

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Malaria

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (protozoa) dari genus *Plasmodium* sp, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp dan mengalami pembiakan aseksual di jaringan hati dan di eritrosit. Malaria berasal dari bahasa Italy Mal = kotor, sedangkan Aria = udara "udara yang kotor" karena dahulu banyak terdapat di daerah rawa-rawa yang mengeluarkan bau busuk (Sutanto Inge, 2008). Nyamuk yang menggigit manusia mengeluarkan parasite *Plasmodium* pada sel darah merah dan kemudian terjadi infeksi malaria. Hal ini berikatan dengan siklus eritrositik, lisis eritrosit dan rupture skizon eritrosit yang melepaskan ribuan parasite dalam bentuk merozoite ke dalam sirkulasi darah akan terjadi ketika parasitemia meningkat. Tubuh akan melepaskan makrofag, monosit, limfosit, dan berbagai sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α). Sitokin TNF- α ini akan memasuki hipotalamus dan memicu demam yang akan bertahan selama 6-10 jam. Setelah itu, suhu akan turun dan dapat meningkat kembali ketika siklus eritrositik lengkap setiap 48-72 jam (Giribaldi et al., 2010).

Secara alamiah, penularan malaria terjadi karena adanya interaksi antara agent (parasit *Plasmodium*), host definitive (nyamuk *Anopheles*) dan host intermediate (manusia). Karena itu, penularan malaria dipengaruhi oleh keberadaan dan fluktuasi populasi vector (penular yaitu nyamuk *Anopheles*), yang salah satunya dipengaruhi oleh intensitas curah hujan, serta sber parasite *Plasmodium* atau penderita (Bates, 1990).

Ada dua jenis makhluk yang menjadi penyebab malaria yaitu parasite malaria (*Plasmodium*) dan nyamuk *anopheles* betina. Untuk keberlangsungan hidupnya, parasite malaria memerlukan tempat hidup (Host) baik pada manusia maupun nyamuk (*Anopheles*). Malaria memiliki lima genus yang dapat menginfeksi sel darah merah manusia, yaitu :

1. *Plasmodium falciparum*
2. *Plasmodium vivax*
3. *Plasmodium malariae*
4. *Plasmodium ovale*
5. *Plasmodium knowlesi*

Dari kelima genus tersebut memiliki jenis penyakit yang berbeda dari masing-masing jenisnya, yaitu :

1. *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum dapat menyebabkan penyakit malaria *falciparum* (tropika), *Plasmodium* ini merupakan genus penyakit malaria terberat dan dapat menimbulkan penyakit mikrovaskular karena adanya penyakit komplikasi berat yang disebabkan seperti cerebral malaria (malaria otak), anemia berat, gagal ginjal akut, syok, perdarahan, sesak nafas, dan komplikasi lainnya yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*.

2. *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax dapat menyebabkan malaria tertiana. Genus ini dapat bertahan dalam organ hati selama beberapa bulan atau beberapa tahun tanpa pengobatan dan dapat timbul kambuh dalam beberapa minggu hingga lima tahun setelah terinfeksi yang dapat terjadi pada saat daya tahan tubuh menurun.

3. *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae menyebabkan malaria quartana. Genus ini tidak memberikan gejala klinis apapun tetapi sudah pasti orang yang terinfeksi spesies ini menderita malaria quartana.

4. *Plasmodium ovale*

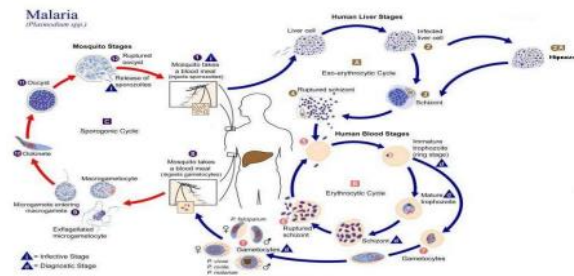
Plasmodium ovale jarang sekali ditemukan khusus nya di Indonesia. *Plasmodium ovale* ini banyak ditemukan di Afrika dan Pasifik Barat. Genus ini memiliki gejala yang lebih ringan dan dapat dengan mudah sembuh tanpa pengobatan. Namun dapat terinfeksi lebih dari satu genus *Plasmodium*, biasanya terinfeksi oleh *Plasmodium falciparum* dengan *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium malariae*.

