

**SKRENING KOMPUTASI *Coscinium fenestratum*
SEBAGAI ANTIMALARIA DENGAN MEKANISME
INHIBITOR DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE**

**SKRENING KOMPUTASI *Coscinium fenestratum*
SEBAGAI ANTIMALARIA DENGAN MEKANISME
INHIBITOR DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE**

Samsul hadi



SKRENING KOMPUTASI *Coscinium fenestratum* SEBAGAI ANTIMALARIA DENGAN
MEKANISME INHIBITOR DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE
© Penerbit Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia (PRCI)

Penulis:

Samsul hadi

Editor:

Samsul hadi

Cetakan Pertama : Mei 2021

Cover:

Dani Kusuma

Tata Letak : Tim Kreatif PRCI

Hak Cipta 2021, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia

ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151

Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org

E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2021 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia

All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2021

; 14,8 x 21 cm

ISBN : 978-623-6478-47-9

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Isi diluar tanggung jawab Penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang

Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah karena buku dengan judul SKRENING KOMPUTASI *Coscinium fenestratum* SEBAGAI ANTIMALARIA DENGAN MEKANISME INHIBITOR DIHYDROOROTATE DEHYDROGENASE telah selesai disusun. Buku ini disusun untuk memberikan informasi kepada masyarakat umum dan peneliti tanaman tentang manfaat tanaman lokal.

Penulis menyadari apabila dalam penyusunan buku ini terdapat kekurangan, tetapi penulis meyakini sepenuhnya bahwa buku ini akan memberikan manfaat walaupun sedikit.

Banjar baru , 2 September 2021

Samsul hadi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I	
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Tipe malaria.....	2
C. Siklus hidup parasit	3
D. Jenis Obat untuk malaria	4
BAB II	
TANAMAN <i>Coscinium fenestratum</i>	13
BAB III	
METODOLOGI DAN HASIL PENELITIAN	16
A. Pemilihan Template dan membangun Model	16
B. Validasi docking dan skrening senyawa obat	45
BAB IV	
KESIMPULAN.....	140
DAFTAR PUSTAKA	141
Data Penulis.....	145

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tipe obat untuk plasmodium berdasarkan strukturnya (Brayfield, 2014)	6
--	---

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 visualisasi ligand reference dan conformer 1.....	46
--	----

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Malaria merupakan penyakit dengan tanda tanda meriang serta diakibatkan oleh Plasmodium yang ditularkan melalui nyamuk Anopheles. Nyamuk ini biasanya terbang pada malam hari (Tjay & Rahardja, 2015). Kawasan nyamuk ini banyak ditemui di wilayah subtropis – tropis dan wilayah dengan ketinggian 2000– 2500 meter. Perpindahan plasmodium cuma bisa ditularkan oleh nyamuk betina lewat gigitan, dikenal ada 67 jenis Anopheles (Fitriany & Sabiq, 2018) yang bisa menyebarkan penyakit ini.

Informasi World Health Organization tahun 2019 memprediksi ada 229 juta permasalahan malaria di dunia dengan persentase paling tinggi terletak di area Afrika 94%, diiringi Asia Tenggara sebesar 3%, serta Timur Tengah 2, 1%. Nilai kematian karena malaria pada anak umur kurang dari 5 tahun terkategori besar sebesar 274. 000(67%) kasus meninggal 409. 000 tahun 2019. Plasmodium falciparum ialah tipe jenis penginfeksi malaria yang mempunyai tingkatan yang besar di kawasan Afrika 99%, Asia Tenggara 53%, Timur Tengah 73%, serta Pasifik barat 68% (WHO, 2020) dari keseluruhan permasalahan tiap- tiap area pada tahun 2019.

B. Tipe malaria

Jenis Plasmodium yang dikenal bisa menimbulkan malaria antara lain *P.falciparum*, *P.vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, serta *P.knowlesi* (WHO, 2015) yang dikabarkan berawal dari hutan Asia bagian Tenggara. Jenis jenis plasmodium ini menimbulkan gejala berlainan dengan tingkatan keparahan yang berbeda. Ini merupakan tipe malaria yang dikenal

