang terdapat pada daun sirsak, Benzyl Benzoat dan Chloromycetin yang terdapat pada cendawan.

Abstract

Research with the in-silico method is used to determine the mechanism of action of an active compound. The active compounds studied are compounds from an herb in the context of the discovery of new drugs. It is known that some natural ingredients contain active compounds that can inhibit the activity of the lipase enzyme. Active compounds that have potential lipase inhibitors include Genistein found in kidney beans, *homoorientin*, *epicatechin gallate*, and *cumoric acid* found in soursop leaves, Benzyl Benzoate and Chloromycetin found in fungi..

Keywords:

Molecular Docking,
Natural Ingredients,
Inhibitors, Lipase
Enzymes

1. Pendahuluan

Hiperlipidemia merupakan lipid dalam tubuh yang berada dalam kondisi tidak normal. Lipid tersebut diantaranya kolesterol ester, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan *High*

Density Lipoprotein (HDL). Salah satu penyebab hiperlipidemia adalah diet tinggi lemak (Oktomalioputri, 2016). Peningkatan *uptake* makanan berlemak mengakibatkan sintesis trigliserida oleh lipase pankreas dan protein kolesterol ester transferase meningkat. Hal

inimengakibatkan peningkatan VLDL1 dan *small dense* LDL. VLDL1 yang meningkat menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah (Wierzbicki, 2006). Peningkatan *uptake* makanan juga dapat meningkatkan aktifitas *lipase hepatic* dalam memproduksi insulin (Rofinda, 2015). Insulin akan mengekspresikan *fatty acid synthase* (FAS) untuk kemudian merubah kalori diet menjadi cadangan energi. Proses inhibisi yang dilakukan FAS akan menyebabkan penurunan lemak tubuh yang secara langsung akan berpengaruh pada profil lipid.

Hiperlipidemia dapat diatasi dengan memperlambat metabolisme asam lemak melalui penghambatan aktivitas enzim lipase pankreas (Berglund, 2012). Obat sintetik yang dapat menghambat aktifitas enzim tersebut adalah orlistat. Mekanisme kerja obat tersebut yaitu menghambat secara langsung enzim lipase pankreas. Penelitian terbaru mengungkapkan selain berfungsi dalam menghambat secara langsung lipase pankreas, orlistat juga mampu menginduksi apoptosis spesifik sel tumor dan menghambat tioesterase FAS (Pemble, 2007).

Namun, penggunaan orlistas jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa berbagai masalah pada saluran pencernaan, adanya kemungkinan terbentuk batu ginjal, dan terjadi defisiensi vitamin D (Nalinda, 2016). Akibat efek samping tersebut, terapi alternatif dapat menjadi pilihan untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan. WHO telah merekomendasikan pengobatan herbal sebagai pemelihara kesehatan, pencegahan, dan pengobatan penyakit, terutama penyakit degeneratif, seperti hiperlipidemia (Eddouks, 2012).

Penelitian dengan metode *in-silico* digunakan untuk mengetahui mekanisme kerja suatu senyawa aktif. Senyawa aktif yang dipelajari adalah senyawa dari suatu herbal dalam rangka penemuan obat baru. *Molecular docking* adalah metode *in-silico* yang digunakan melalui pendekatan *blind docking*. Blind Docking adalah penambatan antara ligan senyawa aktif tanpa mengetahui letak sisi aktif dari protein target FAS dan lipase pankreas dan dibandingkan dengan suatu kontrol (Syahputra, 2014). Hasil interaksi intermolekuler antara molekul senyawa aktif dengan residu asam amino protein

target diasumsikan sebagai sisi aktif dari protein target (Damayanti, 2017).

2. Hasil Kajian In-Silico Senyawa Bahan Alam

Senyawa Aktif Potensi Inhibitor Enzim Lipase

Penambatan senyawa aktif dari bahan alam sebagai inhibitor lipase telah banyak dilakukan. Berikut beberapa bahan alam yang digunakan sebagai sumber senyawa aktif sebagai inhobotor enzim lipase.