5. *Plasmodium knowlesi*

Plasmodium knowlesi dapat menginfeksi manusia, tetapi sebelumnya hanya menginfeksi hewan primata/monyet dan sampai saat ini masih terus diteliti.

A. Siklus hidup Plasmodium

Parasit dari malaria memerlukan tempat untuk untuk siklus hidupnya yaitu pada manusia dan nyamuk anopheles betina. Dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 1 Siklus hidup Plasmodium

Sber. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (www.cdc.gov) Perpustakaan Kesehatan Masyarakat (PHL) dan disediakan oleh CDC – DPDx/Alexander J.da Silva, Melanie Moser. Tersedia melalui lisensi: CC BY 4.0

1. Siklus pada manusia

Saat nyamuk Anopheles betina menggigit dan menghisap darah manusia, sporozoite yang terdapat pada kelenjar air liur nyamuk akan masuk ke dalam sirkulasi darah selama kurang lebih setengah jam. Kemudian sporozoite tersebut akan memasuki sel hati yang menjadi tropozoit hati dan dapat berkembang menjadi skizon hati yang memiliki 10.000-30.000 merozoit hati.

Siklus ini disebut dengan siklus ekso-eritrositer yang dapat terjadi selama kurang lebih dua minggu. Sebagian tropozoit hati pada *P.vivax* dan *P.ovale* tidak langsung berkembang menjadi skizon, namun ada juga yang menjadi hipnozoit. Hipnozoit dapat tinggal didalam sel hati selama berbulan-bulan, bahkan bisa saja selama bertahun-tahun. Pada siklus ini bisa terjadi kekambuhan (relaps) jika kondisi tubuh atau imunitas dalam tubuh menurun.

Dalam skizon hati terdapat merozoite yang akan pecah dan masuk ke dalam sirkulasi darah dan menginfeksi sel darah merah. Dan didalam sel darah merah parasite akan berkembang dari tropozoit hingga skizon. Proses aseksual ini disebut dengan skizogoni dimana eritrosit yang terinfeksi (skizon) akan pecah dan merozoite yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer. Setelah beberapa siklus skizogoni darah Sebagian merozoite pada *P.falciparum* yang menginfeksi sel darah merah membentuk stadi seksual (gametosit jantan dan betina). Pada spesies lain siklus ini terjadi secara bersamaan.

Kemudian *P.knowlesi* pada manusia saat ini masih dalam penelitian. Habitat utama dari Plasmodium ini yaitu Kera ekor Panjang (*Macaca sp*). Kera ekor Panjang dapat ditemukan di hutan-hutan Asia termasuk Indonesia. Pengetahuan mengenai siklus parasite tersebut lebih banyak dipahami pada kera dibanding manusia.

2. Siklus pada nyamuk Anopheles betina

Siklus ini diakibatkan oleh gigitan nyamuk Anopheles betina dan menghisap darah yang mengandung gametosit dan dalam tubuh nyamuk gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot dan berkembang menjadi ookinete kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinete akan menjadi ookista dan kemudian menjadi sporozoite yang bersifat infeksius dan dapat ditularkan pada manusia (KemenKes RI, 2013).

Tabel 1 Masa inkubasi Plasmodium

Genus	Masa Inkubasi (rata-rata)
<i>P. falciparum</i>	9 – 14 hari (12)
<i>P. vivax</i>	12 – 17 hari (15)
<i>P. ovale</i>	16 – 18 hari (17)
<i>P. malariae</i>	18 – 40 hari (28)
<i>P. knowlesi</i>	10 – 12 hari (11)

