



**SKRIPSI**

**UJI *IN SILICO* SENYAWA *LINOLEIC ACID* TERHADAP  
RESEPTOR CTSG DAN CXCL8 SEBAGAI  
IMMUNOMODULATOR PADA PENYAKIT LUPUS**

**VATIN EKA SAFITRI**

**NIM. 20020200044**

**Dosen pembimbing:**

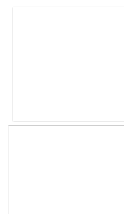
**apt. Herni Setyawati, S.Si., M.Farm.Klin**

**(NIDN. 1107017401)**

**A'yunil Hisbiyah, S.Si., M.Si**

**(NIDN. 0712019101)**

**PROGAM STUDI S1 FARMASI  
FALKUTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ANWAR MEDIKA  
SIDOARJO  
2024**





**SKRIPSI**

**UJI *IN SILICO* SENYAWA *LINOLEIC ACID* TERHADAP  
RESEPTOR CTSG DAN CXCL8 SEBAGAI  
IMMUNOMODULATOR PADA PENYAKIT LUPUS**

**VATIN EKA SAFITRI**

**NIM. 20020200044**

**Dosen pembimbing:**

**apt. Herni Setyawati, S.Si., M.Farm.Klin**

**(NIDN. 1107017401)**

**A'yunil Hisbiyah, S.Si., M.Si**

**(NIDN. 0712019101)**

**PROGAM STUDI S1 FARMASI  
FALKUTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ANWAR MEDIKA  
SIDOARJO  
2024**

## PERSYARATAN ORSINILITAS SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Vatin Eka Safitri  
Tempat dan Tanggal Lahir : Lamongan, 07 Desember 2001  
Alamat : Ds Gempol Kurung, Menganti – Gresik  
Nomor Induk Mahasiswa : 20020200044  
Angkatan : 2020  
No Telp Rumah : -  
No HP : 085755119507  
Email : [ekkadocil01@gmail.com](mailto:ekkadocil01@gmail.com)

Dengan ini saya menyatakan sebenarnya :

1. Bahwa skripsi ini benar-benar orisinal, dan baru dibuat oleh saya sendiri.
2. Bahwa saya tidak menjiplak karya ilmiah orang lain.
3. Bahwa naskah ini sepengetahuan saya belum ada yang membuat atau telah di publikasi oleh orang lain.
4. Bahwa setiap pendapat orang lain yang saya kutip, selalu saya cantumkan sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila pernyataan saya tidak benar dan dikemudian hari ternyata ada pihak lain yang mengklaim sebagai tulisan yang saya jiplak, maka saya akan bertanggung jawab sendiri tanpa melibatkan dosen pembimbing ataupun Progam Studi S1 Farmasi Universitas Anwar Medika.

Sidoarjo, 05 Juli 2024



Vatin Eka Safitri

# SKRIPSI

## UJI *IN SILICO* SENYAWA *LINOLEIC ACID* TERHADAP RESEPTOR CTSG DAN CXCL8 SEBAGAI IMMUNOMODULATOR PADA PENYAKIT LUPUS

Oleh :

VATIN EKA SAFITRI

NIM. 20020200044

Telah disetujui dan diterima

Untuk diajukan ke Tim Penguji

Sidoarjo, 05 Juli 2024

Menyetujui,

Dosen Pembimbing Utama  
Pendamping



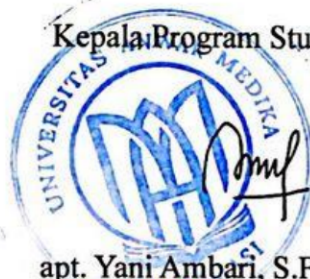
apt. Herni Setyawati, S.Si., M.Farm.Klin  
NIDN. 1107017401

Dosen Pembimbing



A'yunil Hisbiyah, S.Si., M.Si  
NIDN. 0712019101

Kepala Program Studi S1 Farmasi



apt. Yani Ambari, S.Farm., M.Farm.  
NIDN. 0703018705

# UJI *IN SILICO* SENYAWA *LINOLEIC ACID* TERHADAP RESEPTOR CTSG DAN CXCL8 SEBAGAI IMMUNOMODULATOR PADA PENYAKIT LUPUS

Vatin Eka Safitri

Email: [ekkadocil01@gmail.com](mailto:ekkadocil01@gmail.com)

S1 Farmasi Universitas Anwar Medika

Gangguan autoimun yang umum adalah SLE (*Systemic Lupus Erythamosus*) penyakit lupus penyakit sistemik yang menyerang antibodi terhadap antigen. Imunitas merupakan penyakit terutama pada penyakit infeksi, Upaya mempertahankan sistem imun dengan pemberian immunomodulator. Sampai saat ini mengakibatkan pasien mengonsumsi obat seumur hidup sebagai immunomodulator permasalahan penggunaan jangka panjang menimbulkan masalah pada efikasi, efek samping. Obat immunosupresan seperti azathioprine bisa digunakan untuk menekan respon imun yang berlebihan. Beberapa komponen obat paten yang berperan sebagai immunomodulator sering ditemukan pada tanaman herbal salah satunya sereh. Metode penelitian ini adalah metode *in silico* yang bertujuan menambah bukti secara ilmiah bahwa senyawa linoleic acid terhadap reseptor CTSG dengan kode 1T32, CXCL8 dengan kode 2HCI bisa digunakan sebagai immunomodulator dengan menggunakan aplikasi *PyRx*. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa linoleic acid terhadap penyakit lupus memiliki potensi sebagai immunomodulator dikarenakan hasil docking terhadap reseptor CTSG dan CXCL8 memperoleh nilai RMSD kurang dari 2 Angstrom yang dinyatakan valid. hasil binding affinity kedua reseptor senyawa linoleic acid memperoleh afinitas paling besar dibandingkan obat pembanding azathioprine. pada residu asam amino reseptor CTSG menunjukkan berperan sebagai immunosupresan tetapi pada reseptor CXCL8 tidak memiliki kemiripan residu hasil menunjukkan reseptor CXCL8 berperan sebagai immunostimulant yang memperbaiki fungsi imun.

**Kata kunci :** Autoimun, Immunomodulator, In silico, Linoleic Acid, Lupus, Sereh

ABSTRAK

## ***IN SILICO TEST OF LINOLEIC ACID COMPOUND ON CTSG AND CXCL8 RECEPTORS AS AN IMMUNOMODULATOR IN LUPUS DISEASE***

Vatin Eka Safitri

Email: [ekkadocil01@gmail.com](mailto:ekkadocil01@gmail.com)

S1 Farmasi Universitas Anwar Medika

*Common autoimmune disorders are SLE (Systemic Lupus Erythamosus) lupus disease systemic disease that attacks antibodies against antigens. Immunity is a disease especially in infectious diseases, Efforts to maintain the immune system by administering immunomodulators. Until now, patients have been taking lifelong medication as immunomodulators, long-term use problems cause problems with efficacy, side effects. Immunosuppressant drugs such as azathioprine can be used to suppress excessive immune responses. Several components of patented drugs that act as immunomodulators are often found in herbal plants, one of which is lemongrass. This research method is an in silico method that aims to add scientific evidence that linoleic acid compounds against CTSG receptors with code 1T32, CXCL8 with code 2HCI can be used as immunomodulators using the PyRx application. The conclusion of this study is based on the results of the study, it is known that linoleic acid against lupus disease has the potential as an immunomodulator because the docking results against CTSG and CXCL8 receptors obtained an RMSD value of less than 2 Angstroms which was declared valid. The binding affinity results of the two linoleic acid compound receptors obtained the greatest affinity compared to the comparison drug azathioprine. On the amino acid residues of the CTSG receptor, it shows that it acts as an immunosuppressant, but on the CXCL8 receptor, it does not have similar residues. The results show that the CXCL8 receptor acts as an immunostimulant that improves immune function.*

**Keyword** : Autoimmune, Immunomodulator, In silico, Lupus, Lemongrass, Linoleic Acid

*ABSTRACT*

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Allah SWT yang selalu memberikan Rahmat, nikmat, dan karunia nya sehingga penyusunan Skripsi yang berjudul **“Uji *In Silico* Senyawa *Linoleic Acid* Terhadap Reseptor CTSG dan CXCL8 Sebagai Immunomodulator Pada Penyakit Lupus”** dapat diselesaikan. Skripsi ini memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Farmasi di UNIVERSITAS ANWAR MEDIKA.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dan bimbingan baik moril maupun materil dari berbagai pihak. Untuk itu dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat.

1. Ibu Martina Kurnia Rohmah, S.Si., M.Biomed selaku Rektor Universitas Anwar Medika yang memberikan fasilitas dan kesempatan melakukan penyusunan skripsi ini
2. Ibu Eviomitta Rizki Amanda, S.Si.,M.Sc selaku Dekan Falkutas Ilmu Kesehatan Universitas Anwar Medika yang memberikan kesempatan penyusunan proposal ini
3. Ibu apt. Yani Ambari, S.Farm., M.Farm selaku Kepala Progam Studi S1 Farmasi yang telah memberikan dukungan motivasi, ilmu dan bimbingannya.
4. Ibu apt. Herni Setyawati, S.Si., M.Farm.Klin selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktunya dan sangat sabar dalam memberi arahan penyusunan Skripsi penulis.
5. Ibu A'yunil Hisbiyah, S.Si., M.Si dan apt. Yunita Dyah Kusumaningrum, S.Farm., M.Farm.Klin selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu dan sangat sabar memberi arahan penyusunan skripsi penulis .
6. Selaku jajaran Dosen dan Tenaga Pendidik Universitas Anwar Medika
7. Kedua orang tua saya, Ayahanda Matosin dan Ibunda Mutmainah yang selalu memberi doa, semangat dan dukungan yang tiada henti, bisa menjadikan saya seorang Sarjana Farmasi
8. Saudara penulis, Variza Dwi Nazayra yang telah memberi dukungan dan semangat kepada penulis

9. Keluarga besar penulis, Alm Nenek Suniyah, Bude Rubaiyah, Pakde Nurali, Tante Om, dan Sepupu yang telah ikut berkontribusi dalam membiayai kuliah sampai selesai
10. Teman-teman S1 Farmasi Angkatan 2020 yang telah senantiasa memberikan dukungan dan semangat.
11. Kepada member BTS Kim Namjoon, Kim Seokjin, Min Yoongi, Jung Hoseok, Park Jimin, Kim Taehyung, Jeon Jungkook yang secara tidak langsung telah menjadi penyemangat penulis untuk menyelesaikan penyusunan ini
12. Yang tidak kalah penting, penulis ingin berterimakasih kepada diri sendiri karena sudah bertahan sejauh ini dan berusaha untuk sampai pada titik ini terimakasih sudah menyelesaikan misi ini dan Kembali pulang membawa gelar sarjana
13. Harapan dari penulis, semoga skripsi ini dapat menambah pengetahuan dan pengalaman bagi yang membaca, saya juga menyadari bahwa penulisan skripsi ini belum sempurna oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diperlukan oleh pembaca.
14. Terakhir pada seseorang laki-laki yang pernah bersama saya terimakasih untuk patah hati yang pernah diberikan saat proses penyusunan skripsi ini, karena dengan patah hati membuat saya jauh lebih semangat lagi. Terimakasih telah menjadi bagian menyenangkan sekaligus menyakitkan dari pendewasaan ini.

Sidoarjo, 05 Juli 2024

Vatin Eka Safitri



## DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	i
SKRIPSI.....	ii
ABSTRAK .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Variabel Penelitian .....	4
1.6 Hipotesis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	6
2.2 Sistem Imun .....	7
<b>2.2.1 Sistem Imun Spesifik</b> .....	7
<b>2.2.2 Sistem Imun Non Spesifik</b> .....	7
2.3 Immunomodulator.....	7
2.4 Penyakit Sistem Imun.....	8
<b>2.4.1 Klasifikasi Penyakit Imun</b> .....	8
<b>2.4.2 Patogenesis SLE</b> .....	9
2.5 Linoleic Acid .....	10
2.6 Linoleic Acid Sebagai immunomodulator .....	12
2.7 Reseptor .....	12
<b>2.7.1 Reseptor CTSG</b> .....	13
<b>2.7.2 Reseptor CXCL8</b> .....	13
2.8 In Silico .....	14
<b>2.8.1 Molekular Docking</b> .....	14
2.9 Aplikasi Penunjang .....	15
<b>2.9.1 PyRx 15</b>	

<b>2.9.2 PyMOL</b> .....	15
<b>2.9.3 Biovia Discovery Studio</b> .....	16
<b>2.9.4 Protein Data Bank</b> .....	16
<b>2.9.5 Pubchem</b> .....	17
<b>2.9.6 Chemdraw</b> .....	17
2.10 Obat Azathioprine .....	17
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	19
3.1 Rancangan Penelitian.....	19
3.2 Diagram Alir Penelitian.....	19
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....	20
3.4 Alat dan bahan .....	20
<b>3.4.1 Alat</b> 20	
<b>3.4.2 Bahan</b> .....	20
3.5 Cara Kerja .....	21
<b>3.5.1 Preparasi Sampel</b> .....	21
<b>3.5.2 Molekular Docking</b> .....	21
<b>3.5.3 Interaksi Asam Amino</b> .....	22
<b>3.5.4 Analisis Data</b> .....	22
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	23
4.1 Preparasi Sampel Metode In Silico .....	23
4.1.1 Pengunduhan Ligand dan senyawa protein.....	23
4.1.2 Penyimpanan Struktur 2 Dimensi dan 3 Dimensi (ligan dan senyawa pembanding) .....	24
4.2 Penambatan Molekul Ligand dan Reseptor.....	25
4.2.1 Pengunduhan Reseptor .....	25
4.2.2 Penyiapan struktur 3D Reseptor.....	26
4.2.3 Validasi Docking .....	26
4.2.4 Hasil Penambatan Ligand-Reseptor .....	27
4.2.5 Hasil Docking Senyawa Terhadap Reseptor 1T32 .....	28
4.2.6 Hasil Docking Senyawa Reseptor 2HCI .....	29
4.3 Penentuan Interaksi Ligand dan Reseptor.....	31
4.3.1 Interaksi Residu Asam Amino dengan Reseptor 1T32 .....	32
4.3.2 Interaksi Residu Asam Amino dengan Reseptor 2HCI .....	35
<b>BAB V PENUTUP</b> .....	38
5.1 Kesimpulan .....	38
5.2 Saran.....	38

DAFTAR PUSTAKA .....	39
LAMPIRAN .....	46

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Kerangka Konsep.....	6
<b>Gambar 3.1</b> Diagram Alir Penelitian .....	19
<b>Gambar 4.1</b> Struktur 3D (a) Linoleic Acid, (b) Azathioprine.....	24
<b>Gambar 4.2</b> Struktur 2D senyawa Linoleic acid dan Azathioprine .....	24
<b>Gambar 4.3</b> hasil pengunduhan reseptor (a) CTSG (1T32), (b) CXCL8 (2HCI) dari PDB.....	25
<b>Gambar 4.4</b> Hasil penyiapan struktur 3D reseptor (a) CTSG , (b) CXCL8 .....	26

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1</b> Senyawa yang diuji.....	20
<b>Tabel 4.1</b> Kriteria struktur Reseptor dan Ligand .....	23
<b>Tabel 4.2</b> Hasil docking 1T32.....	28
<b>Tabel 4.3</b> Hasil Binding Affinity reseptor 1T32 .....	29
<b>Tabel 4.4</b> Hasil Docking 2HCI .....	29
<b>Tabel 4.5</b> Hasil Binding Affinity reseptor 2HCI.....	30
<b>Tabel 4.6</b> Interaksi asam amino reseptor 1T32.....	32
<b>Tabel 4.7</b> Interaksi asam amino reseptor 2HCI .....	35

## DAFTAR SINGKATAN

SLE : *Systemic Lupus Erythmatosus*

TCR : T Cell Receptor

BRM : Biologic Respons Modifier

DNA : Deoxyribonucleic Acid

RNA : Ribonucleat Acid

dsDNA : Double Stranded DNA

PDB : Protein Data Bank

GC-MS : Gas Chromatography Mass Spectrometry

2D : 2 dimensi

3D : 3 dimensi

RMSD : Root Mean Square Deviation

IL-8 : Inter Leukin 8

CTSG : Cathepsin G

CXCL 8 : Chemokin 8

BDS : Biovia Discovery Studio

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Imunitas merupakan penyakit terutama pada penyakit infeksi. Gabungan yang terdiri atas sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap penyakit infeksi disebut sistem imun. Sistem imun diperlukan tubuh salah satunya untuk mempertahankan kekebalan tubuh terhadap faktor – faktor penyebab yang dapat menimbulkan infeksi. Sistem imun dibagi menjadi dua yaitu sistem imun non spesifik dan spesifik, sistem imun non spesifik berupa komponen normal pada tubuh yang mencegah mikroba masuk ke dalam tubuh. Hal ini karena sistem imun jenis ini tidak ditujukan pada mikroba tertentu mekanisme pada non spesifik tidak menunjukkan spesifisitas terhadap benda asing dan mampu melindungi tubuh dan memberikan respon langsung. Sistem imun spesifik terdiri pada sistem humoral dan sistem selular. Imun spesifik bisa bekerja tanpa ada bantuan dari imun nonspesifik karena imun spesifik mempunyai kemampuan mengenal benda asing yang akan masuk kedalam tubuh yang harus melewati beberapa lapis pertahanan respon imun (Herrada *et al.*, 2019).

Mekanisme respon imun terhadap mikroba yang akan masuk ke dalam tubuh melalui tiga lapis pertahanan. Pertahanan pertama berisi sistem imun non spesifik yang akan mencegah mikroba masuk kedalam tubuh. Pertahanan kedua ada imun spesifik khususnya pada selular. Pertahanan ini mencegah mikroba yang berhasil masuk kedalam tubuh dengan cara menghancurkannya. Pertahanan lapis ketiga ini yang akan menangani mikroba yang masih belum bisa ditangani oleh sistem imun nonspesifik. Faktor-faktor yang bisa mempengaruhi sistem imun antara lain ada usia, jenis kelamin, dan lingkungan. Salah satu Upaya mempertahankan sistem imun adalah dengan pemberian imunomodulator. Imunomodulator adalah zat yang dapat memodulasi sistem imun sehingga dapat bekerja dengan baik (Putra *et al.*, 2020).

Immunomodulator memiliki peran terpenting pada sistem imun dalam membantu tubuh untuk mengoptimalkan fungsi sistem imun dalam pertahanan tubuh dari virus maupun bakteri. Berdasarkan aktivitas farmakologinya Immonomodulator klasifikasikan menjadi tiga imunosupresan yang berfungsi menekan atau mengurangi kekuatan sistem

dalam tubuh (jika protein berlebih), immunostimulant berfungsi meningkatkan sistem kekebalan tubuh, immuno regulator berfungsi sebagai mengatur kekebalan tubuh. Suatu penelitian menyatakan bahwa Sereh (*Cymbopogon citratus*) mengandung 45% senyawa utama citral yang terdiri dari dua stereoisomerik aldehid monoterpen yaitu geranial,neral, transcitral,dan ciscitral. Senyawa citral ini berfungsi sebagai immunosupresan dengan cara bekerja menghambat pelepasan IL-1 $\beta$ , IL-6 dan produksi IL-10, menghambat produksi NF- $\kappa$ B (Reymond arief & Noena, 2021). Gangguan Penyakit autoimun yang umum adalah *Rheumatoid Arthritis*, *Ankylosing Spondylitis*, *Sjogren's Syndrome*, Kelainan Khas Organ, dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) .

*World Health Organization* mencatat lebih dari 100.000 kasus baru *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dilaporkan setiap tahunnya dan kini total kasusnya telah mencapai 5 juta orang di seluruh dunia. Penyakit SLE merupakan penyakit sistemik yang memiliki ciri-ciri menyerang antibodi terhadap antigen tubuh itu sendiri, sehingga menyebabkan kerusakan pada organ tubuh manusia. Pada keadaan normal tubuh manusia akan memproduksi dan menggunakan antibodi untuk melindungi tubuh dan virus, kuman, dan bakteri. Namun, antibodi pada pasien SLE justru menyerang kembali tubuh pasien. Dampak dari penyakit ini adalah semua sistem tubuh menjadi terganggu sehingga terjadi kekambuhan sampai saat ini belum terdapat metode penyembuhan dari penyakit SLE yang mengakibatkan pasien mengonsumsi obat seumur hidup sebagai immunomodulator. Immunomodulator yang dikonsumsi dan diproduksi dalam industri kesehatan masih memiliki beberapa permasalahan, Salah satu obat pada SLE yaitu Prednisone yang juga berfungsi sebagai obat autoimun yang termasuk golongan kortikosteroid. (Putri & Setiawan, 2021). Obat immunosupresan seperti azathioprine bisa digunakan untuk membantu menekan respon imun tubuh yang berlebihan. Adapun permasalahan penggunaan jangka Panjang obat-obat diatas dapat menimbulkan masalah yang berkaitan dengan efikasi, dosis serta efek samping dan biaya pengobatan.