1. Malaria jenis tropikana. Tipe ini diakibatkan oleh *P. falciparum* serta dikenal ialah tipe malaria yang sangat beresiko dengan tingkatan mortalitas sangat besar dari seluruh penyakit malaria yang terdapat namun tidak menimbulkan kekambuhan. Tipe ini bisa menimbulkan kematian bila tidak ditangani segera karena eritrosit yang terinfeksi lisis serta dapat menimbulkan hemoregik otak.
2. Malaria jenis tertiana. Tipe ini diakibatkan oleh *P. ovale* /*P. vivax* serta dikenal tidak menimbulkan kematian meski tidak diatasi, namun dapat kembali kumat diakibatkan terdapatnya wujud eksoeritrositer (Tjay & Rahardja, 2015)
3. Malaria jenis kwartana. Tipe ini diakibatkan oleh *P. malariae* dengan pertanda nyaris mendekati dengan malaria tertiana serta pula bisa menimbulkan kekambuhan dampak terdapatnya eksoeritrositer sekunder. Perbedaanannya dari tertiana terdapat pada jarak meriang yang dialami ialah 4 kali dalam sehari dengan durasi pucuk setiap 72 jam. gejala malaria yang diakibatkan oleh *P. knowlesi* sering kali tertukar *P. malariae*, perbedaanannya terdapat pada daur eritrosit yang lebih pendek ialah cuma 24 jam.

C. Siklus hidup parasit

Daur hidup plasmodium melalui 2 hospes sebagai perantara yaitu nyamuk betina dan orang. parasit ini mempunyai keahlian menyesuaikan diri di dalam badan nyamuk yang bertabiat antrofilik supaya bisa mengawali daur sprogoni yang menciptakan sporozoit infeksi (Fitriany & Sabiq, 2018) Daur mulai menginfeksi orang pada dikala nyamuk Anopheles betina yang bawa parasite (vector) menginfeksi orang diiringi dengan perpindahan plasmodium dalam wujud sporozoit lewat saliva nyamuk ke dalam badan orang. Sprozoit ini hendak merambah serta menginfeksi sel batin kemudian merambah tahap dorman buat mematangkan diri jadi skizon. Skizon yang sudah matang hendak membuat sel kupfret yang sudah terkena menjadi lisis serta menghasilkan merozoite (CDC, 2020).

Sesudah replikasi di hati(tahap ekso- eritrositik), parasite melakukan pembelahan aseksual di dalam sel darah merah yang dimulainya tahap eritrositik. Merozoit menginfeksi sel darah merah, kemudian berkembang menjadi tropozoit belia dengan cincin. Tropozoit belia setelah itu proses mematangkan diri jadi skizon. Seperti halnya pada tahap ekso- eritrositik, skizon yang sudah matang hendak membuat eritrosit lisis serta menghasilkan merozoit untuk meneruskan daur ini menginfeksi sel darah merah yang lain. Sebagian tropozoit belia berdiferensiasi serta hadapi daur yang lain (gametosit) tahap darah. Sewaktu parasit terletak pada tahap eritrositik, ciri serta pertanda malaria mulai nampak pada hospes khususnya manusia (CDC, 2020)

Mikrogamet (gametosist jantan) dan makrogamet (gametosit betina) yang sudah tercipta pada tahap darah berikutnya diperoleh kembali oleh nyamuk betina dari darah

yang didapat lewat gigitan. Daur perbanyakan pada badan nyamuk dinamakan daur sporogoni. Di dalam alat pencernaan nyamuk, mikrogamet serta makrogamet hendak melaksanakan pembenihan menciptakan zigot. Zigot berikutnya bertumbuh jadi ookinet yang lebih jauh serta motil, Wujud ini setelah itu menyerang bilik midgut nyamuk serta bertumbuh jadi oocyst. Wujud ini hendak berkembang serta rusak kemudian menghasilkan sporozoit yang hendak pindah mengarah kelenjar saliva nyamuk serta siap diinokulasi ke dalam hospes manusia (CDC, 2020)

Tiap jenis Plasmodium mempunyai perbandingan watak serta karakter parasitisme yang berpengaruh pada kondisi klinis serta penularannya. Jenis *P. falciparum* mempunyai waktu infeksi sangat pendek dari spesies yang lain, namun bagian parasitemianya sangat besar. Berlainan dengan spesies *P. vivax* serta *P. ovale* yang mempunyai bagian parasitemia lebih kecil diiringi pertanda yang lebih simple, tetapi era inkubasinya lebih lama dari *P. falciparum*. Perbandingan yang lain ialah beberapa sporozoit *P. vivax* serta *P. ovale* tumbuh jadi hipnozoit yang berdiam di kupfert serta jadi inisiasi terbentuknya kekambuhan (Fitriany & Sabiq, 2018)

D. Jenis Obat untuk malaria

Infeksi yang diakibatkan oleh *P. falciparum* serta *P. malariae* cuma mempunyai satu daur agresi sel serta perbanyakan, dan peradangan pada kupfert akan menurun dalam kurun durasi kurang dari 4 minggu sebab tidak terdapat sporozoit yang berdiam. Penyembuhan malaria tipe ini bermaksud untuk menghancurkan pada daur eritrositik. Waktu infeksi yang diakibatkan oleh *P. vivax* serta *P. ovale*,

ada sporozoit yang berdiam di kupfert ialah hipnozoit yang tidak bisa dilenyapkan oleh beberapa besar obat antimalaria, hipnozoit ini menyebabkan kekambuhan bila obat cuma tertuju buat tahap eritrosit. Oleh karena itu, penyembuhan malaria tipe ini tidak cuma tertuju peminasaan plasmodium di dalam darah tetapi pula eridikasi plasmodium di kupfert yang membutuhkan campuran 2 ataupun lebih obat (Katzung et al., 2015)