2.2.Antimalaria

Antimalaria merupakan sekelompok obat untuk mencegah atau mengobati penyakit malaria, seperti Dihydroartemisinin, Artesunate, Kina, dan obat lainnya yang serupa. Dihydroartemisinin sendiri merupakan senyawa aktif dari artemisinin yang biasa digunakan sebagai antimalaria. Artemisinin merupakan obat yang diisolasi dari rebusan daun *Artemisia annua* dan telah digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok untuk pengobatan demam selama lebih dari 2000 tahun (Meshnick et al., 1996). Cara kerja artemisinin pada *Plasmodium falciparum* telah dikaitkan dengan timbulnya stres oksidatif oleh senyawa ini, karena aktivasi intraeritrositik dari ikatan peroksida obat oleh besi(II)-heme yang dihasilkan selama degradasi hemoglobin akan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). Namun, baru-baru ini ada spekulasi bahwa kematian parasit dengan adanya artemisinin mungkin bukan akibat kerusakan

sel nonspesifik atau acak yang disebabkan oleh ROS yang menyebar secara bebas, namun mungkin melibatkan radikal dan target spesifik yang belum diidentifikasi pada tingkat molekuler (Meshnick, 2002; Robert et al., 2002).

2.3.Pare (*Momordica charantia* L.)

Tanaman pare atau paria (*Momordica charantia* L.) dari suku Cucurbitaceae atau suku labu-labuan adalah tanaman yang paling banyak tumbuh di daerah tropis atau tumbuhnya tidak tergantung musim, sehingga tanaman ini sangat mudah dibudidayakan, dan salah satu komoditas sayuran buah yang biasanya dikonsumsi segar yang memiliki potensi komersil apabila dibudidayakan dalam bentuk skala agribisnis, oleh karena itu perlu adanya penerapan teknologi pertanian ramah lingkungan (Setiawan et al., 2022). Daun dan buah-buahan *Momordica charantia* L kaya akan vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin E, zat besi, kalsi, fosfor dan beta karoten. Mereka juga kaya serat makanan. Nilai kalori yang ada dalam daun, buah dan biji masing-masing adalah 213,26, 241,66 dan 176,61 Kkal/100 g . Aktivitas pare telah dikaitkan dengan tingkat antioksidan di dalamnya (Abdillah et al., 2019).

Pare memiliki buah dengan bentuk menyerupai bulat telur memanjang dan berwarna hijau, kuning sampai jingga serta memiliki rasa pahit. Rasa pahit dari tanaman pare terdapat pada daun dan buahnya, hal ini disebabkan karena adanya kandungan zat sejenis glikosida yang disebut momordicin dan charantin. Meskipun memiliki rasa pahit pare banyak juga dikonsumsi untuk mengobati beberapa penyakit seperti luka, demam, campak, hepatitis dan diabetes (Subahar, 2004). Kandungan senyawa kimia yang terdapat pada buah pare diantaranya saponin, flavonoid, polifenol, glikosida cucurbitacin, momordicin, dan charantin (Fernandes et al., 2007).



Gambar 2 Pare (*Momordica charantia* L.)

Sber. Komasiona.com

Klasifikasi tanaman pare dikelompokkan sebagai berikut.

Kingdom : Plantae
 Sub Kingdom : Tracheobionita
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Sub Kelas : Dilleniidae
 Ordo : Violales
 Family : Cucurbitaceae
 Genus : *Momordica*
 Spesies : *Momordica charantia* L.

(Sitorang & Hasibuan, 2023).

2.4. *Plasmodium falciparum* M1 alanyl aminopeptidase (PfA-M1)

Malaria masih menjadi ancaman kesehatan global dan meningkatnya resistensi terhadap terapi berbasis artemisinin memerlukan agen terapeutik dengan mekanisme aksi baru. Metalloaminopeptidase *Plasmodium* spp M1 telah diidentifikasi sebagai target obat antimalaria baru yang menarik karena penghambatan enzim ini menghasilkan aktivitas antiplasmodium. M1 adalah enzim monomer yang terdiri dari empat domain yang terdiri dari 26 heliks α dan 7 lembar β yang disusun menjadi lipatan N aminopeptidase bakteri. Pf A-M1 memiliki spesifisitas substrat yang beragam, mampu membelah berbagai residu basa N-terminal atau residu hidrofobik (Calic et al., 2023).