Beberapa komponen dari obat paten yang berperan sebagai immunomodulator sering ditemukan didalam tanaman herbal. Indonesia merupakan negara dengan biodiversitas tinggi dan memiliki banyak tanaman herbal yang berpotensi sebagai immunomodulator alami. Salah satu tanaman tradisional yang digunakan sebagai obat herbal alami adalah tanaman sereh. Sereh salah satu tanaman yang secara umum hanya digunakan sebagai



bumbu masakan saja tetapi secara empiris juga digunakan masyarakat untuk meningkatkan sistem imun tubuh dengan cara merebusnya dengan air. Berbagai macam bahan aktif dalam herbal yang diduga dapat memodulasi sistem imun adalah polisakarida, flavonoid seperti *linoleic acid*. Salah satu senyawa sereh adalah *linoleic acid* yang memiliki sifat anti-inflamasi dan meningkatkan agregasi trombosit (Nava Lauson *et al.*, 2023). senyawa *linoleic acid* merupakan asam lemak omega-6 yang beberapa penelitian menggunakan senyawa *linoleic acid* ini bisa mengurangi efek inflamasi. Peranan herbal bisa sebagai immunomodulator yang memiliki sifat immunosupresan maupun immunostimulan. (Ratna Pertiwi & Atun, 2022).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi adanya efek dari *linoleic acid* sebagai immunomodulator adalah dengan cara melakukan uji *in silico*. Metode ini dapat dipercaya untuk menganalisis senyawa yang memiliki potensi klinis yang termasuk dengan biaya paling murah. Sejumlah penelitian telah melansir bahwa molekular docking telah produktif baik untuk penemuan maupun penjelasan senyawa bioaktif untuk pengembangan obat (Naqvi *et al.*, 2019).

Molekular docking digunakan untuk memberikan gambaran tentang interaksi, ikatan, maupun afinitas suatu ligan dengan reseptor, serta dapat berguna dalam pengembangan senyawa dengan aktivitas yang lebih baik. Salah satu program untuk docking yang gratis adalah aplikasi PyRx Autodock Vina. Perangkat lunak ini memiliki Tingkat akurasi tinggi dan cara penggunaan yang mudah. Docking merupakan metode memprediksi orientasi molekul yang saling berikatan untuk membentuk kompleks yang stabil. (Farid Yoga Pratama *et al.*, 2016). Validasi metode dilakukan terhadap docking makromolekul yang telah dilakukan dipreparasi sebelum dilakukan penambatan Kembali (redocking) dengan ligan asli. Konformasi hasil docking dinyatakan dalam nilai *Rate Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD menyatakan kesejajaran dengan nilai kurang dari 2 bila semakin kecil mendekati 0 maka nilai semakin baik (Guterres & Im, 2020).

Oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan dengan harapan dapat menambah bukti secara ilmiah bahwa senyawa *linoleic acid* bisa digunakan sebagai immunomodulator secara *in silico* dengan menggunakan molekular docking. Pada rancangan penelitian ini menggunakan reseptor CTSG yang merupakan faktor penting yang menyebabkan peradangan, meningkatkan infiltrasi limfosit menginduksi ekspresi reseptor teraktivasi

protase dan CXCL8 juga berperan pada timbulnya respon inflamasi dilamina propria dengan senyawa linoleic acid dari komponen ekstrak sereh. (Ernis *et al.*, 2021).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah linoleic acid memiliki aktivitas immunomodulator yang dapat digunakan pada penyakit SLE melalui uji *in silico*?
2. Bagaimana aktivitas molekular docking dengan parameter nilai RMSD yang memberikan aktivitas sebagai imunomodulator?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui Apakah linoleic acid memiliki aktivitas immunomodulator yang dapat digunakan pada penyakit SLE melalui uji *in silico*.
2. Untuk mengetahui aktivitas molekular docking dengan parameter nilai RMSD yang memberikan aktivitas sebagai immunomodulator.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Khusus**

1. Bagi perkembangan, untuk memperluas pengetahuan terhadap efektifitas linoleic acid sebagai immunomodulator
2. Bagi penyusun, penelitian ini diharapkan mampu menjadi skripsi yang berkualitas dan dapat mengembangkan penelitian berikutnya dengan harapan serai sebagai fitofarmaka yang digunakan untuk pengobatan immunomodulator

### **1.4.2 Manfaat Umum**

1. Bagi masyarakat, memberikan informasi obat immunomodulator tentang pemanfaatan senyawa linoleic acid sebagai immunomodulator
2. Bagi peneliti lain, penelitian ini diharapkan mampu menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya jika penelitian ini berhasil

## **1.5 Variabel Penelitian**

1. Variabel bebas

Variable bebas pada penelitian ini adalah uji *in silico* senyawa *Linoleic acid*

2. Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil uji *in silico* pada protein CTSG dan CXCL8 di senyawa sereh.

3. Variabel terkontrol

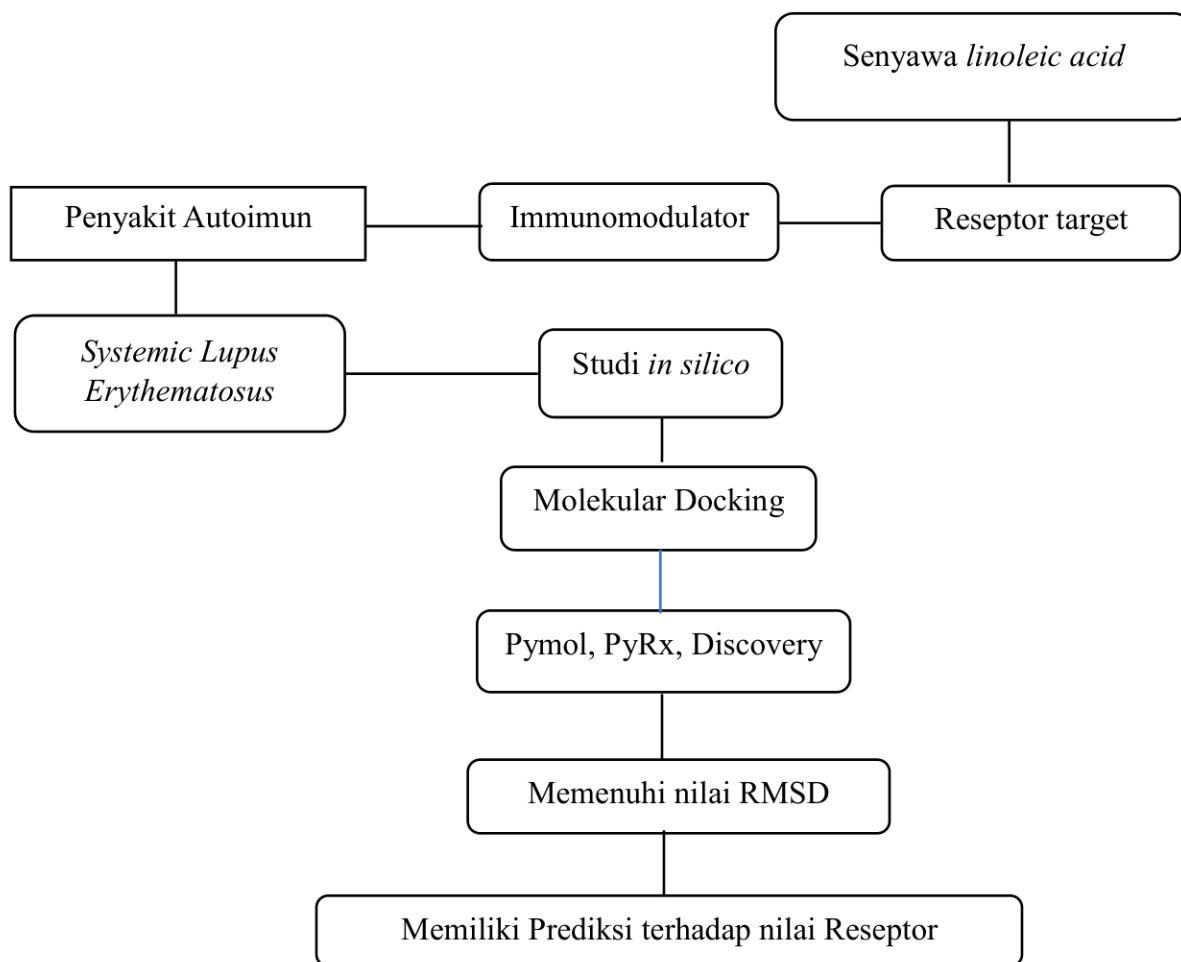
Variabel terkontrol pada penelitian secara *in silico* adalah aplikasi *Chemdraw*, *Chem Bio Draw 3D*, *Pyrex*, *Pymol* dan *Discovery Studio* .

## 1.6 Hipotesis

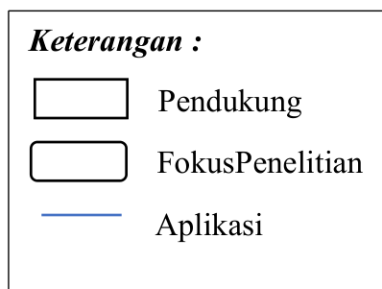
1. H<sub>0</sub> : Tidak ada aktivitas immunomodulator pada senyawa *Linoleic acid* terhadap penyakit SLE secara *in silico*.
2. H<sub>1</sub> : Ada aktivitas immunomodulator pada senyawa *Linoleic acid* terhadap penyakit SLE secara *in silico*.

**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1 Kerangka Konsep Penelitian**



**Gambar 2.1** Kerangka Konsep



## **2.2 Sistem Imun**

Sistem imun adalah sistem yang telah membentuk kemampuan tubuh agar bisa melawan bibit penyakit dengan cara menolak berbagai macam benda asing yang akan masuk kedalam tubuh agar terhindar dari penyakit. Maka dari itu setiap manusia memiliki imunitas dalam tubuh terhadap berbagai macam jenis penyakit yang akan menyerang tubuh manusia (Hidayat & Alvian Syahputa, 2020a).

### **2.2.1 Sistem Imun Spesifik**

Sistem imun spesifik adalah sistem imun yang khusus memulai bekerja pada saat virus atau bakteri itu sendiri sudah di kenali sebelumnya, sistem imun spesifik ini memiliki daya ingat tentang sesuatu bibit penyakit sebelumnya dan system imun ini memulai proses sel imun yang disebut juga limfosit untuk mematikan atau membasmi penyakit tersebut. Limfosit pada system imun spesifik ini bekerja dengan cara melawan penyakit atau virus yang sudah pernah masuk ke dalam tubuh sehingga limfosit ini bisa menjadi lebih kuat dari sebelumnya (Hidayat & Alvian Syahputa, 2020b).

### **2.2.2 Sistem Imun Non Spesifik**

Sistem imun non spesifik ini adalah system yang akan berfungsi saat ada benda asing atau virus , bakteri apapun yang akan masuk kedalam tubuh tersebut tanpa harus mengenali suatu bibit penyakit tersebut karena system imun non spesifik ini tidak memiliki ingatan yang kuat atau memori. Leukosit adalah sel imun tubuh pada non spesifik atau juga bisa disebut dengan sel darah putih yang bekerja dengan cara melawan benda asing lainnya secara langsung atau bisa tanpa harus mengenali virus tersebut terlebih dahulu (Hidayat & Alvian Syahputa, 2020).

## **2.3 Immunomodulator**

Immunomodulator dikenal sebagai biological respon modifier. Fungsi dari immunomodulator ini adalah untuk memperbaiki system imun tubuh dengan memperbaiki system imun dalam tubuh dengan cara mengembalikan fungsi system imun menstimulasi atau imunostimulan imun yang terganggu atau yang diartikan menekan menormalkan reaksi imunosupresan imun yang mengalami kondisi abnormal. sehingga dapat memberikan pengaruh terhadap respon imun melalui stimulasi atau disurpresi, yang

kemudian juga disebut sebagai *Biologic Respons Modifier* (BRM). *Biologic Respons Modifier* (BRM) adalah komponen yang dapat berinteraksi dengan sistem imun yang dapat menimbulkan efek stimulasi hingga menekan kinerja sistem imun (Perdana, 2022).

Imunomodulator bekerja melalui 3 cara yaitu :

1. Imunosupresan ialah system imun yang dengan cara menekan respon imun, berguna terutama pada transplantasi untuk mencegah reaksi penolakan dan pada berbagai penyakit yang dapat menimbulkan kerusakan gejala sistemik seperti auto-imun
2. Imunostimulan yaitu cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan merangsang atau menstimulasi sistem imun menggunakan bahan yang berpotensi dapat mengubah respon imun. Salah satunya yaitu *Biological Response Modifier* (BRM) yang merupakan kelompok dari bahan-bahan yang dapat mengubah respon imun, kebanyakan BRM ini dapat meningkatkan respon imun.(Hafid & Syachriyani, 2022)
3. Imunorestorasi yaitu pengembalian fungsi sistem imun dengan memberikan komponen sistem imun, seperti memberikan imunoglobulin dalam bentuk *Immune serum Globulin* (ISG), *Hyperimmune Serum Globulin* (HSG), plasma, transplantasi sumsum tulang, hati dan timus.

## **2.4 Penyakit Sistem Imun**

Penyakit autoimun adalah respon imun yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan tubuh sendiri serta mengakibatkan kerusakan pada jaringan tubuh sendiri serta mengganggu fungsi fisiologis tubuh. Penyakit autoimun dapat menyerang bagian tubuh dengan tanda klasik autoimun berupa inflamasi. Penyakit ini ditandai oleh kerusakan jaringan system imun dapat berbalik mengenali jaringan otot, jaringan saraf, kelenjar endokrin, molekul reseptor dan sebagainya zat asing. Telah teridentifikasi kondisi autoimun yang memanifestasi sebagai penyakit misalnya SLE (Systemic Lupus Erythematosis). (Ren *et al.*, 2021)

### **2.4.1 Klasifikasi Penyakit Imun**

Autoimun adalah sekelompok penyakit yang biasanya kurang jelas patogenesisnya dan dengan suatu manifestasi fenomena autoimunitas dan biasanya di di kelompokkan

menjadi 2 kategori ialah kelainan yang melibatkan sejumlah system tubuh (kelainan multisystem) atau juga disebut autoimun sistemik seperti penyakit SLE (*systemic Lupus Erythematosus*), RA (*Rheumatoid Arthritis*). pada penelitian ini saya menjelaskan terkait penyakit SLE (*Systemic Lupus Erhythemotoisus*) (Fanny Tanzilia *et al.*, 2021.)

#### - ***Systemic Lupus Erythematosus (SLE)***

Penyakit sistemik lupus eritamosus (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis dengan menifestasi klinis yang tidak sempit serta perjalanan penyakit dan prognosis. Karakteristik dari SLE adalah produksi sejumlah autoantibodi IgG dan IgM yang secara langsung melawan satu atau lebih dari komponen nuklear, seringkali berupa *double stranded* (ds) DNA dan atau *single stranded* (ss) DNA. Baik anti-dsDNA dan anti-ssDNA terlibat dalam perkembangan penyakit. (Herrada *et al.*, 2019) Lupus seperti autoimunitas lain terjadi karena hiperaktifitas dari sel B dengan minimal atau tanpa kontribusi dari sel limfosit T.8 Gambaran sentral dari SLE adalah kecenderungan untuk menghasilkan autoantibodi IgG dengan aviditas tinggi terhadap DNA yang mempunyai potensi patogenik. Banyak dari gen Ig yang mengkodekan autoantibodi terhadap DNA sudah bermutasi berat. Back- mutation dari gen Ig menjadi sekuens germline menyebabkan hilangnya kapasitas anti-DNA- binding. Temuan ini mengindikasikan bahwa autoantibodi patogenik berasal dari aktivitas hipermutasi somatik. Data tersebut juga menyatakan bahwa autoantibodi dapat terjadi dari gen Ig yang tidak mempunyai kapasitas untuk mengikat DNA sebelum induksi dari suatu respon imun. Hasil ini menganggap bahwa autoantibodi dapat tidak muncul karena sistem imun distimulasi oleh autoantigen DNA, namun autoantibodi diakibatkan oleh stimulasi dari antigen lain atau oleh suatu aktivator poliklonal yang menginduksi hipermutasi somatic (Putri & Setiawan, 2021).

#### **2.4.2 Patogenesis SLE**

Patogenesis pada SLE ada disregulasi imun memiliki factor imunopatogenik yang berperan dalam SLE bersifat multiple, kompleks dan interaktif. Limfosit B dengan jumlah sel B meningkatkan pada pasien dengan lupus yang aktif dan menghasilkan

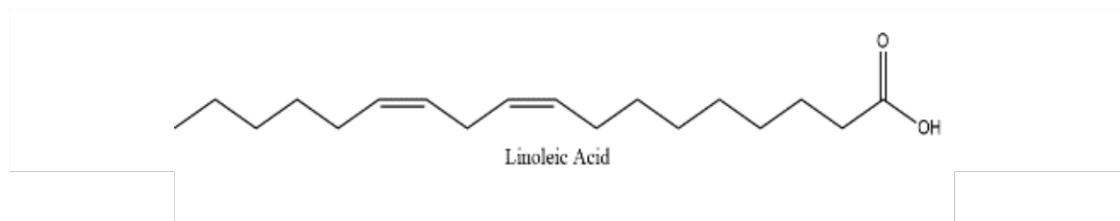
peningkatan kadar antibody dan hipergamaglobulinemia. Selain itu juga memproduksi autoantibodi, sel B juga mempengaruhi presentasi antigen dan respon diferensiasi sel Th.

Autoantibodi berbagai jenis autoantibodi yang paling sering dipakai pada penderita lupus adalah antibody antinuclear (autoantibodi terhadap DNA, RNA, nucleoprotein, kompleks protein asam nukleat). Beberapa antibody antinuclear mempunyai aksi patologis direk, yaitu bersifat sitotoksik dengan mengaktifkan komplemen, tetapi juga mempermudah destruksi sel sebagai perantara bagi sel mukrofag yang mempunyai reseptor Fc immunoglobulin. Kompleks imun adanya keterlibatan kompleks imun dalam pathogenesis SLE didasarkan pada :

- Adanya kompleks imun pada serum dan jaringan yang terkena (glomerulus renal, tautan dermis-epidermis, pleksus koroid)
- Aktivitas komplemen oleh kompleks imun menyebabkan hipokomplemenemia selama fase aktif dan adanya produk aktivisasi komplemen.
- Limfosit T
- Pasien dengan SLE aktif mempunyai limfositopenia T, khususnya CD4 yang mengaktifasi CD8 (Tsepresor) untuk menekan hiperaktif sel B.

Autoantibodi yang terdapat pada SLE ditujukan pada antigen yang terkonsentrasi pada permukaan sel apoptosis oleh karena itu abnormalitas jaringan dalam pengaturan apoptosis mempunyai peranan penting dalam pathogenesis SLE (Rita Evaliana, 2016).

## 2.5 Linoleic Acid



**Gambar 2.2** Struktur Kimia Linoleic Acid

Asam linoleic adalah asam lemak omega-6 tak jenuh dan merupakan salah satu dari asam lemak esensial bagi manusia ini adalah minyak tidak berwarna atau putih yang hampir tidak larut dalam air. Nama IUPAC linoleic acid ini adalah *(9Z12Z)-octadeca-9,12-dienoic acid* dengan molekular formula  $C_{18}H_{32}O_2$ , Nama lain asam



cis,cis-9,12-Oktadekadienoat C18:2 (Angka lipid), dengan kode KEGG C01595 , Pubchem CID 5280450, Massa molar 280,452 g·mol<sup>-1</sup> Penampilan Minyak tidak berwarna, Kepadatan 0,9 g/cm<sup>3</sup>, Titik leleh -12 °C (10 °F)-6,9 °C (19,6 °F), -5 °C (23 °F), Titik didih 229 °C (444 °F) pada 16 mmHg, 230 °C (446 °F) pada 21 mbar, 230 °C (446 °F) pada 16 mmHg, Kelarutan dalam air 0,139 mg/L, Tekanan uap 16 Torr pada 229 °C, Keasaman (pKa) 4,77 pada 25°C (Jandacek, 2017).