Tabel 1. Senyawa aktif potensi inhibitor enzim lipase dan sumber tanamannya

Sumber Tanaman	Senyawa Aktif
Kacang Merah	Hesperetin glucuronidehexoside Kaempferol-3O-glucoside Feruloyl hexoside acid Glisitein Quercetin-Oacylhexoside (+)-Catechin Daidzein Genistein

Daun Sirsak	pHydroxybenzoic acid Hydroxycinnamic Fenofibrat Quercetin Homoorientin Epicatechin gallate Cumoric acid Luteolin Glucuronic acid Daidzein Emodin Tangeretin Acetic acid
Cendawan	Benzyl Benzoat Chloromycetin

Penambatan Molekul Senyawa Aktif

Senyawa aktif dari tiga sumber tanaman yang diketahui kemudian dilakukan penambatan molekul dengan enzim lipase

Tabel 2 Penambatan molekul senyawa aktif kacang merah terhadap enzim lipase (Zhani, 2021)

Ligan	Energi Ikatan Bebas (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (uM)	Interaksi Permukaan (Å)	Residu Asam Amino
Hesperetin glucuronidehexoside	-7.10	6.29×10^3	602.637	Polar : TYR242, GLU239 Hidrofobik : LEU227,

				PHE241 Lain-lain : ASP228, ARG242, SER242
Kaempferol-3O-glucoside	-6.96	7.93×10^3	590.799	Ikatan hydrogen : CYS404 Hidrofobik : PHE392 Lain-lain : LYS393, THR403
Feruloyl hexoside acid	-6.92	8.48×10^3	681.045	Polar :THR73, GLU50 Hydrophobic : PHE149, LEU25, PRO49 Kation-pi : PHE56 Hydrogen bonds : GLY72 Lainnya : GLU146, GLN24, THR71
Glisitein	-6.83	9.79×10^3	716.708	Polar : THR343, GLU341, LYS239 Kation-pi : PHE333 Hidrofobik : PRO303, PHE344, PRO319 Lainnya : GLN342, ALA305, GLU321.
Quercetin-Oacylhexoside	- 6.18	29.42×10^3	599.193	Polar : GLU146, THR73, GLU50 Kation-pi : PHE149 Hidrofobik : LEU25, PRO49, PHE56
(+)-Catechin	-6.13	31.86×10^3	632.581	Polar : ARG55, GLU146, THR73, ASP53 Kation-Pi : PHE149, GLN24 Hidrofobik : PRO49, LEU25 Lain lain : GLU50 Hydrogen bonds :
Daidzein	-5.89	48.47×10^3	560.28	Polar : GLU50 Kation-pi : PHE149, PHE56 Hydrophobic : LEU25 Lainnya : GLU146, PRO49, THR73, LEU150
Genistein	-5.84	52.50×10^3	556.59	Polar : TYR307, GLU350 Hydrophobic : PRO254 Lainnya : ASN259.

				ASN248, GLU252
pHydroxybenzoic acid	-3.91	1.36×10^3	310.42	Polar : ASN451, LYS414 Hidrofobik : TYR450, PRO468
Hydroxycinnamic	-3.99	1.20×10^3	443.109	Polar : GLN146, GLN24 Hidrofobik : LEU25, PHE149, PHE56 Lainnya : THR73

Beberapa senyawa aktif dari kacang merah diantaranya *Hesperetin*, *glucuronide-hexoside*, *Kaempferol-3-O-glucoside*, *Feruloyl hexoside acid*, *Glisitein*, *Quercetin-Oacylhexoside*, dan *catechin* memiliki energi ikatan bebas yang lebih baik dibandingkan kontrol. Senyawa tersebut diduga mempunyai kemampuan yang lebih baik dibandingkan kontrol dalam menghambat lipase pankreas, namun pada sisi yang berbeda. Hal ini

menghasilkan efek yang berbeda. Genistein jumlah ikatan residu asam amino sebesar 71,4 %. sehingga genistein diduga memiliki potensi dalam menghambat aktifitas enzim lipase pancreas