Kategoro obat malaria berdsarakan daur hidup plasmodium:

1. Skizontosida darah. Obat ini bertugas pada tahap eritrositik yang bertanggungjawab langsung kepada ciri serta pertanda klinis malaria. Tipe obat ini bisa memulihkan ataupun menghambat infiltrasi yang disebabkan oleh seluruh spesies malaria, tetapi tidak berpengaruh pada tahap ekso- eritrositik(hati) alhasil tidak bisa mengeliminasi semua infeksi yang diakibatkan oleh *P. vivax* serta *P. ovale*. Obat- obatan yang tercantum ke dalam golongan ini di antara lain ialah 4-aminoquinolin contohnya klorokuin, hidrosiklorokuin, serta amodiaquine, dan kalangan artemisinin serta derivatnya semacam artemeter, arteminol, serta artesunat.
2. Skizontosida jaringan. Obat ini berperan pada tahap ekso- eritrositik(hati) serta dipakai obat profilaksis kausal buat menghindari agresinya plasmodium ke dalam darah, ataupun bisa pula dipakai untuk mengeliminasi plasmodium *vivax* serta *ovale* diharapkan tidak terjalin kekambuhan. Obat- obatan e dalam golongan ini ialah kalangan 8- aminoquinolin contohnya primakuin serta

tafenokuin, dan biguanida contohnya proguanil serta klorproguanil.

3. Gametositosida. Obat ini berperan dengan metode memusnahkan bentuk seksual dari gametosit supaya tidak bisa migrasi kembali ke dalam badan nyamuk. Obat- obat skizontosida contohnya 4- aminoquinolin serta 8- aminoquinolin dikenal pula mempunyai kegiatan gametositosida.
4. Sporontosida. Obat ini tidak berperan secara langsung kepada gametosit yang terdapat pada hospes manusia tetapi bisa menghindari terbentuknya daur sporogoni di dalam badan nyamuk. Obat- obat yang dikenal mempunyai peran ini ialah biguanida contohnya proguanil dan klorproguanil (Brayfield, 2014)

Tabel 1. Tipe obat untuk plasmodium berdasarkan strukturnya (Brayfield, 2014)

Antimalaria	Nama Obat	Aktivitas
4-aminoquinolin	Klorokuin Hidroksiklorokuin Amodiakuin	Skizontosida darah (aksi cepat). Sedikit aktivitas gametositosidal.
8-aminoquinolin	Primakuin Tafenokuin	Skizontosida jaringan, juga sedikit aktivitas gametositosidal dan di beberapa siklus hidup lainnya.
Artemisinin dan derivatnya (sesquiterpen	Artemether Artenimol	Skizontosida darah

lakton)	Artesunat	
Biguanida	Proguanil Klorproguanil	Skizontosida jaringan dan skizontosida darah (aksi lambat). Sedikit aktivitas sporontosidal. Inhibitor dihidrofolat reduktase.
Diaminopirimidin	Pirimetamin	Skizontosida jaringan dan skizontosida darah (aksi lambat). Sedikit aktivitas sporontosidal. Inhibitor dihidrofolat reduktase. Biasanya digunakan Bersama dengan antimalaria yang menghambat fase berbeda dari sintesis folat (sulfonamida atau sulfon) untuk membentuk interaksi sinergis.
Diklorobenzilidin	Lumefantrin	Skizontosida darah.
Hidroksinaftokuinon	Atovakuon	Skizontosida darah. Biasanya digunakan bersama proguanil.
Linkosamida	Klindamisin	Skizontosida darah, sedikit aktivitas skizontosida jaringan.
4-metanolquinolin	Alkaloid kinkona Kuinin	Skizontosida darah (aksi cepat) dan sedikit aktivitas

	Kuinidin	gametositosidal.
	Meflokuin	Skizontosida darah.
Naftiridina (akridina)	Pironaridin	Skizontosida darah, biasanya diberikan bersama artesunat.
9-fenaterenemetanol	Halofantrin	Skizontosida darah.
4-piperazinoquinolin	Piperakuin	Skizontosida darah, biasanya diberikan bersama dengan artanimol.
Sulfonamida	Sulfadoksin Sulfametopirazin	Skizontosida darah. Inhibitor dari sintesis dihidropteroat dan folat. Biasanya diberikan bersama dengan pirimetamin.
Sulfon	Dapson	Skizontosida darah. Inhibitor dari sintesis folat. Biasanya diberikan bersama dengan pirimetamin.
Tetrasiklin	Doksisiklin Tetrasiklin	Skizontosida darah dan sedikit aktivitas skizontosida jaringan.