2.5. Computer-Aided Drug Design (CADD)

Penemuan suatu obat baru merupakan proses yang panjang, membutuhkan waktu lebih dari 14 tahun dan juga biaya nya yang mahal. Waktu penemuan obat baru ini dapat dikatakan lebih cepat dibanding penemuan obat baru di masa lalu yang bisa menghabiskan waktu sampai puluhan bahkan ratusan tahun. Seiring berkembangnya teknologi saat ini, dapat mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk menemukan obat baru. Salah satu teknologi yang dikembangkan adalah CADD (Computer Aided Drug Design) yang mendorong pengembangan obat berdasarkan informasi obat dan penyakit yang sudah ada (*Structure Base Drug Design* dan *Ligand Base Drug Design*), dikombinasikan dengan berbagai disiplin ilmu yang menunjang. Teknologi ini menggunakan model matematika dan alat simulasi berdasarkan evaluasi resiko potensial keamanan obat dan rancangan eksperimental dari percobaan-percobaan baru. Ada 2 pendekatan dalam CADD, yaitu *Structure Base Drug Design* dan *Ligand Base Drug Design*. Rancangan dan skrining obat berdasarkan struktur (*Structure Base Drug Design*) digunakan untuk reseptor yang sudah diketahui sebagai tempat interaksi Obat-Reseptor. Rancangan dan skrining obat berdasarkan Ligand (*Ligand Base (Jain, 2017) Drug Design*) digunakan untuk reseptor yang bel diketahui. Jadi di sini dasarnya kesesuaian senyawa calon obat dengan ligand tertentu yang sudah diketahui bekerja pada reseptor tertentu. Model ligand-reseptor tertentu ini yang dipakai sebagai acuan untuk mengamati interaksi calon obat-reseptor secara komputasi (Aparoy et al., 2012).

Pendekatan CADD (Computer Aided Drug Design) telah dievaluasi sebagai teknik yang layak, dan semua pendekatan desain obat berbasis struktur dan desain obat berbasis ligan adalah teknik yang sangat efektif dan efisien dalam penemuan dan pengembangan obat. Kedua metode tersebut dapat diterapkan pada skrining virtual dengan *docking* molekul untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan model reseptor ligan tertentu, yang digunakan sebagai referensi untuk pengamatan komputasi interaksi reseptor obat (Jain, 2017).

SBDD (Structure Based Drug Design) adalah desain obat berdasarkan pengetahuan tentang reseptor target yang bertanggung jawab atas aksi senyawa yang dikenal di dalam tubuh. SBDD (Structure Based Drug Design) menggunakan informasi tentang struktur reseptor target untuk mencari situs aktif dalam protein yang dapat berikatan dengan senyawa obat. Berdasarkan prediksi situs aktif protein, senyawa dapat

dirancang untuk berikatan dengan reseptor dan memiliki aktivitas biologis (Sydow et al., 2019).

2.6.Optimasi geometri

Optimasi geometri atau optimasi energi merupakan suatu langkah untuk mendapatkan struktur dengan energi minimal atau terendah dari suatu molekul. Struktur dengan energi terendah dapat diinterpretasikan sebagai sistem dengan keadaan stabil dalam. Energi paling rendah untuk seluruh struktur yang mungkin ada dikenal sebagai global minim energi (Schlegel, 2011). Parameter fisikokimia akan mempengaruhi molekul obat. Parameter fisikokimia dijadikan tolak ukur senyawa ini baik secara kimia dan fisika adalah BM (Berat Molekul), Log P (Koefisien Partisi) dan HOMO-LO (Radhi et al., 2020). Optimasi geometri dilakukan untuk menghitung energi terendah dari suatu molekul sehingga dapat diketahui keadaan paling stabil dari molekul tersebut. Optimasi geometri ini dapat mengoptimalkan bentuk geometri dari struktur senyawa yang digunakan, agar nilai energi yang didapatkan itu rendah (Kesa, 2021).