Asam linoleat merupakan prekursor asam arakidonat (*arachidonic acid*) yang dapat diubah menjadi banyak molekul biologis aktif. Asam ini dimetabolisme menjadi prostaglandin yang merupakan molekul yang dikenal sebagai eikosanoid. Prostaglandin adalah zat kimia yang memiliki peran penting pada tubuh. Mereka hadir di setiap sel dan diperlukan agar tubuh bisa berfungsi baik. Asam linoleat memanjang dan desaturasi membentuk asam arakidonat, yang merupakan prekursor senyawa pro-inflamasi yang dapat berdampak buruk pada kesehatan. Pemahaman akan pentingnya “efek samping” dari konsumsi asam linoleat telah mengarah pada pendekatan yang diadopsi secara luas untuk melawan asam lemak pro-inflamasi n-6 dengan asam lemak n-3, termasuk asam  $\alpha$ -linolenat dari sumber nabati dan eicosapentaenoic dan docosahexaenoic. *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* DHA, masing-masing ditemukan di beberapa minyak ikan. Meskipun banyak penelitian mengenai metabolisme asam linoleat, data saat ini tidak cukup untuk memungkinkan penentuan asupan universal yang direkomendasikan di atas yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan asam lemak esensial. Tampaknya tidak mungkin bahwa penelitian di masa depan akan secara pasti menentukan dampaknya terhadap perkembangan aterosklerosis. Pemahaman yang lengkap dibingungkan oleh berbagai cara asam linoleat dapat dimasukkan ke dalam makanan baik sebagai pengganti lemak jenuh, trans, atau n-3. Selain itu, tampaknya tidak ada jalur yang jelas untuk memahami apakah asam linoleat mempunyai peran dalam memicu sistem imun, meskipun menarik untuk mempertimbangkan penggunaan diet asam linoleat yang sangat rendah untuk menghambat pertumbuhan tumor dengan menghilangkan kebutuhan struktur membran sel (Lee, 2020).

## 2.6 Linoleic Acid Sebagai immunomodulator

Immunomodulator adalah suatu senyawa yang membantu meningkatkan fungsi dari system imun pada tubuh manusia. Peningkatan imunitas bagi penderita penyakit sangat penting. Sehingga penderita penyakit yang sedang menjalani pengobatan diberikan obat bersifat imunostimulan. System imun terdiri atas semua sel, jaringan dan organ yang diperlukan untuk respon imun. Immunomodulator senyawa yang akan meningkatkan pertahanan tubuh baik secara spesifik maupun non spesifik serta mekanisme pertahanan seluler maupun humoral. Beberapa studi yang telah melakukan penelitian menunjukkan bahwa tanaman herbal memiliki khasiat untuk meningkatkan Kembali system imun atau disebut dengan immunomodulator. Tanaman herbal dapat memberikan efek terhadap sel T, efek terhadap sitokin, efek terhadap sel-sel efektor lainnya seperti makrofag, neutrophil, sel B, sel Mast, dan monosit terhadap antibody, efek pada penyakit autoimun efek terhadap sel kanker, anti mikroba dan antioksidan. Berbagai macam bahan aktif dalam herbal yang diduga dapat memodulasi sistem imun adalah polisakarida, flavonoid seperti *linoleic acid* dan phenolics (*caffeic acid, vanilic acid, chlorogenic acid, ferulic acid, coumaric acid*). Pendekatan yang sering digunakan untuk memperbaiki peradangan akibat asam linoleat adalah dengan mengurangi rasio asam n-6 terhadap n-3 dalam makanan dengan meningkatkan asam n-3 dalam makanan. Berdasarkan keyakinan bahwa peningkatan konsumsi asam linoleat bermanfaat bagi sistem kardiovaskular, dan pengakuan bahwa beberapa metabolit n-6 bersifat pro-inflamasi, pola makan yang telah ditingkatkan dengan asam linoleat sering kali diperkaya dengan asam lemak n-3 juga. Peranan herbal sebagai immunomodulator dapat bersifat immunosupresif maupun imunostimulan. (Perdana, 2022).

## 2.7 Reseptor

Reseptor merupakan makromolekul protein yang menerima molekul sinyal baik dalam bentuk molekul kimia maupun hormon dari sel dan biasanya terdapat pada permukaan sel. Protein reseptor akan mengalami perubahan konformasi struktur Ketika sinyal molekul/ligan berikatan dengan protein reseptor dan reseptor akan memberikan respon dengan menginduksi reaksi di bawahnya yang di kenal dengan transduksi sinyal. Protein reseptor permukaan sel merupakan protein transmembran yang berperan penting dalam menjaga komunikasi sel. Ligand yang berikatan dengan reseptornya akan

menginisiasi perubahan konformasi struktur dalam jalur pensinyalan intraseluler. Pensinyalan ini berkontribusi untuk mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, proliferasi dan proses seluler lainnya. Reseptor permukaan sel perlu memiliki beberapa komponen, diantaranya domain ekstraseluler yang berikatan dengan ligand dan terletak pada bagian luar permukaan sel disebut recognition domain, membran yang terdapat protein hidrofobik, dan domain intraseluler yang berhadapan dengan sitoplasma disebut coupling domain (Septa *et al.*, n.d.).

### **2.7.1 Reseptor CTSG**

Cathepsin G (CTSG) adalah serin protease, yang pertama kali ditemukan dalam butiran azurofilik leukosit neutrofil dan diberi nama pada tahun 1976.<sup>1,2</sup> Kemudian, CTSG terdeteksi di sel myeloid lain, seperti sel B, monosit manusia primer, sel dendritik myeloid, sel dendritik plasmacytoid, dan mikroglia murine. Cathepsin G memiliki banyak fungsi. Ia dapat membersihkan patogen, mengatur peradangan dengan memodifikasi kemokin, sitokin, reseptor permukaan sel, 11-14 dan komponen C,1 mengontrol tekanan darah dan menginduksi trombogenesis. Peran CTSG dalam reaksi imun dimediasi dengan mengatur pemrosesan autoantigen, dan mengaktifkan limfosit, dan sebagainya. Cathepsin G memiliki peran penting dalam perkembangan peradangan. Ini mendorong migrasi neutrophil, monosit dan sel penyaji antigen (APC). (Gao *et al.*, 2018).

### **2.7.2 Reseptor CXCL8**

Interleukin 8 (IL-8 atau ligan kemokin (motif C-X-C) 8, CXCL8) adalah kemokin yang diproduksi oleh makrofag dan jenis sel lain seperti sel epitel, sel otot polos saluran napas dan sel endotel. Sel endotel menyimpan IL-8 dalam vesikel penyimpanannya, badan Weibel-Palade. Pada manusia, protein interleukin-8 dikodekan oleh gen CXCL8. IL-8 awalnya diproduksi sebagai peptida prekursor dari 99 asam amino yang kemudian mengalami pembelahan untuk membuat beberapa isoform IL-8 aktif. Dalam kultur, peptida asam amino 72 adalah bentuk utama yang disekresikan oleh makrofag. Terdapat banyak reseptor pada membran permukaan yang mampu mengikat IL-8; jenis yang paling sering dipelajari adalah reseptor serpentin berpasangan protein G CXCR1 dan CXCR2. Ekspresi dan afinitas terhadap IL-8 berbeda antara kedua reseptor (CXCR1 >

CXCR2). Melalui rantai reaksi biokimia, IL-8 disekresikan dan merupakan mediator penting dari reaksi imun dalam respon sistem imun bawaan. Gen CXCL8 yang terdapat pada bagian mRNA dan protein yang tidak terlalu tinggi atau gen ini menunjukkan kemampuan respons yang lebih baik dari monosit. Gen ini juga berkontribusi rentan terhadap peradangan. Oleh karena itu monosit dapat mengantifkan kekebalan tubuh. (Russo *et al.*, 2014).

## **2.8 In Silico**

*In silico* merupakan metode yang berbasis pada komputasi metode ini digunakan untuk menganalisis suatu senyawa dan interaksi yang di hasilkan. Penggunaan lain dari metode in silico ini adalah untuk informasi awal yang diduga memiliki sifat farmakologi serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas senyawa. Tahapan analisis in silico dimulai memprediksi , memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi. Penggunaan metode ini sudah menjadi salah satu tekhnin dalam melihat fungsi farmakologi suatu bahan kimia. Docking dilakukan dengan menginteraksi molekul senyawa obat dengan reseptor yang di pilih. Ligan merupakan molekul kecil sedangkan reseptor yang merupakan molekul protein yang besar dengan memperhatikan sifat keduanya (Bare *et al.*, 2019).

### **2.8.1 Molekular Docking**

Docking molekul adalah metode komputasi untuk menemukan orientasi paling menguntungkan dari suatu molekul dengan molekul lainnya Ketika saling berinteraksi untuk membentuk kompleks energi yang stabil secara keseluruhan. Docking proses alami yang terjadi di dalam sel namun secara komputasi mengacu pada penelitian dua atau lebih struktur molekul cocok satu sama lain. Ini adalah prosedur dimana perangkat lunak pemodelan molekul mencoba untuk menyesuaikan suatu molekul ke dalam situs pengikatan molekul target untuk menemukan struktur kompleks antarmolekul yang paling cocok terbentuk antara dua atau lebih molekul (Naqvi *et al.*, 2019).

## 2.9 Aplikasi Penunjang

### 2.9.1 PyRx

PyRx adalah piranti lunak tertambah (*addons*) penapisan virtual yang dapat digunakan untuk menjalankan penapisan virtual dalam berbagai platform dan membantu penggunaannya dalam setiap tahapan proses. Proses yang dapat dilakukan menggunakan piranti lunak ini mencakup preparasi data ligan makromolekul, melakukan kalkulasi serta analisis hasil. PyRx menyediakan cekatan yang memudahkan penggunaannya melakukan pekerjaan penapisan virtual. Penapisan dapat dilakukan secara local atau secara remote menggunakan servis web opal toolkit. PyRx terdiri atas piranti lunak AutoDock4 dan AutoDock Vina yang digunakan sebagai piranti lunak penghambatan.

Salah satu program komputasi yang tidak berbayar adalah PyRx. Perangkat lunak ini merupakan sebuah program untuk merancang obat yang dapat menyaring senyawa yang memiliki aktivitas terhadap target obat. Selain mudah untuk digunakan PyRx juga dapat digunakan untuk berbagai sistem operasi, PyRx mampu bekerja pada, Windows dan Mac OS X. PyRx mempunyai 2 kelompok metode yaitu AutoDock dan Vina, sebuah penyederhanaan dari AutoDockTools. AutoDock yang merupakan program docking yang otomatis dirancang untuk memprediksi energi bebas serta diperoleh konformasi ikatan antara ligan dan protein target yang sudah diketahui. Sama halnya dengan Vina adalah program docking lain yang memiliki kemampuan dalam penemuan obat, docking molekuler, dan skrining senyawa baru secara virtual (Asyafra Nabila *et al.*, 2016).

### 2.9.2 PyMOL

PyMOL adalah suatu program yang dikembangkan untuk memvisualisasikan konformasi majemuk dari suatu struktur Tunggal (*trajectories* atau gabungan ligan yang di hambat). PyMOL juga bisa digunakan sebagai perangkat lunak dalam melakukan antarmuka dengan program lainnya. PyMOL dapat dijalankan dalam program berbasis Window dan Unix untuk menyediakan visualisasi yang baik. Selain itu, PyMOL dapat mempersiapkan publikasi hasil penambatan. ( <https://pymol.org/2/> )

### 2.9.3 Biovia Discovery Studio

*Biovia discovery studio* (BDS) mengacu pada penggunaan alat perangkat lunak untuk membuat representasi grafis dari struktur molekul dan hasil simulasi. Alat visualisasi dan mengkomunikasikan hasil simulasi molecular, studi docking dan analisis molecular lainnya. Protocol ini dapat memberikan pedoman untuk menampilkan struktur molekul dalam 3D dan menyoroti interaksi spesifik antara protein dan ligan, termasuk ikatan hydrogen dan interaksi hidrofobik. Interaksi ini menentukan stabilitas kompleks dan afinitas pengikatan antara protein dan ligan. BDS memiliki platform terintegrasi yang mengintegrasikan berbagai alat pemodelan dan simulasi molecular, menyediakan Solusi penemuan obat dan penelitian biologi molecular yang komprehensif. BDS menyediakan antarmuka yang intuitif dan ramah pengguna sehingga dapat diakses peneliti dengan berbagai tingkat keahlian dan kemampuan visualisasi Tingkat lanjut. BDS juga memberikan keluaran yang dapat disesuaikan sehingga pengguna dapat menyesuaikan keluaran visualisasinya, termasuk menambahkan anotasi dan label serta membuat tampilan khusus.

Setelah dilakukan penambahan molecular, dapat dihasilkan berbagai pose dan konformasi ligan yang terikat pada molekul target. Berbagai perangkat lunak dapat digunakan untuk menganalisis dan memvisualisasikan hasil tersebut. Termasuk Biovia Discovery Studio. Alat ini memungkinkan pembuatan gambar dan animasi dari molecular docking, yang dapat membantu memahami interaksi yang mengikat dan menghasilkan gambar untuk publikasi. Alat analisis lain juga dapat digunakan untuk mengevaluasi energi bebas pengikatan, afinitas pengikatan dan sifat lain dari kompleks target ligan (Baroroh, *et al.*, 2023).

### 2.9.4 Protein Data Bank

*Protein Data Bank* (PDB) adalah arsip data struktural makromolekular biologis yang mencakup lebih dari 35.500 struktur. Data tersebut terdiri dari proyek yang menyumbangkan struktur, pengidentifikasi target, nama protein, organisme, sumber, status produksi, referensi terkait, serta link untuk project terkait. Protein target

dapat dicari berdasarkan nama protein, nama pengidentifikasi target, sekuens yang mirip, program atau organisme asal. (<https://www.rcsb.org/>)

### 2.9.5 Pubchem

PubChem adalah database molekul kimia dan aktivitasnya terhadap penelitian pada biologi. Pubchem mengumpulkan informasi berbagai struktur kimia, sifat fisika kimia, aktivitas biologis, Kesehatan, keamanan, data toksisitas dan lain-lain. Pubchem berisi tentang informasi kimia terbekuk terbesar yang memiliki kurang lebih 94 juta senyawa. Pubchem juga dirancang untuk memberikan informasi tentang aktivitas biologis molekul ukuran kecil, umumnya mereka memiliki ukuran molekul kurang dari 500 dalton. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

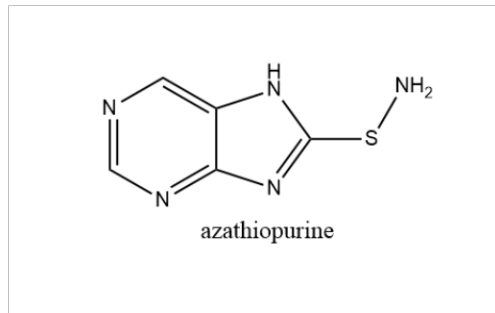
### 2.9.6 Chemdraw

*Chemdraw* adalah aplikasi yang sering digunakan oleh ilmuwan kimia untuk menuliskan struktur kimia. *Chemdraw* sebagai media pembelajaran berbasis program komputer merupakan software pemodelan dan visualisasi struktur senyawa kimia yang sama dengan media model atom digital lainnya seperti Chesketch, Marvin Sketch, Hypercam dan beberapa software lainnya. Penggunaan chemdraw sama dengan software model atom lainnya yang mempunyai kemampuan mengubah struktur 2 dimensi menjadi 3 dimensi sehingga memudahkan siswa memahami konsep secara konkret. (<https://software.berkeley.edu/chemdraw>)

## 2.10 Obat Azathioprine

Azathioprine merupakan obat immunosupresif yang digunakan untuk penatalaksanaan SLE. Obat ini tidak melewati plasenta, dan tidak mengganggu pembelahan sel trofoblastik. Azathioprine adalah satu-satunya analog purin yang banyak digunakan untuk pengelolaan lupus eritematosus sistemik (SLE). Untuk pasien SLE tanpa keterlibatan ginjal, diberikan kepada pasien yang memerlukan dosis pemeliharaan prednison 15 mg atau lebih tinggi dan bagi mereka yang mengalami kekambuhan berulang. Azathioprine dalam kombinasi dengan steroid dapat diberikan kepada sejumlah besar pasien dengan lupus nephritis. Hal ini juga efektif untuk pasien dengan lesi kulit, pneumonitis, trombositopenia atau anemia hemolitik. Azathioprine dapat digunakan selama kehamilan

tetapi tidak selama menyusui. Hal ini belum terbukti meningkatkan risiko perkembangan keganasan pada pasien SLE (Suparman, 2021).



**Gambar 2.3** Struktur Kimia Azathioprine

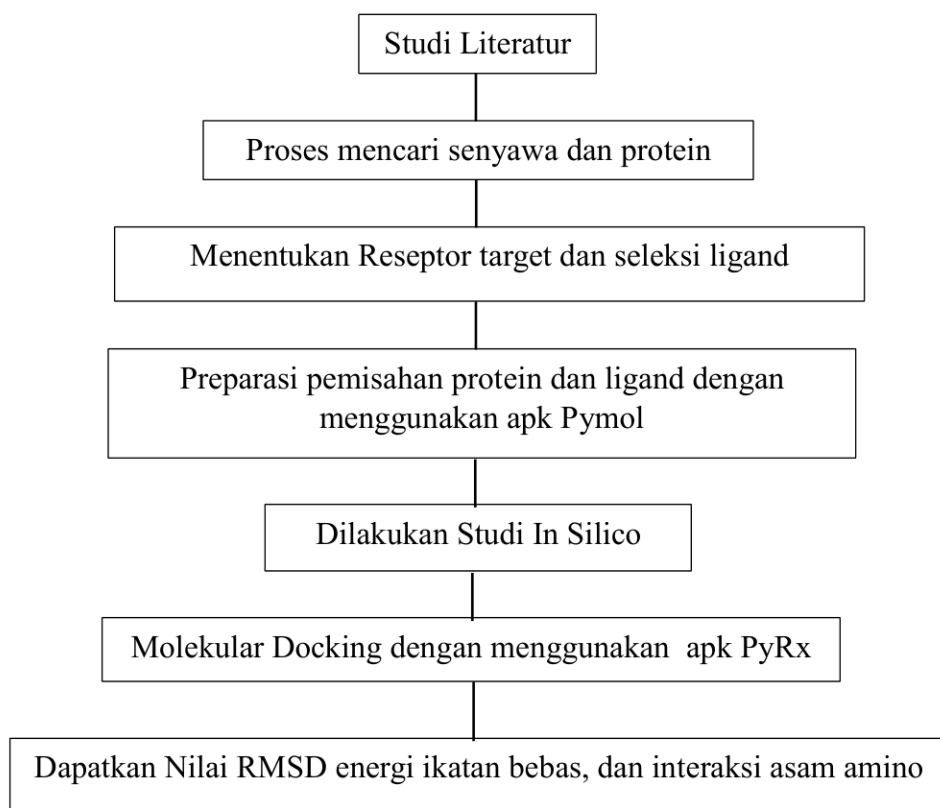


## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *Pre Experimental* design berbasis komputasi. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan data yang dapat memberikan informasi atau penjelasan mengenai konsep yang digunakan yaitu pada metode *in silico* dari senyawa tersebut dan reseptor yang akan digunakan menggunakan aplikasi PyRx

### 3.2 Diagram Alir Penelitian



**Gambar 3.1** Diagram Alir Penelitian

### 3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Universitas Anwar Medika. Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Maret-Mei 2024

### 3.4 Alat dan bahan

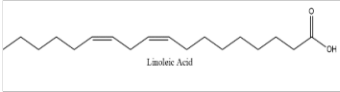
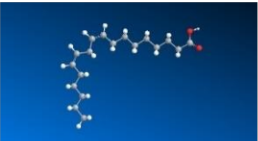
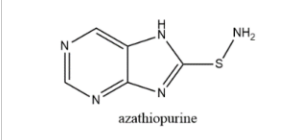
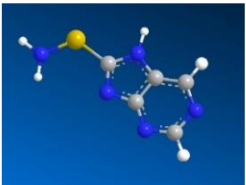
#### 3.4.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini berupa perangkat keras dengan spesifikasi prosessor Intel(R) Celeron(R) N4500 @ 1.10GHz 1.11 GHz, sistem operasi windows 11, RAM 4.00 GB (3.75 GB usable). Perangkat lunak yang digunakan yaitu Pymol, Pyrx, Chemdraw, Discovery Studio 2016.