Tabel 3 Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Produk Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dan Fenofibrat Terhadap Lipoprotein Lipase (Vastiani 2021)

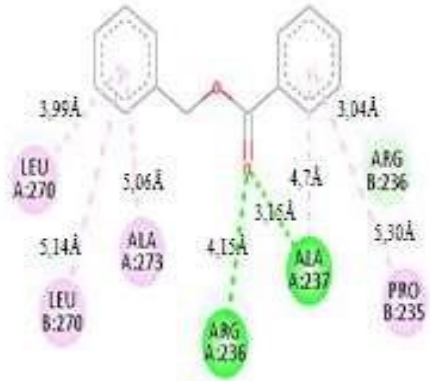
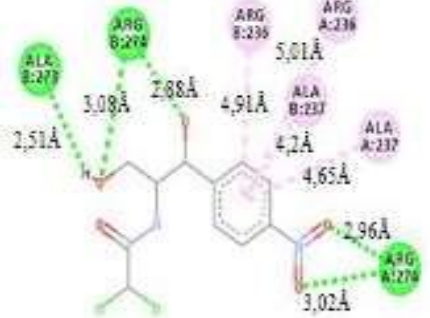
Ligan	Energi Ikatan Bebas (Kcal/mol)	Interaksi Permukaan (\AA)	Residu Asam Amino
Fenofibrat	-7,06	757,607	Ikatan halogen: THR379 Polar : TYR394 Hydrophobic : ILE376, PHE378, PRO377, VAL340 Lain-lainnya : GLU298, GLU396, PHE391
Quercetin	-7,74	588,744	Polar : GLU75, LYS430 Hidrofobik : PRO72 Lain-lain : CYS445, LEU79, LYS69, SER70
Homoorientin	-7,55	619,737	Polar : GLU295 Kation-Pi : TYR389 Hydrophobic: PRO381, PHE391 Lain-lain: LYS299, LEU380
Epicatechin gallate	-7,23	677,444	Polar : THR379 Kation-Pi : PHE391

			Hydrophobic: PHE378, PRO377 Lain-lainnya: GLU298, ILE376
Cumoric acid	-7,20	647,705	Ikatan hidrogen : LYS331 Polar: ARG333, GLU396, TYR 394 Hydrophobic :PRO241 Lain-lainnya: ASN235, ILE376
Luteolin	-6,90	548,64	Ikatan hidrogen :SER446 Hydrophobic: LEU103, PRO72 Lain-lain: CYS445, GLN429, LEU71
Glucuronic acid	-6,67	381,367	Ikatan hydrogen: ARG432 Polar: LYS346 Kation pi: HIS348 Lain-lain: LYS430, THR388
Daidzein	-5,95	567,98	Hidrofobik : ILE376, ILE393, PHE378, TYR394 Lain-lainnya: PRO381, THR379
Emodin	-5,84	558,436	Polar: TYR191, ARG219, GLU353, GLU355 Hidrofobik : PRO217 Lain lainnya: SER216, THR356
Tangeretin	-5,61	753,289	Polar : THR379 Hidrofobik : PHE378, PHE391, TYR394, LEU380, ILE376, PRO337 Lain-lain ILE393, LYS299
Acetic acid	-4,96	234,444	Ikatan hydrogen: LYS441 Polar: ARG432 Lain-lain: ILE443

Berdasarkan data pada table 3 didapatkan 6 senyawa aktif yang memiliki energi ikatan bebas < -6 kcal/mol jika dibandingkan dengan fenofibrat. Senyawa aktif tersebut antara lain *quercetin*, *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, *luteolin*, dan *glucuronic acid*. Keenam senyawa aktif tersebut memiliki ikatan yang stabil dengan

lipoprotein lipase. Dari tiga parameter uji *molecular docking* senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* merupakan senyawa aktif dengan afinitas terbaik terhadap protein target dan fenofibrat yang digunakan sebagai control

Tabel 4 Interaksi ligan dan enzim lipase
(Susanti, 2021)