2.7.Parameter Sifat Fisiko Kimia

Parameter sifat fisiko-kimia. adalah faktor yang dapat menggambarkan karakteristik suatu senyawa. baik dari segi fisik maupun sifat kimianya. Terdapat beberapa parameter yang memainkan peran penting dalam menjelaskan sifat-sifat suatu senyawa, di antaranya adalah Bobot Molekul (BM), Koefisien Partisi, Refraktivitas Molar (MR), dan perbedaan energi antara HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) dan LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) (Suhasini et al., 2015).

2.8.Density Functional Theory (DFT)

Dalam bidang kimia komputasi, masalah perhitungan. molekuler yang kompleks dapat diselesaikan dengan menggunakan metode density functional theory (DFT). Metode ini bekerja sebagai perhitungan molekul berbantuan komputer dimana metode DFT mengandalkan kerapatan elektron sebagai besaran pokok untuk menyelesaikan persamaan Scrodinger.dengan lebih mudah. Dalam sistem logam transisi, metode DFT nya menghasilkan struktur energi dan getaran yang lebih akurat, dibandingkan dengan metode HF. Metode DFT. dapat digunakan untuk .memprediksi (Pongajow et al., 2017).

2.9.Penambatan molekul

Penambatan molekul adalah bentuk simulasi MD yang disederhanakan. *Docking* molekuler secara berkala dapat digunakan untuk menggantikan segmen panjang

lintasan simulasi MD, terutama dalam kasus di mana terjadi translasi, rotasi, dan perubahan konformasi yang besar di wilayah tertentu. Contohnya adalah interaksi biologis yang melibatkan pelipatan protein besar, seperti pembentukan kapsid atau vesikel. Ganti interval simulasi MD yang panjang dengan *docking*, kemungkinan untuk melakukan "blind *docking*"; satu protein (atau domain) pada permukaan protein lain. Beberapa tools mengklaim mampu melakukan blind *docking*, seperti QuickVina-W (111), PatchDock (222), BSP-SLIM (333) (L. Zheng et al., 2019). *Docking* adalah alat dalam biologi molekuler untuk desain obat menggunakan computer (Schleinkofer et al., 2021). Dengan menggunakan data hasil studi *docking*, lebih sedikit senyawa yang harus disintesis dan diuji. Karena hasil scoring pada *docking* mensimulasikan interaksi senyawa uji terhadap target kerjanya sebanding dengan pengujian biokimia. Alasan utama untuk menggunakan metode *docking* yaitu dapat memprediksi senyawa yang mengikat dengan baik terhadap protein, dan untuk melihat geometri tiga dimensi dari senyawa terikat dalam situs aktif protein. Salah satu keterbatasan *docking* adalah struktur 3D protein target harus tersedia. Selain itu juga, komputer yang dibutuhkan untuk menjalankan perhitungan *docking* tidak signifikan. Dengan demikian, hal itu mungkin tidak praktis untuk menggunakan *docking* untuk menganalisis senyawa yang sangat besar (Atlam et al., 2014).

2.10. Validasi Molecular Docking

Dalam bidang bioinformatika, RMSD (Root Mean Square Deviation) digunakan sebagai ukuran deviasi akar kuadrat rata-rata dari posisi atom. Dalam studi konformasi, RMSD digunakan untuk mengukur kesamaan koordinat dalam struktur tiga dimensi. RMSD sering digunakan untuk membandingkan kesamaan antara dua atau lebih molekul. Dalam konteks *docking* molekuler, RMSD berguna untuk menyelidiki konfigurasi vektor ligan yang terikat pada makromolekul dengan mempertimbangkan hasil *redocking* yang tepat. Semakin rendah nilai RMSD, semakin baik kesesuaian model struktur dengan struktur aslinya (Zubair et al., 2020).

2.11. AutoDock

AutoDock merupakan perangkat lunak yang secara otomatis melakukan penambatan molekuler dengan tujuan memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor dalam struktur 3D yang sudah diketahui. Terdiri dari dua program, AutoDock menggunakan program autodock untuk melakukan penempatan molekul ligan pada susunan grid

yang mewakili protein target, sementara program autogrid digunakan untuk menghitung grid tersebut. Selain digunakan dalam penambatan molekuler, AutoDock juga memungkinkan visualisasi kisi afinitas atom (Narko et al., 2017).