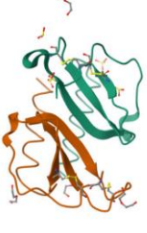
#### 3.4.2 Bahan

Senyawa uji yang akan di gunakan adalah senyawa *linoleic acid* dari sereh dan obat azathioprine yang di unduh struktur 3D dari aplikasi chemdraw dan pada protein di unduh dari Protein Data Bank (PDB)

**Tabel 3.1** Senyawa yang diuji

No.	Nama Trivial	Gambar struktur	Gambar 3D
1.	<i>Linoleic Acid</i>	 <chem>CCCC=CCCC=CCCCCCCC(=O)O</chem> C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	
2.	Azathioprine	 <chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2S</chem> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	

**Table 3.2** Reseptor yang digunakan

Reseptor	CTSG (1T32)	CXCL8 (2HCI)
Gambar Struktur		

### 3.5 Cara Kerja

#### 3.5.1 Preparasi Sampel

Prosedur kerja dalam preparasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyMOL. Dengan cara pilih menu file lalu klik open dan input reseptor yang sudah di download pada web PDB. Akan muncul tampilan struktur 3D, pilih menu “All” klik kanan kemudian klik “remove water” lalu klik “S” kemudian muncul angka untuk ditarik squen L yang sudah ada pada PDB lalu klik “file” kemudian klik “export molecule” pilih “sale” save dengan format makromolekul ligan. Selanjutnya klik pada native ligan yang sudah di tentukan pada PDB kemudian save dengan format “reseptor\_native ligand”

#### 3.5.2 Molekular Docking

Penambatan Molecular Docking dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyRx 0.8. Terdapat beberapa langkah dalam proses docking, yaitu dimasukkan reseptor maupun senyawa yang telah dipreparasi ke dalam aplikasi PyRx 0.8 dalam bentuk pdbqt. Kemudian di set reseptor menjadi macromolecule sedangkan senyawanya menjadi ligan. Ligan dan reseptor akan tersimpan di komputer secara otomatis dan akan tertera di navigator bagian “Vina wizard”. Kemudian untuk ligand herbal di set pana menu “Open bible”, kemudian di masukkan ligand yang akan digunakan. Setelah itu di “minimize” terlebih dahulu untuk mencari bentuk paling stabil ketika akan di

docking, setelah itu “*convert ligand for docking autodock*”. Reseptor dan ligan yang telah tersimpan tadi, dimasukkan pada control bagian Vina Wizard pilihan select molecule. Kemudian dipilih tombol “*Forward*”. Diatur grid box pada bagian active site reseptor dan diatur dimension yang diinginkan dengan ukuran standar 50:50:50. Dicatat informasi vina search space (center dan dimension) data ini kelak dipergunakan dalam kebutuhan lampiran. Dipilih “*Run Vina*” dan didapatkan hasil berupa nilai RMSD dan nilai afinitas energy, disesuaikan apakah RMSD sudah memenuhi syarat atau belum.

### **3.5.3 Interaksi Asam Amino**

Interaksi asam amino dilihat menggunakan aplikasi Discovery Studio, setelah dilakukan molekular docking simpan hasil docking senyawa , obat pembanding dan native ligand. Kemudian buka aplikasi PyMOL masukkan hasil docking satu persatu dengan “*add*” ligan awal setelah di preparasi lalu simpan beri nama “*ligand+senyawa*” dengan format \*pdb.qt selanjutnya buka aplikasi discovery studio pilih “*file*” lalu “*open*” masukkan file “*ligand+senyawa*” klik “*scripts*” klik “*visualization*” klik “*publication quality*” kemudian klik “*interaksi reseptor ligand*” klik sampai berwarna kuning, lalu klik “*define receptor*” klik “*interaction ligand*” kemudian klik “*show 2D diagram*”. Dapatkan hasil residu asam amino.

### **3.5.4 Analisis Data**

Analisis data dari hasil docking PyRx, yaitu nilai dari *Root Mean Square Devitation* (RMSD) Afinitas senyawa aktif ligan terhadap protein target diukur berdasarkan jenis asam amino yang berinteraksi dengan ligan. Percobaan ini akan dilakukan 3 kali replikasi untuk dihitung rata-rata dari setiap senyawa. Hasil kedua senyawa yang didapatkan akan dipaparkan secara narasi.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Uji *in silico* yang dilakukan dalam penelitian ini adalah menggunakan senyawa linoleic acid untuk dilakukan penelitian, setelah dilakukan proses mencari protein dan menentukan reseptor target yang dilakukan pengunduhan kode pada PDB, senyawa Linoleic Acid sebagai ligand dan CTSG dan CXCL8 sebagai Reseptor. Metode ini terdiri dari preparasi reseptor dan ligan dan simulasi docking (Farmasi *et al.*, 2017).

#### **4.1 Preparasi Sampel Metode In Silico**

Proses preparasi sampel yang dilakukan dalam uji *in silico* yaitu dengan memisahkan native ligand dari struktur ligand, tujuan dari untuk memisahkan ligan dan protein dilakukan validasi internal untuk mengetahui validitas serta kelayakan autodock vina dalam PyRx 0.8 dalam melakukan simulasi molekular docking. (Raisan *et al.*, n.d.)

##### **4.1.1 Pengunduhan Ligand dan senyawa protein**

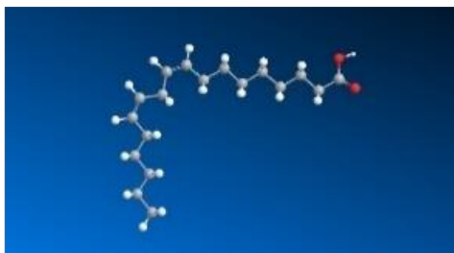
Langkah pertama yang dilakukan pada preparasi sampel dengan mengunduh ligan, reseptor dan senyawa pembanding dari situs web PDB (Protein Data Bank). PDB ini merupakan repositori utama yang menyimpan maklumat koordinat struktur 3D protein. Antara kandungan PDB adalah protein-protein yang tidak diketahui fungsinya. PDB kemungkinan yang berkemungkinan penting untuk fungsi protein dan berguna untuk pemindahan anotasi fungsi antara protein. Motif sub struktur yang mengandung susunan asam amino 3D mungkin terlibat dalam fungsi molekul seperti pengikatan ligan atau interaksi protein-protein. Makromolekul yang sudah diunduh kemudian dimasukkan identitas struktur 3D yang di inginkan, data makromolekul disimpan sebagai bentuk pdb. Dalam penelitian ini data makromolekul yang di unduh resolusi 2 A atau di bawah 2 A (Program *et al.*, 2015).

**Tabel 4.1** Kriteria struktur Reseptor dan Ligand

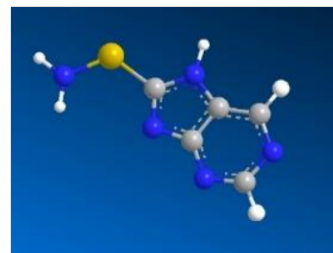
<b>Senyawa</b>	<b>Resolusi</b>	<b>Makhluk hidup</b>	<b>Metode</b>
Cathepsin G (CTSG)	1.85	Homo Sapiens	X Ray
CXCL8 / IL-8	1.81	Homo Sapiens	X Ray

#### 4.1.2 Penyimpanan Struktur 2 Dimensi dan 3 Dimensi (ligan dan senyawa pembanding)

Sebelum dilakukan uji in silico, senyawa pembanding yaitu obat azathioprine dan ligan linoleic acid dilakukan seleksi ligan terlebih dahulu dengan menggunakan aplikasi Chembio 3D. hasil struktur 3D ditunjukkan pada gambar berikut :



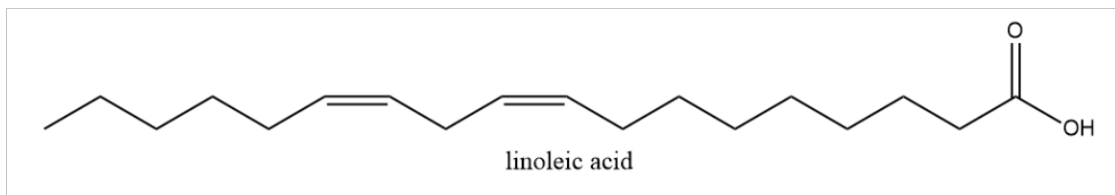
(a)



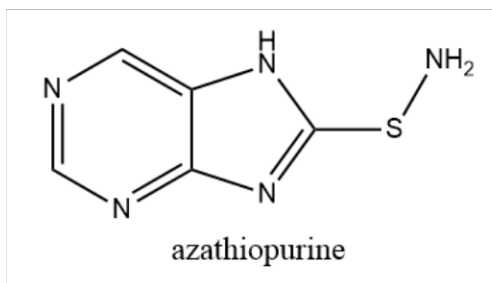
(b)

**Gambar 4.1** Struktur 3D (a) Linoleic Acid, (b) Azathioprine

Setelah dilakukan pengunduhan struktur 3D kemudian untuk data visualisasi 2D Digambar menggunakan aplikasi ChemDraw. Struktur 2D ditunjukkan pada gambar 4.2 :



(a)



(b)

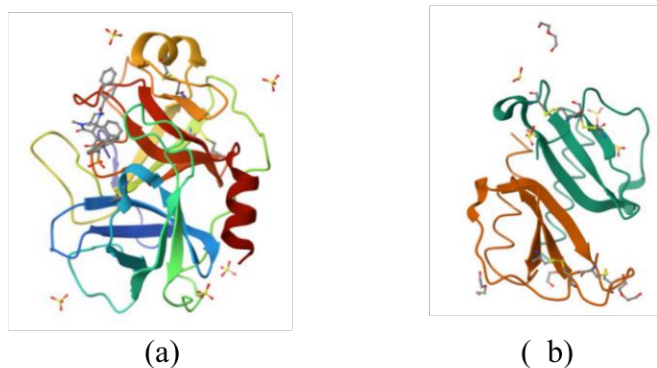
**Gambar 4.2** Struktur 2D senyawa Linoleic acid dan Azathioprine

## 4.2 Penambatan Molekul Ligand dan Reseptor

Dalam penelitian secara *in silico* atau bioinformatika, metode berbasis studi interaksi dengan senyawa memainkan peran penting dalam penyaringan virtual untuk penemuan obat. Interaksi senyawa dan protein penting dalam penemuan obat baru dengan menyaring senyawa kandidat dan juga membantu untuk memahami penyebab efek samping obat. Tujuan dari penambatan molekul ini yaitu untuk meminimalkan energi bebas dari keseluruhan sistem dengan mendapatkan konformasi terhadap protein dan ligand yang optimal. Penambatan molekular mendukung studi interaksi ligan dan reseptor atau reseptor dan ligan. Kemudian menghitung energi interaksi ligan untuk menghasilkan ligan yang efektif. Prinsip penambatan molekular biasanya untuk menentukan pengikatan suatu ligan dengan makromolekul sehingga digunakan untuk memprediksi aktivitas ligan (Devi Ratna, 2022, n.d.).

### 4.2.1 Pengunduhan Reseptor

Yang pertama dilakukan adalah pengunduhan reseptor terlebih dahulu melalui situs Protein Data Bank (PDB) dengan format \*.pdb. Reseptor yang digunakan pada penelitian ini adalah Capthesin G (CTSG) dengan kode (1T32) dengan resolusi 1.85 Å, Dan reseptor CXCL8 dengan kode (2HCI) resolusi 1.81 Å. Alasan pemilihan reseptor tersebut ialah resolusi dibawah 2 Å. karena target nilai RMSD adalah  $< 2$ . (Setyawati *et al.*, 2024).



**Gambar 4.3** hasil pengunduhan reseptor (a) CTSG (1T32), (b) CXCL8 (2HCI) dari PDB.

#### 4.2.2 Penyiapan struktur 3D Reseptor

Setelah dilakukan pengunduhan reseptor selanjutnya dilakukan preparasi sampel menggunakan aplikasi PyMOL, aplikasi ini menghasilkan gambar yang detail yang dapat digunakan untuk penelitian ilmiah. Pada preparasi sampel reseptor CTSG (1T32) dilakukan untuk eliminasi pelarut atau air dan Squen L 224 molekul (Ligand) dan Nativ Ligand OHH, dan preparasi sampel pada reseptor CXCL8 (2HCI) dengan Squen L 66 molekul ligand dan native ligand PEG kemudian file tersebut disimpan dalam bentuk \*pdbqt.



**Gambar 4.4** Hasil penyiapan struktur 3D reseptor (a) CTSG , (b) CXCL8

#### 4.2.3 Validasi Docking

Proses validasi yang dilakukan pada penelitian uji in silico ini dengan melakukan re-docking native ligand yang sudah di unduh melalui PDB . validasi reseptor ini dilakukan menggunakan aplikasi PyRx-Vina Dengan pengulangan atau replikasi tiga kali tujuan dari proses validasi ini untuk memastikan metode yang digunakan tervalidasi dan bisa dilanjutkan pada tahap selanjutnya. Parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah nilai RMSD yang di hasilkan oleh re-docking native ligand dengan protein atau reseptor yang digunakan pada penelitian ini. RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligand dengan protein setelah didockingkan terhadap posisi ikatan native ligand, Semakin besar penyimpangan, semakin besar pula kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein. Konformasi RMSD diterapkan untuk menaksir kesamaan posisi dalam struktur 3D. RMSD biasanya digunakan untuk ukuran kesamaan dua molekul atau lebih, dalam penambatan molekul RMSD berguna untuk mempelajari konstruksi



ligan ketika terikat pada reseptor dengan melihat irisan hasil penambatan ulang, semakin rendah nilai RMSD maka semakin mendekati model struktur dengan struktur aslinya (Sari *et al.*, 2020).

Kemudian dilakukan perbandingan nilai ikatan antara ligan pembanding dan reseptor. Hasil analisis data RMSD dikatakan baik jika nilai RMSD -nya lebih kecil atau sama dengan 2,5 Å (<2,5 Å). jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 Å metode yang digunakan tidak dapat dipercaya. Pada aplikasi PyRx-Vina menghasilkan dua jenis nilai RMSD, yaitu RMSD lower dan RMSD upper. Tetapi pada penelitian ini yang digunakan ialah nilai RMSD Lower, karena kemungkinan nilai RMSD Lower didapatkan dari atom dalam molekul simetris (Susanti *et al.*, n.d.).

Binding affinity atau yang dimaksud dengan ikatan afinitas yang ditandai dengan kecenderungan suatu unsur atau senyawa untuk membentuk ikatan kimia dengan unsur atau senyawa lain. Binding affinity ini merupakan parameter docking dengan menggunakan AutoDock Vina, semakin kecil nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi dan sebaliknya semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah. Dalam fisika, binding affinity adalah energi ikat atau energi minimum yang diperlukan untuk memisahkan elektron dari atom atau untuk memisahkan proton dan neutron dari inti atom. Ini sama dengan massa dikurangi jumlah energi atau massa yang dilepaskan ketika sistem terikat tercipta. Energi pengikatan juga dikenal sebagai energi pemisahan. Prediksi energi pengikatan dilakukan dengan mengevaluasi fenomena fisika-kimia terpenting yang terlibat dalam pengikatan ligan-reseptor, termasuk interaksi antarmolekul, desolvasi, dan efek entropic. Oleh karena itu, semakin besar jumlah parameter fisika-kimia yang dievaluasi, semakin besar keakuratan fungsi penilaiannya. (Kastritis & Bonvin, 2014).

#### **4.2.4 Hasil Penambatan Ligand-Reseptor**

Senyawa yang sudah dilakukan penambatan reseptor menggunakan PyRx-Vina alasan memilih PyRx-Vina dikarenakan aplikasi ini tidak berbayar, mudah dioperasikan akurat dan memiliki Tingkat error yang rendah. Tujuan dari metode molekular docking secara *in silico* untuk memprediksi ikatan dari ligan yang diketahui aktif dan memprediksi afinitas ikatan dari beberapa senyawa aktif dan asam amino nya (Nursanti *et al.*, n.d.).

Senyawa atau reseptor yang sudah dilakukan preparasi kemudian di upload dengan aplikasi PyRx-Vina setelah sudah terupload klik bagian “Forward” selanjutnya di klik “Run Vina” tunggu hasil docking sehingga didapatkan nilai binding affinity beserta RMSD-nya (Farid Yoga Pratama *et al.*, 2016a).

#### 4.2.5 Hasil Docking Senyawa Terhadap Reseptor 1T32

**Tabel 4.2** Hasil docking 1T32

<b>Ligand</b>	<b>Replikasi</b>	<b>RMSD Lower</b>	<b>RMSD Upper</b>
Linoleic Acid	Replikasi 1	1.603	2.323
	Replikasi 2	1.577	4.182
	Replikasi 3	1.463	3.734
	<b>Rata-rata</b>	<b>1.547</b>	<b>3.413</b>
Azathioprine	Replikasi 1	1.433	2.609
	Replikasi 2	1.381	2.566
	Replikasi 3	1.381	2.572
	<b>Rata-rata</b>	<b>1.398</b>	<b>2.582</b>

Pada tabel 4.2 di dapatkan 2 hasil replikasi setiap ligand yang diuji dengan reseptor dan senyawa yang digunakan data yang didapatkan kemudian hasil replikasi di lakukan rata-rata. Hasil nilai RMSD Lower yang digunakan pada reseptor 1T32 dengan ligand yang diuji yaitu linoleic acid mendapatkan nilai RMSD 1.547 A. sedangkan pada ligand dengan obat perbandingan azathioprine memperoleh hasil 1.398 A. metode yang digunakan ini dikatakan valid dan memenuhi syarat apabila hasil nilai RMSD yang di peroleh < 2 A. sehingga pengujian antara kedua ligand dan reseptor 1T32 yang dinyatakan valid senyawa linoleic acid dan obat perbandingan. Tetapi jika dibandingkan nilai rmsd azathioprine lebih baik dari senyawa linoleic acid dikarenakan nilai RMSD yang mendekati 0 adalah nilai RMSD yang bagus. Semakin besar penyimpangan, semakin besar pula kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein tetapi perbandingan ini tidak mempengaruhi hasil penelitian karena nilai RMSD yang diperoleh < 2 A (Putu *et al.*, 2021).

**Tabel 4.3** Hasil Binding Affinity reseptor 1T32

Ligand	Replikasi	Binding Affinity
Linoleic Acid	Replikasi 1	-6.3
	Replikasi 2	-6.8
	Replikasi 3	-6.5
	<b>Rata-rata</b>	<b>-6.5</b>
Azathioprine	Replikasi 1	-6.3
	Replikasi 2	-6.4
	Replikasi 3	-6.4
	<b>Rata-rata</b>	<b>-6.3</b>

Hasil binding affinity terdapat pada tabel 4.3 analisa hasil binding affinity ini yaitu menurut literatur semakin kecil nilai binding affinity maka semakin spontan dan stabil ikatan antara ligand dan reseptor untuk membentuk kompleks. Dari hasil tabel binding affinity diatas diperoleh pada senyawa linoleic acid memperoleh nilai rata-rata -6.5 dan pada obat pembanding atau kontrol positif memperoleh nilai rata-rata -6.3 semakin besar nilai binding affinity maka semakin rendah afinitas reseptor dan ligan. Jadi disimpulkan bahwa afinitas senyawa linoleic acid tinggi dibandingkan kontrol positif azathioprine (Pantsar & Poso, 2018) .