Ligan	Interaksi Ligan dan Reseptor	Jarak (Å)	Residu Asam Amino
Benzyl Benzoat		3.04	ARG A:236
		3.15	ALA A:237
		4.15	ARG B:236
		3.99	LEU A:270
		5.06	ALA B:270
		5.14	LEU B:270
		4.70	ALA A:237
		5.30	PRO B:235
		4.70	ARG A:236
Chloromycetin		2.51	ALA B:273
		2.96	ARG A:274
		3.02	ARG A:274
		3.08	ARG B:274
		2.88	ARG B:274
		5.00	ARG A:236
		4.65	ALA A:237
		4.90	ARG B:236
		4.20	ALA A:237

Tabel 4 menyajikan data interaksi senyawa aktif pada tanaman Cendawan dengan enzim lipase. Dari data di atas, kedua ligan tersebut mempunyai potensi menghambat kinerja enzim lipase

Kesimpulan

Kajian biokomputasi pada senyawa aktif telah banyak dikembangkan. Salah satu penelitian biokomputasi adalah penambatan molekul ligan dengan

reseptor berupa enzim atau protein target. Pada penambatan molekul enzim lipase oleh ligan yang diperoleh dari senyawa bahan alam diketahui ada tiga tanaman yaitu kacang merah, daun sirsak dan cendawan. Masih banyak lagi tanaman yang memiliki senyawa aktif yang berpotensi sebagai inhibitor enzim lipase.

Referensi

Berglund, L., dkk., 2012, *Evaluation and Treatment of*

- Hypertriglyceridemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, (March 2014). doi: 10.1210/jc.2011-3213
- Damayanti, D., 2020, Potency of Vigna Angularis Against $E\alpha$ Through In Silico Studies, *Jurnal Kesehatan Islam: Islamic Health Journal*, 9(2), 49
- Eddouks, M., dkk., 2012, *Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Chronic Diseases*, doi: 10.1155/2012/458274
- Nalinda, B., Wasala, Shi-jie Chen, D. D., 2016, Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity, *Physiology & behavior*, 176(1), 100–106.
- Oktomalioputri, B., Darwin, E. dan Decroli, E., 2016, Pengaruh Lama Pemberian Diet Tinggi Kolesterol terhadap Kadar LDL dan TGF-B Serum Tikus Putih (*Rattus novergicus*) strain Wistar, *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), 267–273.
- Pemble, C. W. et al. (2007) “Crystal structure of the thioesterase domain of human fatty acid synthase inhibited by Orlistat,” *Nature Structural and Molecular Biology*, 14(8), hal. 704–709.
- Rofinda, Z.D., Yerizel, E.A. M., 2015, *Gambaran Profil Lipid Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Tidak Terkendali di RSUP Dr. M. Djamil Padang*, Padang: [http://repo.unand.ac.id/3263/1/Laporan 1.pdf](http://repo.unand.ac.id/3263/1/Laporan%201.pdf).
- Susanti, S., dkk., 2021, Penambatan Molekuler Senyawa Cendawan Endofit *Trichoderma* sp. sebagai Inhibitor Protein Low Density Lipoprotein, Enzim Lanasterol 14-A Demetilase dan Lipase yang Bertanggung Jawab dalam Dermatitis Seboroik, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 6(1), 98-107
- Syahputra, G.L., Ambarsari, T. S., 2014, Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12lipoksigenase, *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Vastiani, F.Z., dkk., 2021, *Potensi*

*Antilipemika Senyawa Aktif
Kombucha Daun Sirsak (Annona
Muricata inn.) terhadap Protein
Target PPAR- α dan Lipoprotein
Lipase dengan Studi In-Silico,*
Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Malang, Malang.

Wierzbicki, A. S., 2006, Diabetic
dyslipidaemia: The triad, *European
Heart Journal, Supplement*, 8(F),
238–246.

Zhani, G.R., dkk., 2021, *Mekanisme
Tempe Kacang Merah (Phaseolus
vulgaris L.) sebagai Anti Kolesterol
Melalui Penghambatan Lipase
Pankreas dan Fatty Acids Synthase
(FAS) secara Komputasi*, Fakultas
Kedokteran Universitas Islam
Malang, Malang.