2.12. **Molecular Dynamica (MD)**

Molecular Dynamic (MD) atau Dinamika Molekuler merupakan suatu teknik komputasi dalam melakukan simulasi pada rentang waktu tertentu untuk mengamati fungsi biologis dari suatu protein atau asam nukleat yang tidak mampu diamati secara eksperimen. Dalam simulasi MD, karakteristik waktu serta panjangnya simulasi menjadi hal penting yang harus dipertimbangkan (Mura, 2014). Simulasi dinamika molekuler memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atomik, seperti posisi dan kecepatan, Informasi ini lalu dapat di olah menjadi informasi pada skala mikroskopis seperti tekanan, suhu dan lain-lain. Dinamika molekuler mengandung pengujian kelakuan kebergantungan waktu pada molekul, seperti gerakan vibrasional atau gerakan brownian. Hal ini sering dikerjakan dengan penjelasan mekanika klasik yang hampir sama dengan perhitungan mekanika molekuler (Abreu & Morais, 2010). Dinamik molekuler adalah studi tentang bagaimana molekul bergerak, dinamik molekuler sebagai teknik simulasi langsung yang melibatkan system intraksi ekstraksi data termodinamika dari simulasi. Dinamik molekul salah satu alat paling feksibel yang tersedia untuk menjelajahi struktur molekul, sifat termodinamika dan dinamik. Simulasi dinamik molekul untuk memeriksa stabilitas kompleks HMG-CoA reduktase untuk memperbaiki konformasi pengikatannya. Dinamik molekul, besar gaya antara molekul dihitung secara eksplisit dengan pergerakan molekul dikomputasi dengan integrasi (Leimkuhler & Matthews, 2015). Ada beberapa Molekul obat yang ideal akan mematuhi pedoman sifat fisikokimia dari Aturan Lima Lipinski (RO5) Ini memprediksi. Klasifikasi berdasarkan mekanisme aksi semakin diterapkan dengan munculnya banyak jenis akarisida baru. Acaricides dapat diklasifikasikan ke dalam kategori utama berikut berdasarkan struktur kimianya: acaricides sber mineral, organoklorin, organotin, organofosfat, piretroid, belerang organik, klarbonat, nitrobenzene, anilin, akarisida heterosiklik, amidin, dan akarisida yang berasal dari mikroba dan tbuhan (Chen et al., 2020).

Hasil dari dinamika molekul ini akan di lakukan evaluasi dengan beberapa parameter seperti, *Root Mean Square Deviation (RMSD)*, *Root Mean Square Fluctuation*

(RMSF), *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MMGBSA), dan Interaksi Ikatan.

RMSD adalah deviasi yang diamati antara dua atom berat untuk memprediksi stabilitas protein. Analisis RMSD terbukti menjadi penting parameter dalam memberikan wawasan tentang pelipatan protein dalam studi vivo. RMSD dari protein menjelaskan sifat pelipatan protein (Susilawati et al., 2019).

RMSF (fluktuasi akar rata-rata kuadrat) adalah fluktuasi yang diamati antara residu atau atom yang ada dalam makromolekul. Fluktuasi atom menjelaskan tingkat fleksibilitas protein selama simulasi. RMSF dari protein dapat dihitung menggunakan (Delis susilawati dan Ruswanto, 2019). Perhitungan RMSF juga ditentukan untuk memahami fleksibilitas dan perbedaan motilitas dalam atom antara mutan dan asli. Alat lain seperti NAMD, plugin visual molekuler dynamics (VMD) juga digunakan secara luas untuk menghitung (Sneha & George Priya Doss, 2016).