#### 4.2.6 Hasil Docking Senyawa Reseptor 2HCI

**Tabel 4.4** Hasil Docking 2HCI

Ligand	Replikasi	RMSD Lower	RMSD Upper
Linoleic Acid	Replikasi 1	1.839	2.294
	Replikasi 2	1.735	2.398
	Replikasi 3	1.748	2.046
	<b>Rata-rata</b>	<b>1.774</b>	<b>2.246</b>
Azathioprine	Replikasi 1	0.528	2.086
	Replikasi 2	1.915	2.685
	Replikasi 3	1.408	5.056
	<b>Rata-rata</b>	<b>1.283</b>	<b>3.275</b>

Pada tabel 4.4 hasil nilai RMSD reseptor 2HCI didapatkan 2 hasil replikasi yaitu pada senyawa linoleic acid dan obat pembanding azathioprine. Pada penelitian ini yang digunakan yaitu RMSD lower, hasil yang di peroleh pada senyawa linoleic acid yaitu 1.774 A, dan pada hasil obat pembanding memperoleh nilai rmsd 1.283 A. metode yang digunakan pada reseptor 2HCI dinyatakan valid karena nilai atau hasil RMSD didapatkan <2 A sehingga pengujian antara kedua ligand dan reseptor 2HCI yang dinyatakan valid senyawa dan obat pembanding. Tetapi jika dibandingkan nilai RMSD Linoleic acid dan obat pembanding azathioprine memiliki hasil penyimpangan yang bisa dikatakan azathioprine lebih mendekati 0 dan, semakin kecil kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein tetapi hasil perbandingan ini tidak mempengaruhi penelitian karena parameter yang digunakan pada penelitian ini RMSD yang tidak lebih dari 2 A (Putu *et al.*, 2021).

**Tabel 4.5** Hasil Binding Affinity reseptor 2HCI

<b>Ligand</b>	<b>Replikasi</b>	<b>Binding Affinity</b>
Linoleic Acid	Replikasi 1	-5.2
	Replikasi 2	-5.3
	Replikasi 3	-5.2
	<b>Rata-rata</b>	<b>-5.2</b>
Azathioprine	Replikasi 1	-4.9
	Replikasi 2	-5.2
	Replikasi 3	-4.8
	<b>Rata-rata</b>	<b>-4.9</b>

Hasil binding affinity terdapat pada tabel 4.5 analisa hasil binding affinity ini yaitu menurut literatur semakin kecil nilai binding affinity maka semakin spontan dan stabil ikatan antara ligand dan reseptor untuk membentuk ikatan yang kompleks. Hasil yang diperoleh Dari tabel diatas hasil binding affinity reseptor 2HCI pada hasil senyawa linoleic acid memperoleh nilai rata-rata -5.2 dan pada kontrol positif atau obat pembanding memperoleh nilai rata-rata -4.9 dapat di simpulkan bahwa afinitas linoleic

acid dengan reseptor semakin tinggi dari obat pembanding yaitu azathioprine (Nguyen *et al.*, 2020) .

#### **4.3 Penentuan Interaksi Ligand dan Reseptor**

Visualisasi dan analisis interaksi hasil docking yang dilakukan untuk melihat hasil penambatan antara ligan pembanding dan ligan yang diuji yang digunakan pada penelitian ini. Hasil visualisasi ini berupa interaksi residu asam amino dengan ligan. Adanya interaksi asam amino yang terlibat memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor Cathepsin G dan CXCL8 sehingga memiliki aktivitas penghambatan.

Area ikatan (binding site) merupakan area dari pengikatan protein terhadap ligan yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. *Binding site* memperlihatkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hydrogen, ikatan hidrofobik dan ikatan elektrostatik. (Putu *et al.*, 2021).

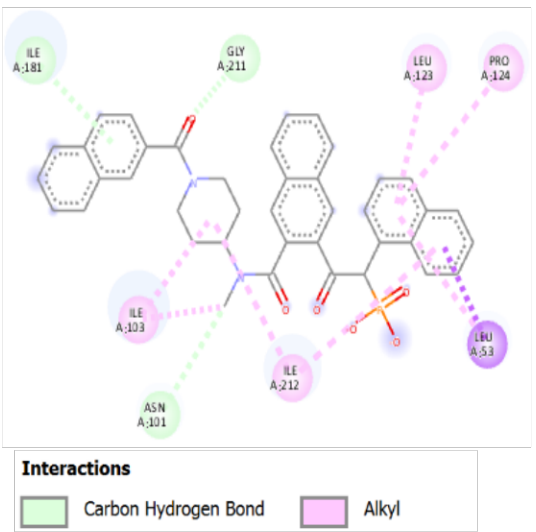
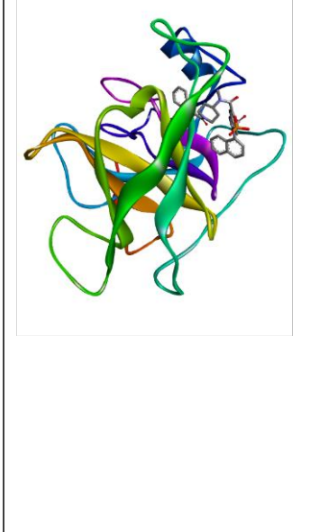
Selain interaksi melalui ikatan hydrogen, bisa dilihat pada interaksi lainnya dengan residu-residu asam amino pada tabel 4.6 dan 4.7 semakin banyak interaksi antara senyawa linoleic acid dengan residu-residu asam amino maka diprediksi interaksinya semakin baik. Dengan membandingkan kemiripan struktur senyawa uji terhadap kumpulan senyawa yang diketahui targetnya dalam satu atau lebih database maka dapat diprediksi makromolekul mana saja yang berpotensi sebagai target. Hasil dari prediksi ini selanjutnya dapat diujikan lebih lanjut dengan docking molekuler untuk melihat model interaksinya.(Setyawati *et al.*, 2024)

### 4.3.1 Interaksi Residu Asam Amino dengan Reseptor 1T32

Tabel 4.6 Interaksi asam amino reseptor 1T32

Ligand	Ikatan Hydrogen	Gambar 2D	Gambar 3D
Linoleic Acid	GLN 180 (A) (Glutamin) SER 195 (A) (Serin) ASN 101(A) (Asparagin) ASP 102(A) (Asam Aspartat)		
Azathioprine	SER 195 (A) (Serin) LYS 217 (A) (Lisin) GLY 216 (A) (Glisin)		

Hasil interaksi asam amino antara ligan dengan reseptor yang digunakan pada penelitian ini yaitu pada tabel 4.6 interaksi ini dilihat dari senyawa uji dan senyawa

Nativ Ligand	ILE 181(A) (Isoleusin) GLY 216(A) (Glisin) ASN 101(A) (Asparagin)		
-----------------	--	--	---

pembandingan obat azathioprine dengan reseptor target yang berada pada binding site. Interaksi residu pada asam amino nativ ligand yang sama memiliki kemampuan aktivitas biologi yang sama.

Hasil dari tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat kesamaan interaksi asam amino antara senyawa ini dengan ligan asli. Ligan ini membentuk beberapa ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan *native ligand* pada reseptor 1T32 memiliki 3 residu asam amino ikatan hydrogen yaitu ILE 181(A), GLY 216 (A), ASN 101(A), yang dimana 3 residu ini digunakan sebagai acuan untuk membandingkan senyawa pembandingan. Pada hasil yang diperoleh interaksi asam amino linoleic acid mendapatkan 4 residu asam amino ikatan hydrogen pada reseptor 1T32 yaitu GLN 180 (A), SER 195 (A), ASN 101 (A), ASP 102 (A). sedangkan pada obat pembandingan azathioprine mendapatkan 3 residu asam amino SER 195 (A), LYS 217 (A), GLY 216 (A). Selain ikatan hydrogen juga terdapat ikatan alkil yang turut berkontribusi terhadap interaksi ligan dengan protein CTSG, Pada tabel diatas ditunjukkan kesamaan residu asam amino non hydrogen antara ligan kristalografi dengan ligan asli hasil docking. Kesamaan residu tersebut membentuk ikatan alkil yaitu pada linoleic acid dengan nativ ligand yaitu residu ILE 212.

Hasil yang diperoleh yaitu ada ikatan konvensional hydrogen dan carbon hydrogen. Interaksi ikatan hydrogen konvensional dapat terjadi antara atom donor ikatan hydrogen (D) dan atom akseptor (A). Atom N, O, P dan S dianggap sebagai atom donor ikatan hydrogen klasik, dan atom hidrogen dianggap sebagai donor ikatan hydrogen jika

dihubungkan dengan atom tersebut. Atom dari jenis unsur N, O, P dan S juga merupakan atom akseptor ikatan hidrogen jika terdapat setidaknya satu pasangan elektron bebas. (ikatan H lemah) contoh ikatan Hydrogen konvensional. Sedangkan Interaksi ikatan karbon hidrogen merupakan ikatan hidrogen yang terjadi antara atom donor ikatan hidrogen dengan cincin yang berfungsi sebagai akseptor ikatan hidrogen (Isaev *et al.*, n.d.).

Hasil interaksi linoleic acid memiliki kesamaan residu dengan native ligand yaitu ASN 101 (A). Kemudian pada interaksi obat pembanding azathioprine dengan native ligand memiliki residu asam amino yang sama yaitu GLY 216 (A). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa dan obat pembanding memiliki kemiripan yang sama dengan native ligand dengan hasil yang sama memiliki 1 residu kemiripan, menurut literatur bahwa ikatan asam amino yang baik adalah yang memiliki residu asam amino yang banyak, dapat disimpulkan bahwa pada senyawa linoleic acid dan kontrol positif memperoleh hasil yang sama-sama baik atau bisa dikatakan aktivitas senyawa linoleic acid dan obat azathioprine sama-sama memiliki aktivitas yang baik. Hasil yang diperoleh menyatakan bahwa ikatan hydrogen yang terjadi dengan residu ASN 101 dan GLY 216 penting dalam aktivitas reaksi imun (Pratama *et al.*, 2021).

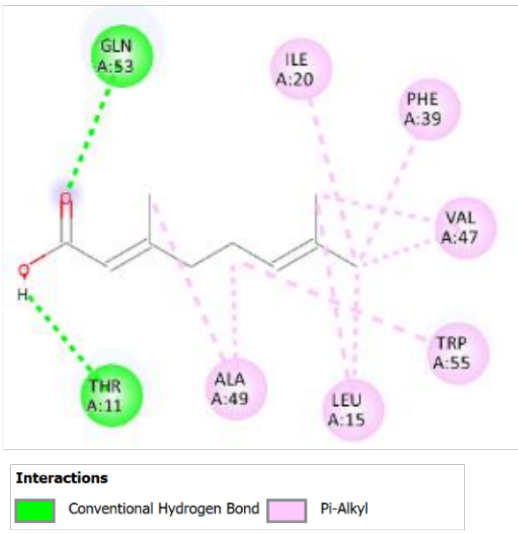
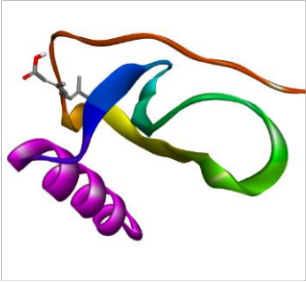
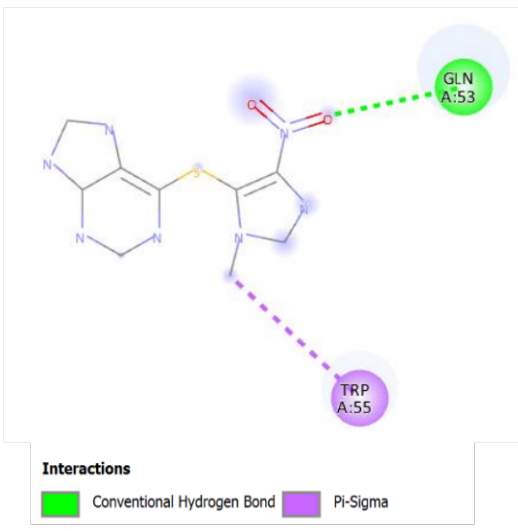
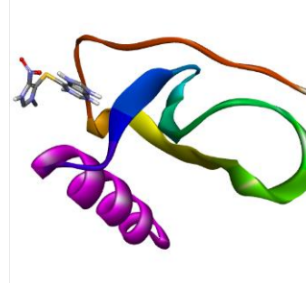
Penyakit autoimun ditandai dengan pengenalan antigen sebagai benda asing sehingga memicu respon imun berikutnya terhadap antigen itu sendiri, sehingga menghasilkan respon inflamasi yang tidak tepat. Strategi untuk mencegah atau memperlambat munculnya antigen ini mungkin mempunyai manfaat terapeutik. Mengingat bahwa Capthesin G adalah protein yang diproduksi sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi. Interaksi senyawa yang sama menunjukkan bahwa reseptor Capthesin G (CTSG) yang berperan pengatur penting reaksi imun pada peradangan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa selain membersihkan patogen, CTSG dapat mengatur reaksi imun dan respon inflamasi dengan memodifikasi kemokin, sitokin dan reseptor permukaan sel, serta mengaktifkan beberapa limfosit. Reseptor CTSG juga dapat meningkatkan permeabilitas sel endotel dan sel epitel. Beberapa literatur menunjukkan anggota CTSG memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit autoimun dan konsentrasi atau aktivitas dengan gambaran klinis penyakit (Gao *et al.*, 2018). Hasil yang

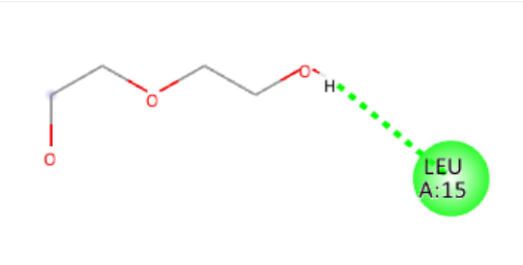
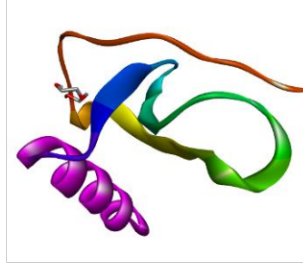


diperoleh bahwa menurut literatur bahwa CTSG sebagai anti-inflamasi digunakan pada berbagai terapi peradangan dan imunologik. Secara umum, aktivitas anti inflamasi sekaligus immunosupresan yakni dengan menurunkan leukosit pada daerah yang meradang dan mengurangi kemampuan fungsionalnya (fagositosis), dalam mekanisme ini, CTSG terbukti juga berperan sebagai immunosupresan. (Anggun Sukmawati & Aniq Barlian, n.d.)

### 4.3.2 Interaksi Residu Asam Amino dengan Reseptor 2HCI

Tabel 4.7 Interaksi asam amino reseptor 2hci

Ligand	Ikatan Hydrogen	Gambar 2D	Gambar 3D
Linoleic Acid	GLN 53 (A) (Gluatimin) THR 11 (A) (Treonin)	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	
Azathioprine	GLN 53 (A) (Glutamin)	 <p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> </ul>	

Nativ Ligand	LEU 15 (A) (Leusin)	  <p><b>Interactions</b></p> <p><span style="color: green;">■</span> Conventional Hydrogen Bond</p>	
-----------------	------------------------	--	--

Pada hasil interaksi asam amino menggunakan reseptor 2HCI bisa di lihat pada tabel 4.7 ada 3 senyawa uji yaitu native ligand sebagai acuan, senyawa yang terdapat pada sereh dan obat pembanding atau kontrol positifnya.

Hasil tabel diatas pada *native ligand* reseptor 2HCI memperoleh 1 residu asam amino yaitu LEU 15 (A). Dimana 1 residu ini digunakan pembanding pada senyawa yang digunakan pada penelitian ini. Selanjutnya pada senyawa linoleic acid mendapatkan hasil 2 residu asam amino yaitu GLN 53 (A), THR 11 (A) Kemudian pada obat pembanding azathioprine memiliki 1 interaksi asam amino yaitu GRN 53 (A). interaksi residu asam amino pada reseptor 2HCI juga terdapat ikatan non-hydrogen yaitu ikatan alkil pada senyawa linoleic acid pada residu ALA 49, LEU 15, TRP 55, VAL 47, PHE 39 dan ILE 20. Dan pada obat pembanding memiliki ikatan non-hydrogen yaitu p-sigma pada residu TRP 55.

Residu asam amino pada ligan uji tersebut tidak membentuk ikatan hidrogen yang sama dengan ligan asli melainkan ikatan non-hidrogen. Namun, pada gambar tabel 4.7 ditunjukkan ikatan alkyl berinteraksi dengan residu LEU 15. Secara ikatan hydrogen walaupun residu senyawa linoleic acid dan obat azathioprine tidak terdapat pada ligan asli tetapi residu tersebut pada binding site yang berperan dalam penghambatan protein target. Hasil interaksi asam amino senyawa linoleic acid dan obat pembanding azathioprine ini tidak memiliki kesamaan residu dengan native ligand Hal ini dikarenakan

atom hidrogen tidak memiliki elektron inti yang dapat melindungi inti atom dan ukurannya cukup kecil sehingga dapat lebih didekati oleh molekul-molekul lain dan jarak antara hidrogen dan muatan parsial negatif pasangan elektron bebas menjadi sangat dekat. (Pratama *et al.*, 2021)

SLE menyebabkan peradangan jaringan dan masalah pembuluh darah yang parah terutama menyerang organ ginjal. Pada penderita lupus sistem imun tubuh memproduksi antibodi yang melawan tubuhnya sendiri terutama pada protein nucleus, SLE juga dipicu oleh faktor lingkungan dan pada orang-orang yang memiliki kombinasi gen-gen tertentu dalam sistem imunnya. Pada penderita lupus sel B berperan sebagai sel yang memiliki antigen, berikatan dengan sel T pada CD 40. Sel T dan sel B saling mempengaruhi. Sel T menghasilkan TNF-a , interferon-y , dan interleukin-8 yang menstimulasi sel B untuk menghasilkan antibody terhadap antigen terikat. (Akhil *et al.*, 2023)

Interaksi senyawa dengan reseptor CXCL8 menunjukkan bahwa sel-sel monokuler darah perifer dari penderita autoimun melalui agonis TLR-2/TLR-4 yang akan melepaskan sitokin pro inflamasi seperti CXCL. Kelenjar saliva yang teraktivasi oleh autoantigen akan menghasilkan kemokin yang merekrut sel imun untuk membentuk terminal center pada sel B yang di dukung oleh CXCL, peningkatan dari produksi sitokin seperti IL-8 yang berfungsi sebagai sitokin pro-inflamasi. Bisa disimpulkan bahwa reseptor CXCL8 ini bekerja sebagai pro-inflamasi pada penyakit SLE Sebagai immunostimulan yang bekerja (Salim & Xavier, 2014) .

Interaksi yang tidak sama menunjukkan senyawa-senyawa tersebut berada di situs yang tidak sama pada protein CXCL8 yang berperan menghambat kerja limfosit T. Kejadian tersebut menyebabkan penurunan respon penekanan sistem imun (imunosupresif), terjadinya peningkatan respon imunitas yang tidak terkontrol, serta menurunnya limfosit T regulator (menekan kerja dari limfosit T supaya tidak berlebihan), hal tersebut menyebabkan kegagalan homeostasis sistem imunitas. Bisa disimpulkan bahwa reseptor ini berperan sebagai immunostimulan karena immunostimulan memiliki cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan bahan yang berpotensi dapat mengubah respon imun (De Vries, n.d. 2014).

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian molekular docking diketahui bahwa senyawa linoleic acid memiliki potensi sebagai immunomodulator terhadap penyakit SLE (*Systemic Lupus Erhytomatosus*) bisa dilihat berdasarkan hasil yang di peroleh pada senyawa linoleic acid mendapatkan nilai RMSD 1.547 dengan reseptor yang digunakan yaitu Cathepsin G (CTSG) dengan kode 1T32 dan pada reseptor CXCL8 dengan kode 2HCI memperoleh nilai RMSD 1.774 kedua reseptor ini dinyatakan valid karena hasil RMSD <2 Angstrom. Pada validasi docking hasil binding affinity kedua reseptor senyawa linoleic acid memperoleh afinitas paling tinggi dibandingkan obat pembanding azathioprine.

Berdasarkan uji interaksi asam amino memperoleh hasil kemiripan senyawa dan ligan uji pada native ligan yang digunakan. Pada reseptor CTSG dan native ligand memiliki kesamaan residu yaitu ASN 101 (A) dan azathioprine memiliki 1 kesamaan residu GLY 216 (A) berdasarkan hasil yang diperoleh CTSG bekerja pada Immunosupresan sedangkan pada reseptor CXCL8 tidak memiliki kemiripan residu asam amino, Interaksi yang tidak sama menunjukkan senyawa-senyawa tersebut berada di situs yang tidak sama pada protein CXCL8 reseptor ini berperan sebagai imunostimulan karena imunostimulan memiliki cara memperbaiki fungsi sistem imun.

#### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya direkomendasikan untuk menguji Reseptor CXCL8 dengan kode yang lain karena hasil tidak memiliki kesamaan residu dengan native ligand. Dan disarankan untuk menguji dengan metode lain seperti in vivo atau in vitro.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akhil, A., Bansal, R., Anupam, K., Tandon, A., & Bhatnagar, A. (2023). Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis. In *Rheumatology International* (Vol. 43, Issue 8, pp. 1381–1393). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05346-x>
- Anggun Sukmawati, P., & Aniq Barlian, A. (n.d.). *Gambaran penggunaan obat golongan kortikosteroid dan nsaid sebagai antiinflamasi di apotek ahza farma brebes periode maret-mei 2018*.
- Asyafra Nabila, A., Febriani, R., Eka, L., Anggaranti, I., & Broto Santoso, dan. (2016). *Inhibitor glikogen fosforilase (3cem) menggunakan vina dan autodock*. [www.dekois.com](http://www.dekois.com),
- Bakti, T., & Husada, T. (2015). Molecular docking empat turunan isonicotinohydrazide pada mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) Ruswanto. In *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* (Vol. 13). [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org).
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197. <https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>
- Baroroh, S.Si., M.Biotek., U., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>
- Devi Ratna. (2022) *skripsi uji penghambatan senyawa aktif mikroalga hijau (tetrasselmis chuii) sebagai antidiabetes secara in silico* program studi s1 farmasi stikes bhakti husada mulia madiun (n.d.).
- De Vries, J. E. (n.d.). (2014) *Trends in Molecular Medicine Immunosuppressive and Anti-inflammatory Properties of Interleukin 10*.
- Ernis, G., Notriawan, D., Fitriani, D., Yunita, E., & Cantika, I. (2021). Uji In Vitro Aktivitas Imunomodulator Minyak Atsiri Serai Dapur (*Cymbopogon citratus*)

- terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit. *BIOEDUSAINS: Jurnal Pendidikan Biologi Dan Sains*, 4(2), 129–135. <https://doi.org/10.31539/bioedusains.v4i2.2524>
- Fanny Tanzilia, M., Agustina Tambunan, B., & Nyoman Surya Suameitria Dewi, D. (n.d.). *tinjauan pustaka: patogenesis dan diagnosis sistemik lupus eritematosus* (Vol. 11, Issue 2).
- Farid Yoga Pratama, M., Rosyad Abidi, S., Arum Firdaus, K., Fitri Aulia, A., & Broto Santoso, dan. (2016a). *kajian docking molekular pada binding site pocket dari flavopiridol dalam menghambat glikogen fosforilase menggunakan pyr-x-autodock-vina*. [www.dekois.com](http://www.dekois.com),
- Farid Yoga Pratama, M., Rosyad Abidi, S., Arum Firdaus, K., Fitri Aulia, A., & Broto Santoso, dan. (2016b). *kajian docking molekular pada binding site pocket dari flavopiridol dalam menghambat glikogen fosforilase menggunakan pyr-x-autodock-vina*. [www.dekois.com](http://www.dekois.com),
- Gao, S., Zhu, H., Zuo, X., & Luo, H. (2018a). Cathepsin g and its role in inflammation and autoimmune diseases. In *Archives of Rheumatology* (Vol. 33, Issue 4, pp. 748–749). Turkish League Against Rheumatism (TLAR). <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6595>
- Gao, S., Zhu, H., Zuo, X., & Luo, H. (2018b). Cathepsin g and its role in inflammation and autoimmune diseases. In *Archives of Rheumatology* (Vol. 33, Issue 4, pp. 748–749). Turkish League Against Rheumatism (TLAR). <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6595>
- Guterres, H., & Im, W. (2020). Improving Protein-Ligand Docking Results with High-Throughput Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(4), 2189–2198. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00057>
- Hafid, M., & Syachriyani, S. (2022). Pengaruh Pemberian Sirup Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*) Sebagai Imunostimulan Terhadap Covid-19. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 8(2), 205–216. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v8i2.226>

- Herrada, A. A., Escobedo, N., Iruretagoyena, M., Valenzuela, R. A., Burgos, P. I., Cuitino, L., & Llanos, C. (2019a). Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00772>
- Herrada, A. A., Escobedo, N., Iruretagoyena, M., Valenzuela, R. A., Burgos, P. I., Cuitino, L., & Llanos, C. (2019b). Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00772>
- Hidayat, S., & Alvian Syahputa, A. (n.d.). *Sistem imun tubuh pada manusia* (Vol. 2, Issue 03).
- Isaev, A., Zelinsky, N. D., & Isaev, A. N. (n.d.). *Conventional and nonconventional hydrogen bonds. What is the difference?* <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10134.27206>
- Jandacek, R. J. (2017). Linoleic acid: A nutritional quandary. In *Healthcare (Switzerland)* (Vol. 5, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/healthcare5020025>
- Kastritis, P. L., & Bonvin, A. M. J. J. (2014). On the binding affinity of macromolecular interactions: Daring to ask why proteins interact. In *Journal of the Royal Society Interface* (Vol. 10, Issue 79). Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0835>
- Lee, Y. H. (2020). Role of linoleic acid in autoimmune disorders: a Mendelian randomisation study. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 79, Issue 3). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214810>
- Naqvi, A. A. T., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, Md. I. (2019). Advancements in Docking and Molecular Dynamics Simulations Towards Ligand-receptor Interactions and Structure-function Relationships. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(20), 1755–1768. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181025114157>
- Nava Lauson, C. B., Tiberti, S., Corsetto, P. A., Conte, F., Tyagi, P., Machwirth, M., Ebert, S., Loffreda, A., Scheller, L., Sheta, D., Mokhtari, Z., Peters, T., Raman, A. T., Greco,

- F., Rizzo, A. M., Beilhack, A., Signore, G., Tumino, N., Vacca, P., ... Manzo, T. (2023). Linoleic acid potentiates CD8<sup>+</sup> T cell metabolic fitness and antitumor immunity. *Cell Metabolism*, 35(4), 633-650.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.013>
- Nguyen, N. T., Nguyen, T. H., Pham, T. N. H., Huy, N. T., Bay, M. Van, Pham, M. Q., Nam, P. C., Vu, V. V., & Ngo, S. T. (2020). Autodock Vina Adopts More Accurate Binding Poses but Autodock4 Forms Better Binding Affinity. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(1), 204–211. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00778>
- Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (n.d.). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (Zingiber Officinale) dan (Cymbopogon citratus) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar $\gamma$ . In *Jurnal Farmasi Higea* (Vol. 14, Issue 1). <http://tox.charite.de>
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 8, p. 1DUMMY). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>
- Perdana, P. R. (2022a). review: aktivitas imunomodulator ekstrak HERBA MENIRAN (Phyllanthus niruri L.). *Jurnal Farmagazine*, 9(1), 50. <https://doi.org/10.47653/farm.v9i1.545>
- Perdana, P. R. (2022b). review: aktivitas imunomodulator ekstrak herba meniran (Phyllanthus niruri L.). *Jurnal Farmagazine*, 9(1), 50. <https://doi.org/10.47653/farm.v9i1.545>
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 233. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>
- Pratama, A. A., Rifai, Y., & Marzuki, A. (2017). DOCKING MOLEKULER SENYAWA 5,5'-DIBROMOMETILSESAMIN. *Original Article MFF*, 21(3), 67–69. <https://doi.org/10.20956/mff.v>



- Putra, B., Azizah, R. N., & Nopriyanti, E. M. (2020). Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Herba Krokot (*Portulaca oleracea* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan dengan Parameter Delayed Type Hypersensitivity (DTH). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 20–25. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14106>
- Putri, R. N., & Setiawan, D. (n.d.). *Putri, Prediksi Penyakit Systemic Lupus Erythematosus Menggunakan Algoritma Genetika Prediksi Penyakit Systemic Lupus Erythematosus Menggunakan Algoritma Genetika*. <https://doi.org/10.31849/digitalzone.v12i1.5973ICCS>
- Putu, I., Gunawan, W., Santoso, P., Ayu, D., Pramitha, I., Agus Adrianta, K., & Farmasi, F. (2021a). Halaman 1-8 <http://dx.doi.org/xxxxxxx> uji aktivitas antiinflamasi serta toksisitas senyawa peristrophine terhadap reseptor prostaglandin sintase 2 (ptgs2) secara in silico in silico testing of antiinflammatory activity and toxicity of peristrophine compounds on prostaglandin synthesis 2 (ptgs2). in *Integrasi Obat Tradisional* • (Vol. 1, Issue 1). <https://usadha.unmas.ac.id>
- Putu, I., Gunawan, W., Santoso, P., Ayu, D., Pramitha, I., Agus Adrianta, K., & Farmasi, F. (2021b). Halaman 1-8 <http://dx.doi.org/xxxxxxx> uji aktivitas antiinflamasi serta toksisitas senyawa peristrophine terhadap reseptor prostaglandin sintase 2 (ptgs2) secara in silico in silico testing of antiinflammatory activity and toxicity of peristrophine compounds on prostaglandin synthesis 2 (ptgs2). In *Integrasi Obat Tradisional* • (Vol. 1, Issue 1). <https://usadha.unmas.ac.id>
- Raisan, A., Pulungan, R., & Ramadhani, S. (n.d.). *Pemurnian dan Molecular Docking Senyawa Aktif 4-Dimethylallyl-L-Abrine dengan Protease SARS-CoV-2 Omicron Varian 7k0e Menggunakan PyMOL dan PyRx* | 2. <http://www.phytochem>
- Reymond Arief N Noena1, 5. inventarisasi tanaman dan ramuan tradisional etnis sulawesi selatan sebagai imunomodulator (2021) Vol 5, No.2, Juli 2021, Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar <http://journal.yamasi.ac.id>
- Ratna Pertiwi, K., & Atun, S. (2022). Potential Indonesian Herbs to Develop a Mix Herbal Immunomodulator Supplement: A Hermeneutic Systematic Review *Drosophila*

melanogaster as organism model of epigenetics in metabolic diseases View project  
Etosis, novel aspects in atherothrombosis View project Potential Indonesian Herbs to  
Develop a Mix Herbal Immunomodulator Supplement: A Hermeneutic Systematic  
Review. *Ashdin Publishing Journal of Drug and Alcohol Research*, 11.  
<https://doi.org/10.4303/jdar/236158>

Ren, P., Lu, L., Cai, S., Chen, J., Lin, W., & Han, F. (2021). Alternative Splicing: A New Cause and Potential Therapeutic Target in Autoimmune Disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713540>

Rita Evalina (2022) *Kelainan darah pada Systemic Lupus Erythematosus RITA EVALINA*. (n.d.).

Russo, R. C., Garcia, C. C., Teixeira, M. M., & Amaral, F. A. (2014). The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 10, Issue 5, pp. 593–619). Expert Reviews Ltd.  
<https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.894886>

Salim, P. H., & Xavier, R. M. (2014). Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/NFκB) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases. In *Revista Brasileira de Reumatologia* (Vol. 54, Issue 4, pp. 301–310). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.10.006>

Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (orthosiphon stamineus b.) pada reseptor  $\alpha$ -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54.  
<https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>

Septa, A., Agus, R., Rahayu, S., Purnaningtyas, D., Dewi, W., Tirta, R., Ino, S. N., Lisna, I., Heri, G., & Cahyanto, N. (n.d.). *Kimia medisinal pt global eksekutif teknologi*. [www.globaleksekutifteknologi.co.id](http://www.globaleksekutifteknologi.co.id)

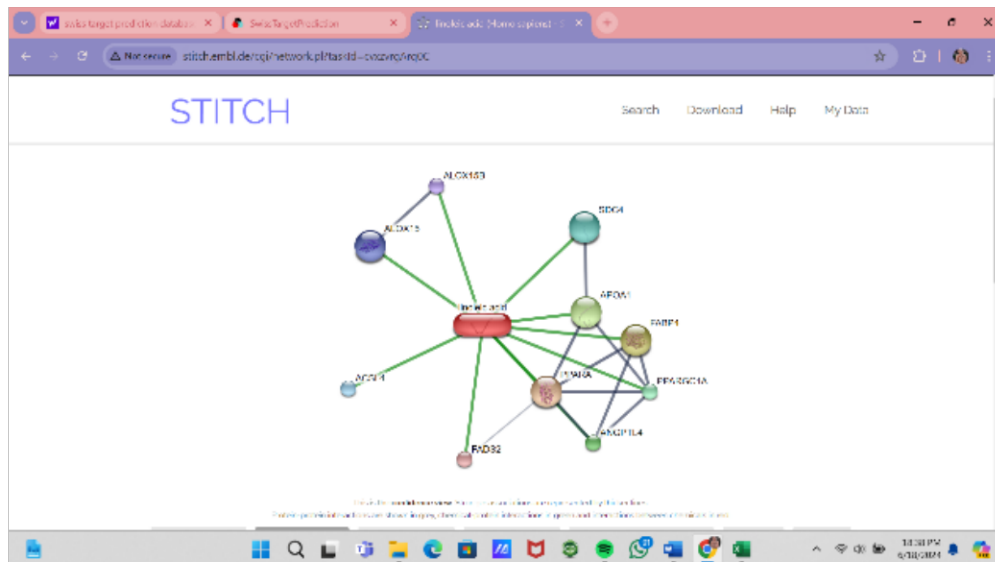
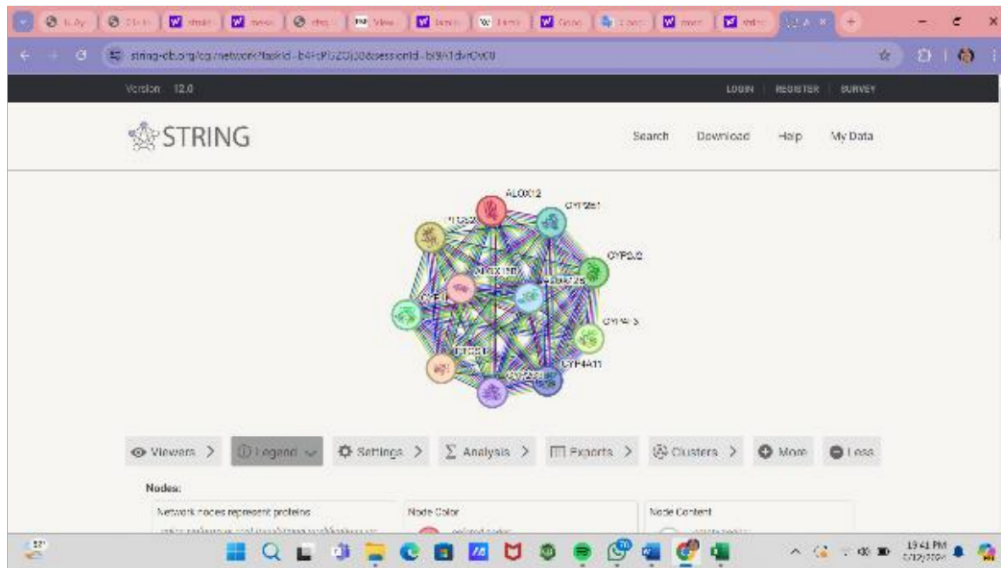
Setyawati, H., Yunita, O., & Syahrani, A. (2024). Molecular docking of gingerol and shogaol for immunomodulatory effect in lupus disease. *Pharmacy Education*, 24(3), 141–146. <https://doi.org/10.46542/pe.2024.243.141146>

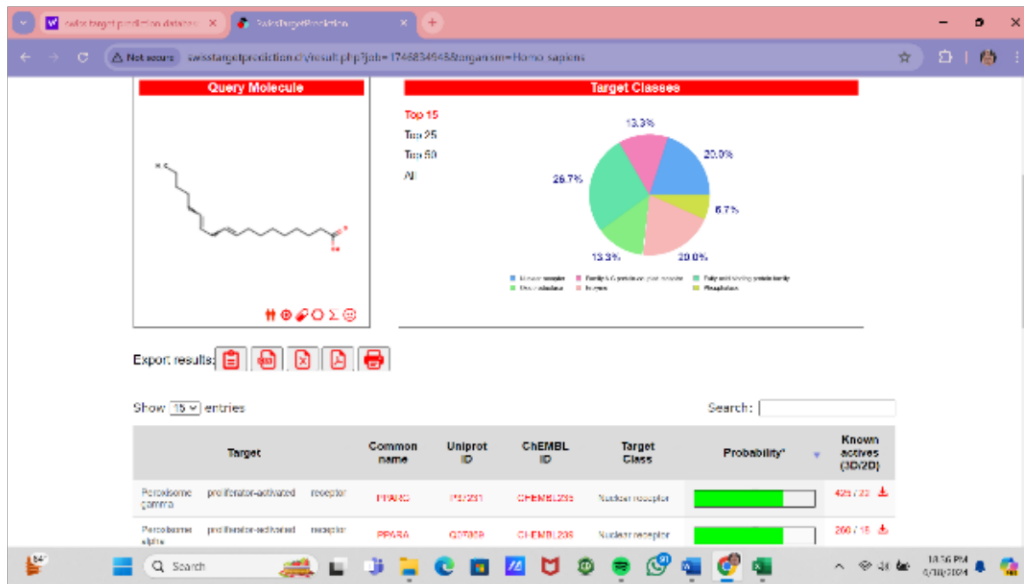
Suparman, E. (2021). Lupus Eritematosus Sistemik (LES) pada Kehamilan. *E-CliniC*, 9(2), 497. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.35375>

Susanti, R., Biologi, J., & Negeri Semarang Jl Raya Sekaran, U. (n.d.). *studi in silico potensi senyawa bioaktif gambili (dioscorea esculenta) sebagai ligan pada reseptor g6pd dan ptpn1*. <http://www.swisstargetprediction.ch/>.

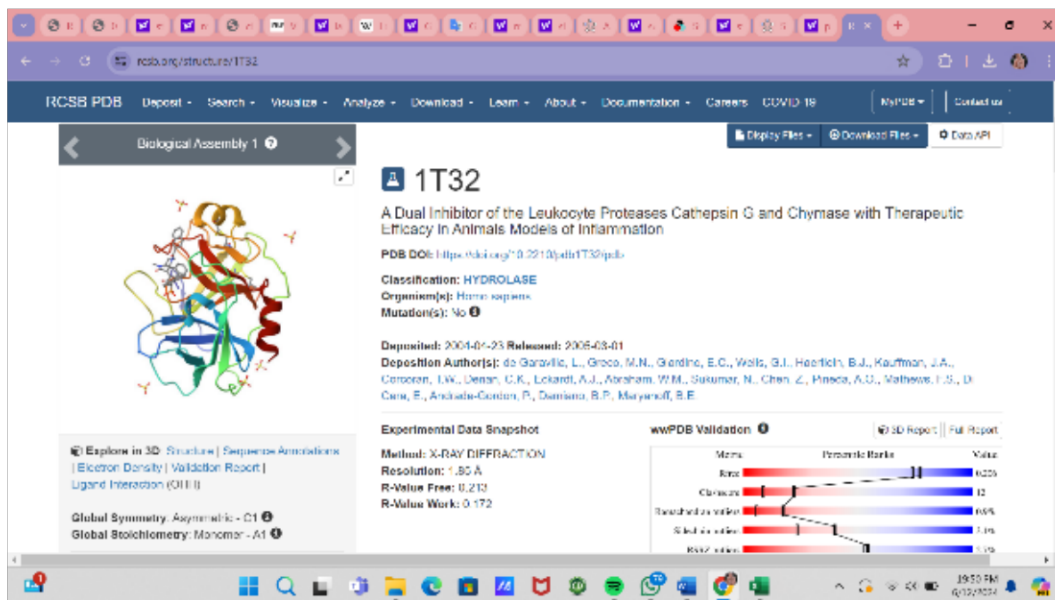
# LAMPIRAN

## 1. Lampiran mencari protein





## 2. Menentukan reseptor target



RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn About Documentation Careers COVID-19 MyPDB Contact Us

Biological Assembly 1



## 2HCI

Structure of Human Mip-3a Chemokine

PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb2HCI/pdb>

Classification: IMMUNE SYSTEM

Organism(s): Homo sapiens

Mutation(s): No

Deposited: 2008-08-18 Released: 2008-07-04

Deposition Author(s): Molk, Z.A., Teek, B.F.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 1.81 Å

R-Value Free: 0.265

R-Value Work: 0.205

R-Value Observed: 0.269

wwPDB Validation

3D Report Full Report

Metric	Percentile Rank	Value
R-Value	0.265	0.265
Clashscore	1.5	1.5
Ramachandran outliers	0.0%	0.0%
Rotamer outliers	0.0%	0.0%
Bond lengths	0.0%	0.0%

Global Symmetry: Cyclic - C2 (Explore in 3D)

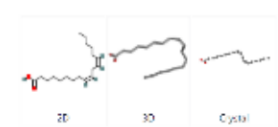
Explore in 3D: Structure Sequence Annotations  
 [ Electron Density [ Validation Report ]  
 Ligand Interaction (PEP)]

PubChem Linoleic Acid (Compound)


## Linoleic Acid

PubChem CID: 5780450

Structure



Chemical Safety



Hemlock

Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet

Molecular Formula:  $C_{18}H_{32}O_2$

Synonyms: linoleic acid, 6Z-9Z-18:2, linoleic acid

Go Download

CONTENTS

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

PubChem Azathioprine (Compound)

## Azathioprine

PubChem CID: 2265

Structure: 2D, 3D, Crystal

Chemical Safety:
 

- Flammable
- Health Hazard

 Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS) Datasheet

Molecular Formula:  $C_4H_4N_2O_2S$

Synonyms: azathioprine, 446-86-6, Imuran

CONTENTS:
 

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

#### 4. Preparasi sampel

PyMOL

File Edit Build Movie Display Setting Scene Mouse Wizard Plugin Help

```

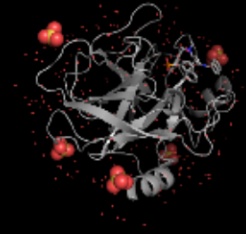
COMPND 2 MOLECULE: CATHEPSIN B;
COMPND 3 CHAIN: A;
COMPND 4 SYNONYM: CS;
COMPND 5 EC: 3.4.21.20;
COMPND 6 ENSTINFERED: YES;
ObjectMolecule: Read secondary structure assignments.
ObjectMolecule: Read crystal symmetry information.
Cnload: "" loaded as "1t32".
  
```

PyMOL>

```

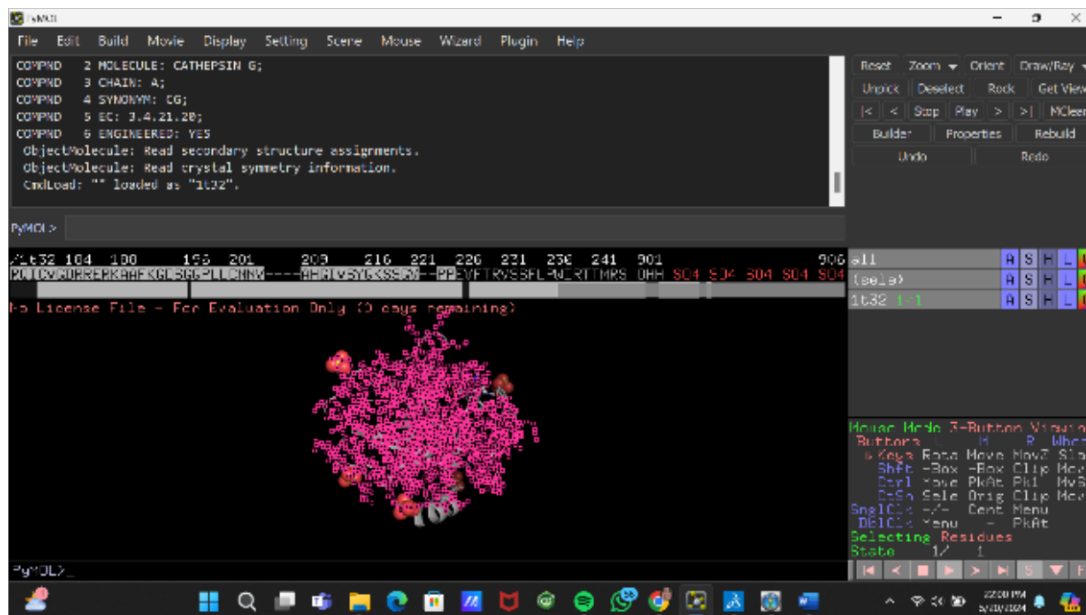
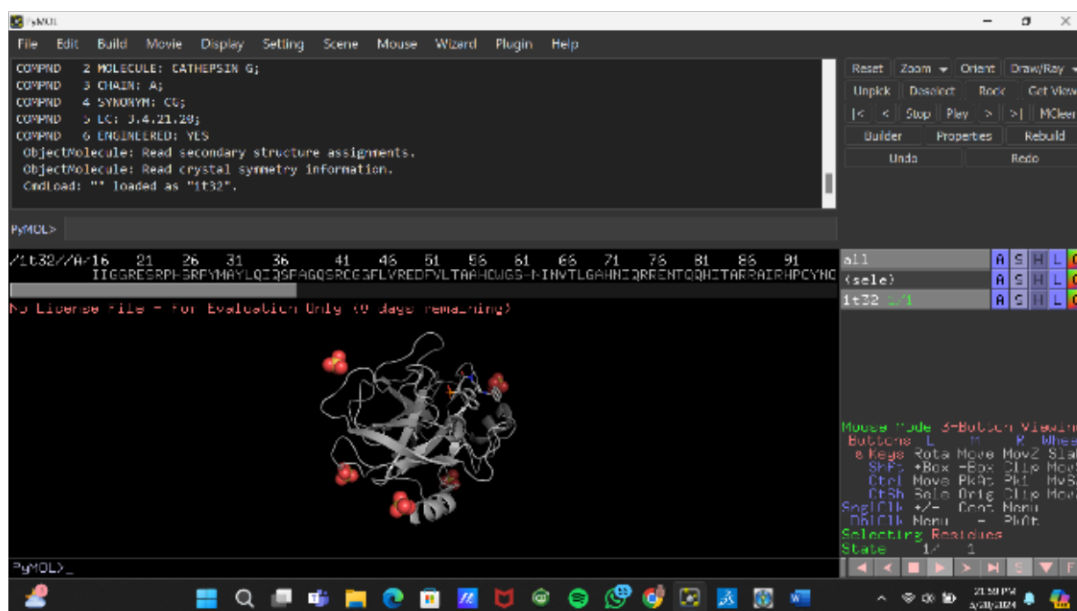
~/CS2/~/R/16 2b 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81 86 91
TTCCRESRPHSPRYMAYLQISPAQDSRCCDFVREDFVLTAAHONGS-NINVTLCANHTORRE-ITCQHTAERATRHPDYNQ
  
```

License File - For Evaluation Only (0 days remaining)

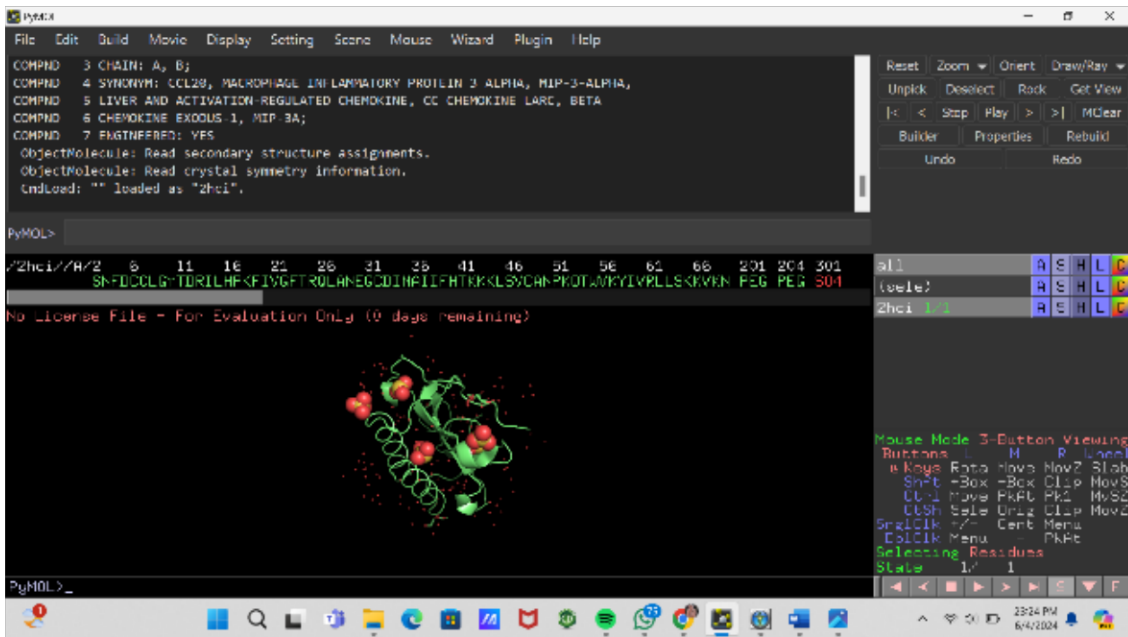
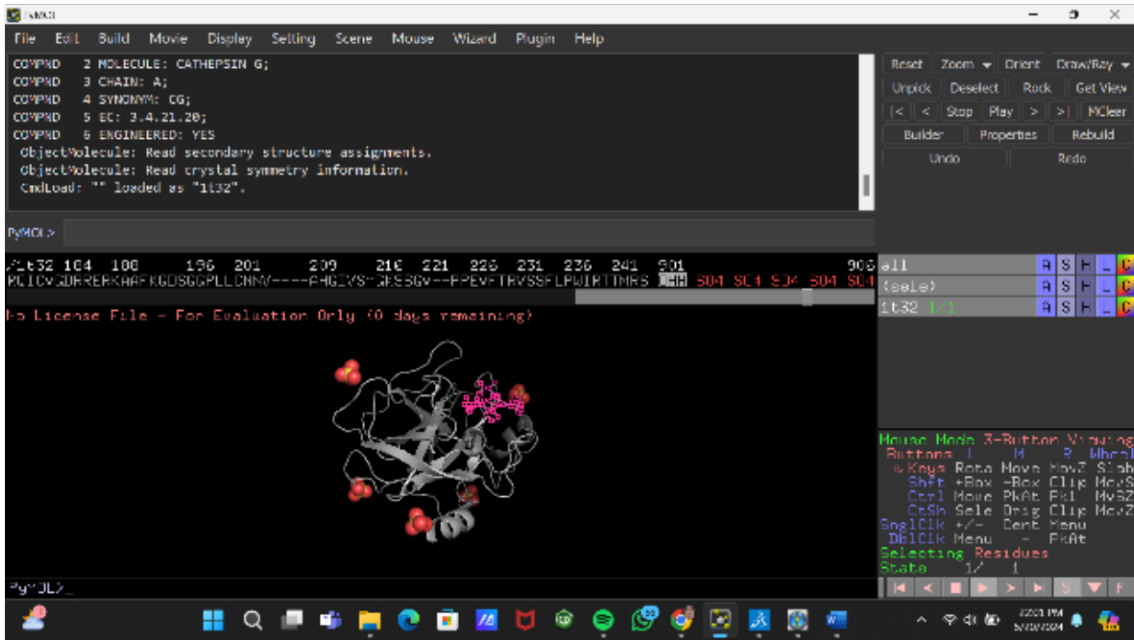


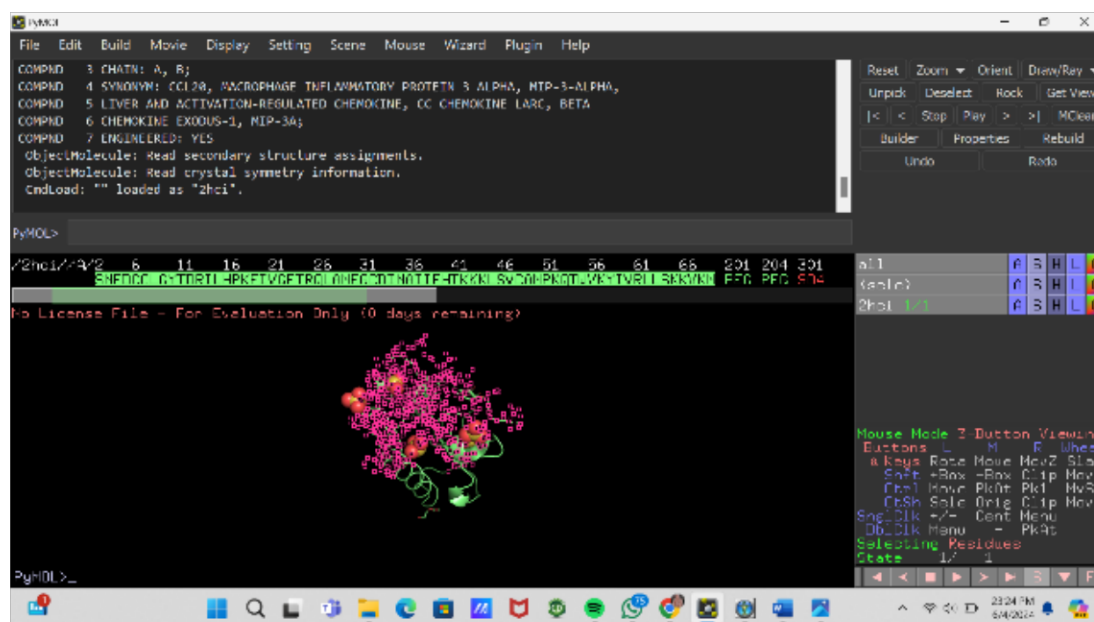
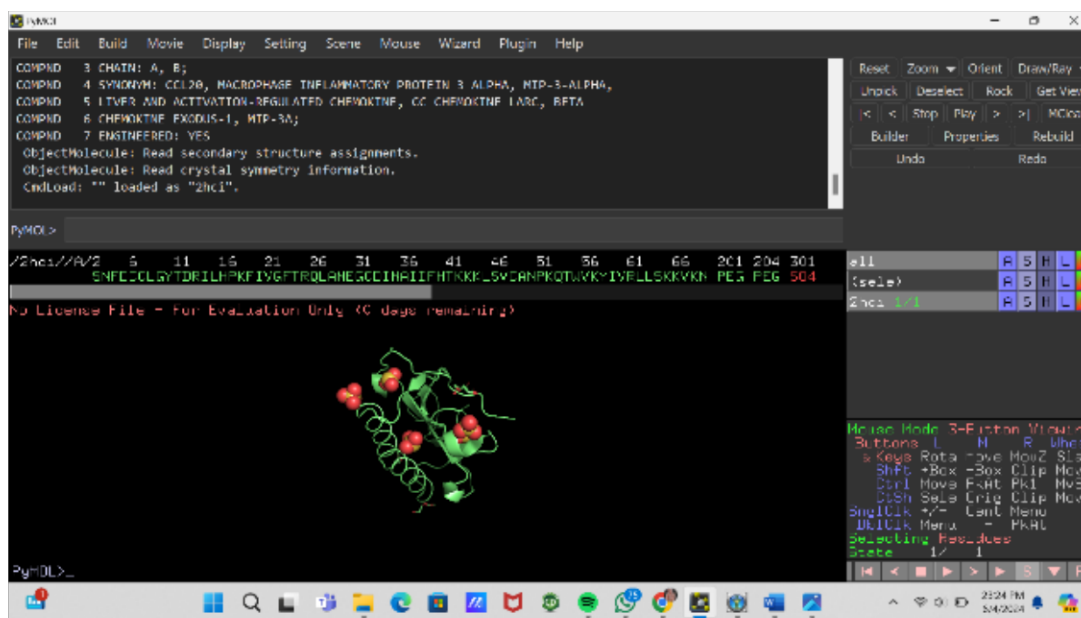
PyMOL>

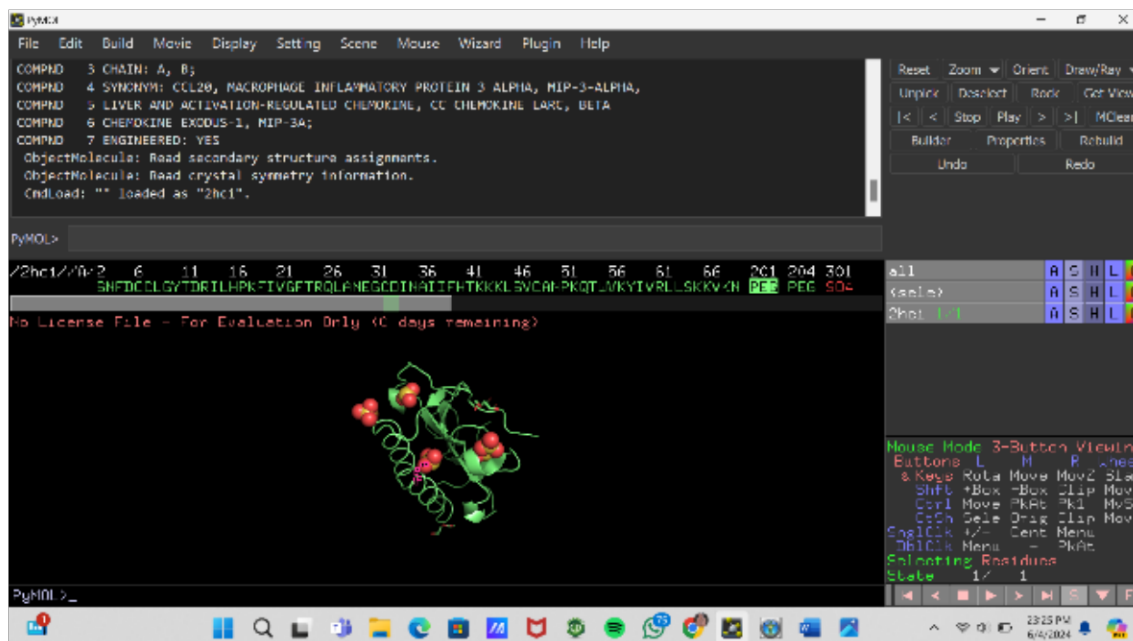
Mouse Mode 3-Button Viewing  
 Buttons L M R Object  
 & Rego Rotate Move Move2 Scale  
 Shift +Box =Box Clip Move3  
 Ctrl Move FkRot Fk1 Move2  
 Ctrl2 Sel Orig Clip Move2  
 Shz1Clk +/- Cent Menu  
 Shz1Clk Menu - FkRot  
 Selecting Residues  
 Space 1/ 1