Energi bebas untuk pengikatan ligan (AGbind dalam kkal/mol) dihitung dari MD lintasan menggunakan metode MMGBSA. MMGBSA adalah sebuah metode aksesibilitas pelarut untuk mendapatkan energi bebas dari informasi struktural menghindari kompleksitas komputasi simulasi energi bebas. Selanjutnya, ketika perhitungan MMGBSA berbasis MD digunakan untuk tujuan cara tercepat dan paling hemat biaya untuk membuat perkiraan perubahan dalam afinitas yang mengikat, dinamika sifat interaksi protein-peptida dapat diperhitungkan. Pendekatan ini melihat parameter dalam perkiraan aviditas, dimana perubahan energi bebas bersih diperlakukan sebagai sejlah komponen energi individu yang komprehensif, masing-masing berdasarkan fisik. Dalam metode simulasi dinamis molekul untuk memperkirakan energi bebas, dan konstanta (Ylilauri & Pentikäinen, 2013).

Interaksi ikatan yang terbentuk diantaranya ikatan hidrogen, ikatan ionik, dan lainnya. Sedangkan ikatan ionik adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion ion yang berlawanan. Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H dengan atom yang bersifat elektro negatif dan memiliki pasangan elektron bebas seperti F, O dan N. kriteria jarak ikatan hidrogen yakni $\leq 3.9\text{\AA}$. simulasi dinamika berlangsung untuk mempredikasikan interaksi yang lebih kuat maupun lebih dipengaruhi oleh perubahan lingkungan dalam makromolekul itu sendiri maupun dalam sistem biologis. Intraksi hidrofobik merupakan ikatan hidrogen yang berpengaruh cukup penting dalam menjaga kestabilan molekul dan berpengaruh terhadap pengikat afinitas. Penyimpanan dipengaruhi oleh jlah ikatan hidrogen. Maka

semakin kecil ikatan hidrogen, penyimpanan yang terjadi semakin banyak dan molekul yang bermuatan positif memiliki ikatan yang kuat. Maka ikatan yang buruk yaitu ikatan apabila molekulnya bermuatan negative (Sneha & George Priya Doss, 2016).

2.13. Lipinski rule of five (RO5)

Sebagian besar penelitian ilmiah saat ini berfokus pada penemuan dan sintesis bahan aktif biologis senyawa, studi tentang tindakan, efisiensi dan kemungkinan toksisitasnya terhadap lingkungan. Untuk menghemat waktu dan uang, sebelum sintesis senyawa bioaktif baru, penerapan berbagai matematika model menetapkan ketergantungan kualitatif dan kuantitatif antara strukturnya, fisiko-kimia properti dan aktivitas. Deskriptor molekuler yang paling digunakan untuk memprediksi potensi senyawa sebagai bioaktif adalah lipofilisitas. Menurut IUPAC, lipofilisitas mewakili afinitas molekul atau bagian molekul terhadap lingkungan lipofilik. Selain lipofilisitas, aturannya bioavailabilitas yang baik diterapkan untuk penilaian teoritis keberadaan aktivitas biologis senyawa yang paling terkenal adalah aturan Lipinski (Apostolov & Vařtag, 2017).

Aturan lima (ROF) adalah aturan praktis untuk mengevaluasi kemiripan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat yang membuatnya kemungkinan aktif secara oral obat pada manusia (Lipinski et al., 2001).

Aturan Lipinski 5 membantu dalam membedakan antara molekul mirip obat dan tidak mirip obat. Aturan ini memprediksi kemungkinan keberhasilan atau kegagalan yang tinggi karena kemiripan obat untuk molekul yang mematuhi 2 atau lebih aturan berikut.

- Massa molekul > 500 Dalton
- Lipofilisitas tinggi (dinyatakan sebagai $\text{LogP} > 5$)
- Donor ikatan hidrogen > 5
- Akseptor ikatan hidrogen > 5
- Refraktivitas molar harus berada pada kisaran 40-130

(Lipinski et al., 2001)

Berdasarkan ROF, peringkat obat yang aktif secara oral adalah antara 0 dan 4 yang berarti bahwa obat potensial mempunyai tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap kriteria yang terpapar. Namun Lipinski menegaskan hal itu molekul-molekul tersebut tidak boleh dihilangkan seluruhnya dari pertimbangan lebih lanjut; diketahui banyak obat tidak menjalani ROF (Petit et al., 2012).