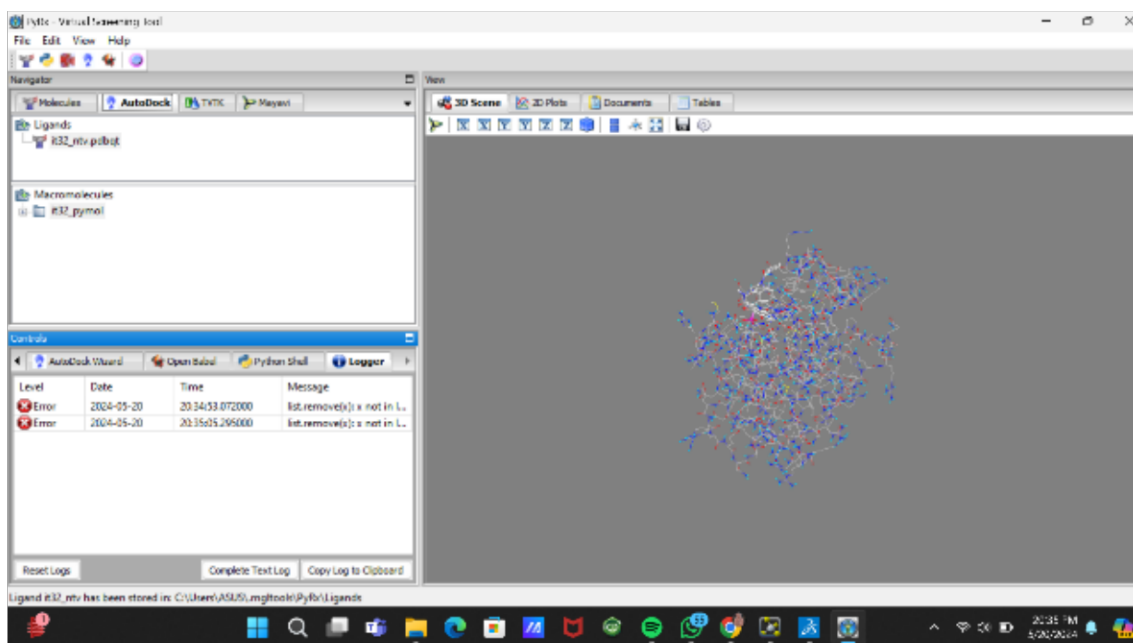


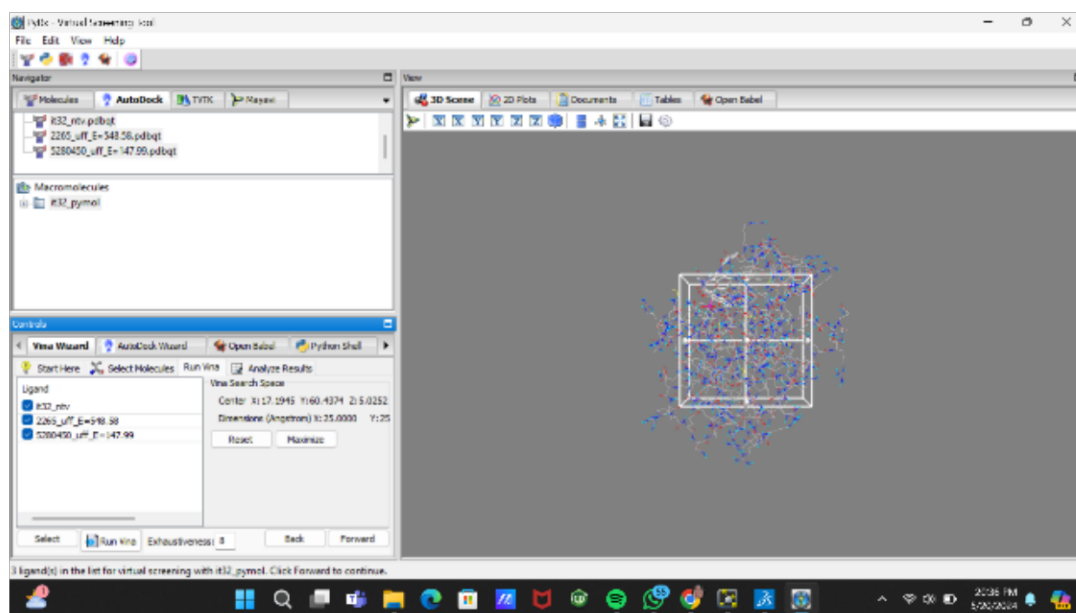
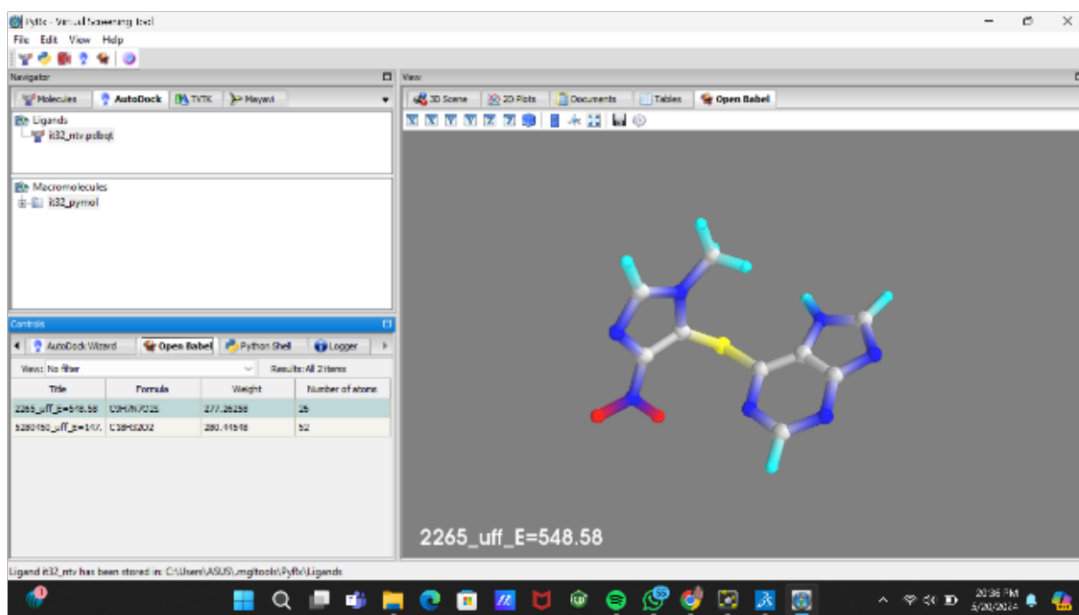


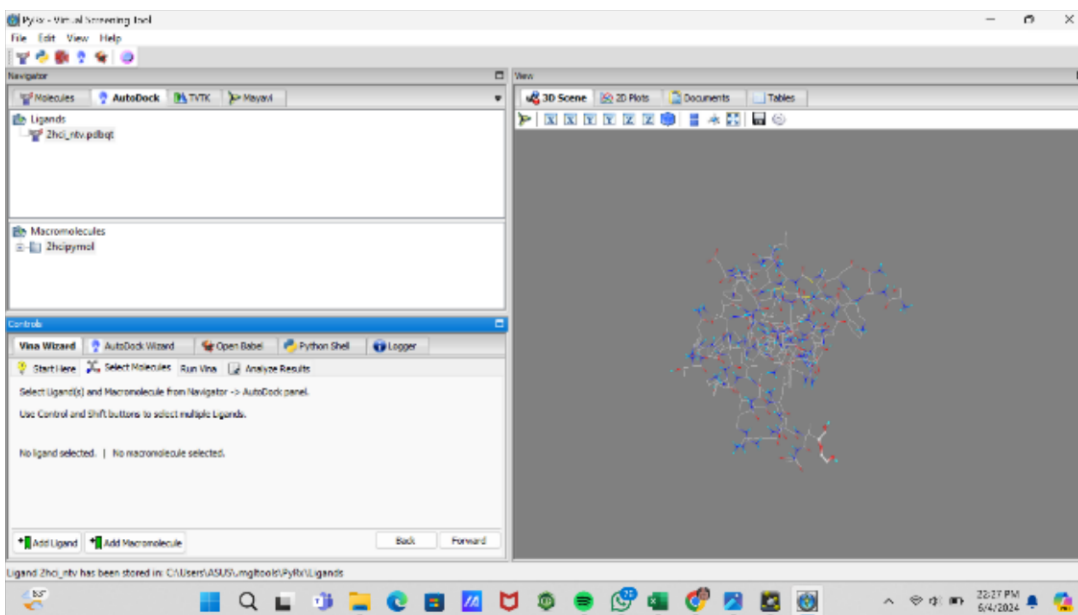
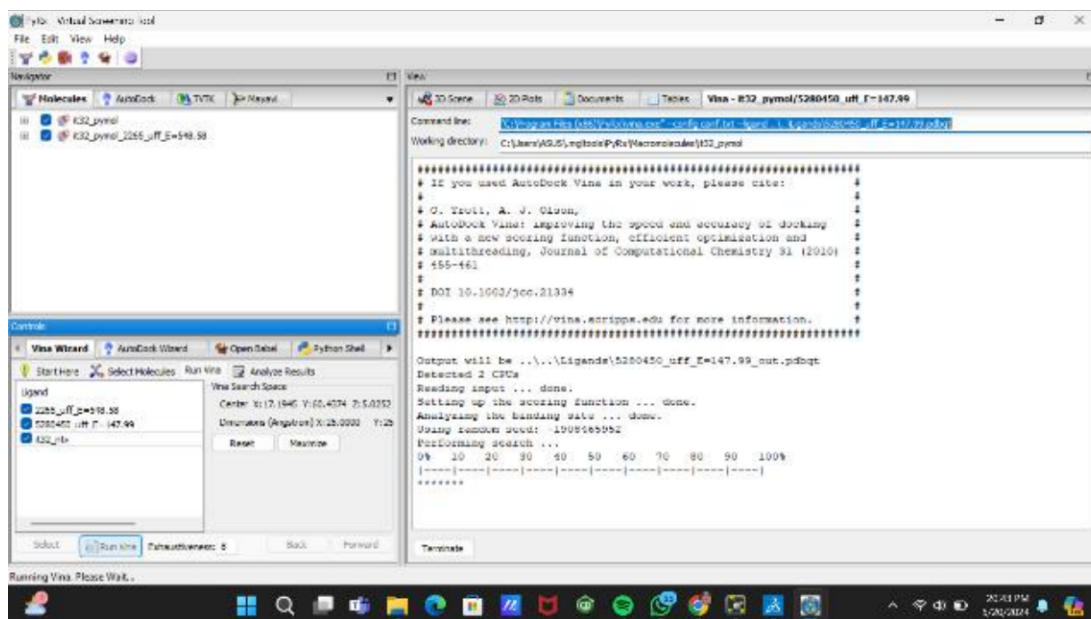


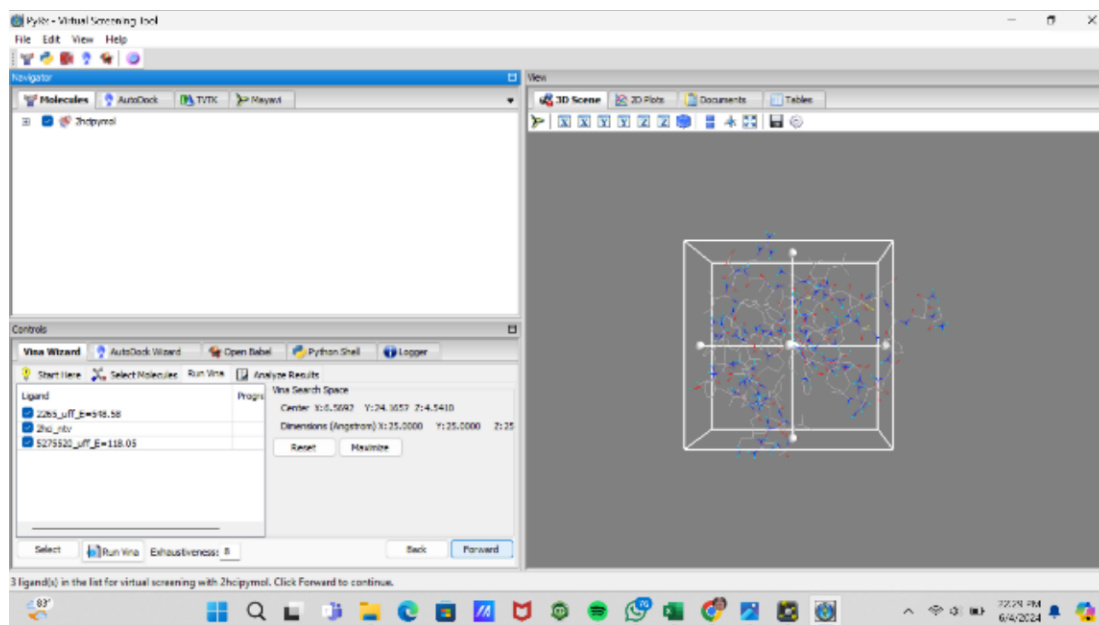
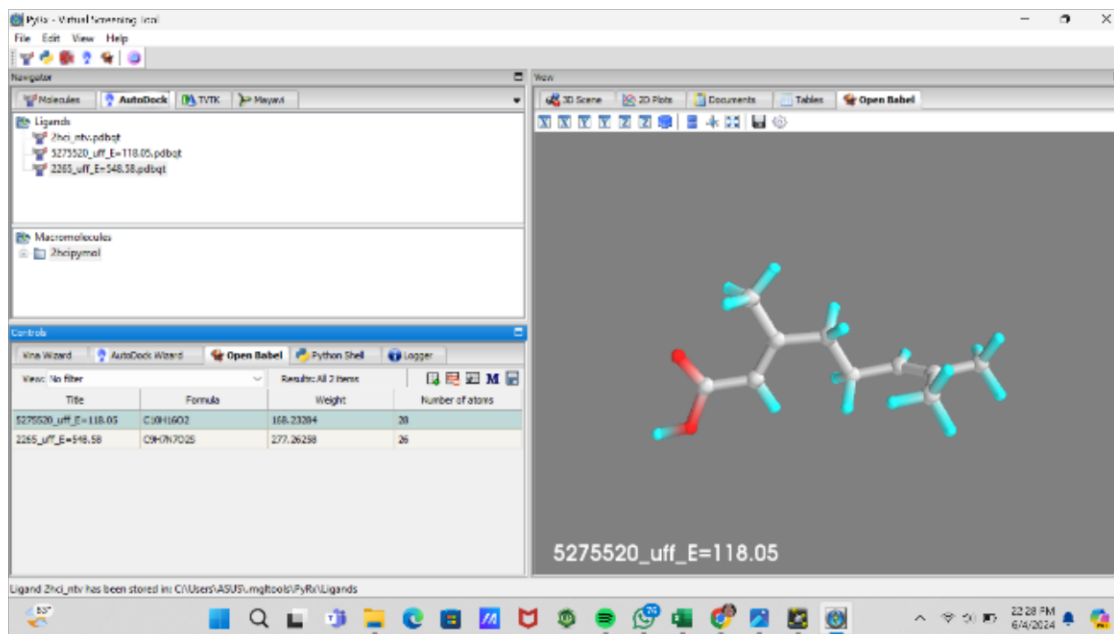


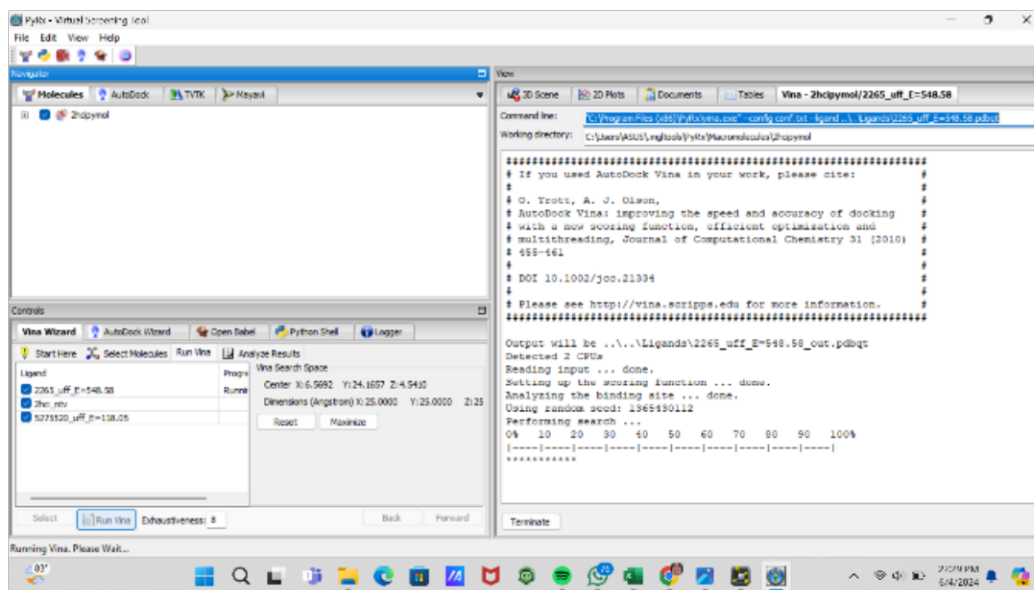
#### 4. Molecular docking











5. Hasil docking reseptor 1T32 replikasi 1x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-7.4	0	0
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.3	2.609	1.433
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	2.428	1.887
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	4.9	2.921
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	3.023	1.814
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	2.938	1.955
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.1	15.426	13.93
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-5.9	5.119	3.146
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-5.8	17.015	15.397
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.9	0	0
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.7	4.434	2.35
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.6	4.393	2.855
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.6	5.146	2.748
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	4.322	1.892
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.3	2.323	1.603
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.3	7.867	3.279
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.3	4.435	1.944
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.2	7.53	3.188
it32_pymol_it32_ntv	-4.3	0	0
it32_pymol_it32_ntv	-5.5	3.709	1.854

6. Nilai Rmsd reseptor 1T32 reolikasi 2x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-7.4	0	0
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.4	2.566	1.381
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.3	15.614	13.97
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.3	10.761	9.23
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	2.658	1.964
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	3.249	1.939
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	4.922	2.929
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	15.323	14.054
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	15.151	13.75
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-7	0	0
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.8	4.182	1.577
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.6	4.948	2.109
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.4	4.784	2.14
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.4	7.458	3.35
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.4	7.262	3.289
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.3	5.798	3.089
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.2	5.39	2.689
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6	4.033	2.38
it32_pymol_it32_ntv	-7.4	0	0
it32_pymol_it32_ntv	-7.2	2.908	2.026
it32_pymol_it32_ntv	-6.8	3.084	1.977
it32_pymol_it32_ntv	-6.2	18.758	14.031
it32_pymol_it32_ntv	-4.9	10.638	2.651
it32_pymol_it32_ntv	-4.8	10.578	2.379



7. Nilai Rmsd reseptor 1T32 replikasi 3x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-7.4	0	0
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.4	12.068	10.179
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.4	2.572	1.381
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	3.234	1.933
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.2	4.889	2.91
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.1	15.522	13.979
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.1	14.729	13.339
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.1	15.15	13.765
it32_pymol_2265_uff_E=548.58	-6.1	15.338	13.821
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.9	0	0
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.8	7.493	3.39
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.8	4.209	1.775
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.6	4.349	1.747
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	3.744	2.216
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	4.164	1.763
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	3.734	1.463
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	7.36	3.549
it32_pymol_5280450_uff_E=147.99	-6.5	4.461	2.832
it32_pymol_it32_ntv	-6.9	0	0
it32_pymol_it32_ntv	-5.2	21.295	16.672
it32_pymol_it32_ntv	-5	10.397	3.294

8. Nilai Rmsd reseptor 2HCI replikasi 1x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-5.3	0	0
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.9	2.086	0.528
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.9	2.533	1.949
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.7	13.87	11.689
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.7	15.055	13.579
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	20.72	20.032
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	13.869	11.962
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	13.008	11.522
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	15.451	13.635
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	0	0
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	3.987	2.178
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	2.198	2.073
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	2.998	0.816
2hcupymol_2hci_ntv	-3.2	18.636	17.827
2hcupymol_2hci_ntv	-3.2	17.987	17.083
2hcupymol_2hci_ntv	-3.1	17.605	16.6
2hcupymol_2hci_ntv	-3.1	3.783	1.537
2hcupymol_2hci_ntv	-2.9	18.142	17.151
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.3	0	0
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.2	2.294	1.839
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.2	16.63	15.854
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.1	5.634	3.582
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5	12.747	11.965
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.7	12.992	12.168
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.6	17.783	16.903
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.6	12.662	11.046
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.5	12.675	10.085

9. Nilai Rmsd reseptor 2HCI replikasi 2x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-5.3	0	0
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-5.2	2.685	1.915
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.8	2.197	0.542
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.7	3.17	1.945
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.7	15.039	13.547
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.6	4.66	1.451
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.6	3.944	2.39
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	13.531	11.735
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	20.72	20.03
2hcupymol_2hci_ntv	-3.7	0	0
2hcupymol_2hci_ntv	-3.7	4.554	0.345
2hcupymol_2hci_ntv	-3.6	2.127	2.048
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	17.508	16.367
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	4.41	1.567
2hcupymol_2hci_ntv	-3.3	17.151	16.361
2hcupymol_2hci_ntv	-3.3	18.744	17.948
2hcupymol_2hci_ntv	-3.2	2.031	2.031
2hcupymol_2hci_ntv	-3.1	17.902	17.563
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.5	0	0
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.3	2.398	1.735
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.2	5.721	3.626
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.1	13.047	12.061
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.1	5.578	3.517
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.8	18.016	17.354
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.7	12.333	10.843
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.5	13.221	12.193
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.5	16.904	15.724

10. Nilai rmsd reseptor 2HCI replikasi 3x

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
2hcupymol_2hci_ntv	-3.7	0	0
2hcupymol_2hci_ntv	-3.6	3.965	1.903
2hcupymol_2hci_ntv	-3.6	4.471	0.654
2hcupymol_2hci_ntv	-3.5	18.18	17.074
2hcupymol_2hci_ntv	-3.5	17.94	17.194
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	17.244	16.372
2hcupymol_2hci_ntv	-3.4	17.533	16.355
2hcupymol_2hci_ntv	-3.3	17.255	16.39
2hcupymol_2hci_ntv	-3.3	4.172	2.061
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.3	0	0
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.3	5.619	3.677
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.2	2.046	1.748
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-5.1	13.779	12.896
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.7	12.592	11.025
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.6	14.254	13.234
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.6	2.51	1.929
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.6	14.273	13.29
2hcupymol_5275520_uff_E=118.05	-4.5	14.343	12.969
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.8	0	0
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.8	5.056	1.408
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.7	21.517	19.906
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.6	2.787	1.947
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.6	15.356	12.65
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	15.604	13.591
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	13.722	11.466
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	12.412	10.698
2hcupymol_2265_uff_E=548.58	-4.5	5.055	2.443

## 11. Interaksi asam amino