Perhatian penting dalam terapi malaria yaitu terdapatnya resistensi obat- obatan yang tersedia. Resistensi ialah salah satu wujud menyesuaikan diri plasmodium agar bertahan ataupun melipatgandakan diri walaupun sudah diberi obat antimalaria dengan takaran yang telah dianjurkan. Akibat resistensi merupakan disfungsi pengobatan antimalarial (WHO, 2015). Resistensi antimalaria sudah

terjadi pada *P. falciparum*, *P. vivax*, serta *P. malariae* pada obat antimalaria, juga artemisinin serta derivatnya (Brayfield, 2014)

Terapi malaria yang dianjurkan adalah campuran artemisinin (Artemisinin- based Combination Therapy; ACT) yang dimaksudkan buat menaikkan manfaat serta menghindari resistensi (Kemenkes, 2017). Resistensi terjadi perubahan protein dari plasmodium yang menimbulkan turunnya kepekaan kepada obat. Pada sebagian obat, cuma dibutuhkan satu perubahan protein menimbulkan resistensi, sebaliknya obat yang lain butuh berbagai perubahan agar terjadi resistensi (Bloland, 2001)

Mekanisme terjadinya resistensi pada beberapa obat malaria

1. Resistensi klorokuin dimulai dengan jumlah obat dalam vakuola plasmodium tidak menggapai MIC₅₀ yang dibutuhkan menewaskan plasmodium pada dosis pemberian. Riset membuktikan kalau perubahan gen yang mengkodekan protein *P. falciparum* chloroquine resistance transporter(PfCRT) pada kodon K76T dalam plasmodium. perubahan kodon K76T memperantarai terbentuknya interaksi PfCRT dengan ion klorokuin bermuatan positif(CQ+ ataupun CQ++) serta keluarnya obat dari vakuola yang berdampak turunnya jumlah klorokuin dalam vakuola (Chinappi et al., 2010)
2. Resistensi antifolat semacam campuran sulfadoxine serta pirimetamin(SP) dimulai dengan terbentuknya perubahan enzim dihydropteroate synthase(DHPS) pada kodon A437G serta K540E dan enzim dihydrofolate reductase(DHFR) pada kodon N51I, C59R, S108N, serta I164L. Metode resistensi tidak cuma mengaitkan 2 enzim itu, namun pula mengaitkan permukaan gen GTP-

cyclohydrolase(GCH1). sintesis gen GCH1 yang berlebih bisa memperbesar resistensi plasmodium kepada pirimetamin saat sebelum terdapatnya perubahan pada enzim DHFR (Heinberg & Kirkman, 2015)

3. Resistensi atovaquon dimulai dengan terbentuknya perubahan pada kodon Y268S protein sitokrom b(cyt b) dalam sel mitokondria plasmodium. Interaksi atovaquon dengan cyt b dipengaruhi oleh kontak hidrofobik, perubahan Y268S kontak atovaquon dengan web Qo(oksidasi ubiquinon) sehingga menyusut dengan cepat. Web Qo ialah tempat melekatnya atovaquon dengan sitokrom bc1(Akhuon et al., 2014)
4. Metode resistensi artemisinin lebih rumit dari antimalaria yang lain. perubahan gen PfKelch13(PfK13) ialah marker penting resistensi artemisinin, protein ini berfungsi dalam daur aseksual eritrositik serta pertahanan diri plasmodium, tetapi fungsi khusus belum ada. perubahan PfK13 bisa menimbulkan pengaturan balik daur intra- eritrositik alhasil dapat lebih lambat. Walaupun mekanismenya belum dikenal dengan cara tentu, namun perubahan ini menimbulkan stress oksidatif yang disebabkan oleh artemisinin jadi lebih besar sehingga kurang mempengaruhi plasmodium (Amber et al., 2021)

Dengan melihat kondisi ini maka di perlukan penelitian alternative untuk mendapatkan senyawa obat yang berpotensi sebagai antimalarial dengan salah satu mekanisme yaitu dengan mekanisme Dihydroorotate dehydrogenase. enzim yang pada plasmodium dikodekan oleh *DHODH* gen pada kromosom 16. protein yang dikode oleh gen ini mengkatalisis langkah enzimatik keempat, ubiquinone - dimediasi oksidasi dari dihydroorotate untuk orotate , di de

novo pirimidin biosintesis. Protein ini merupakan protein mitokondria yang terletak di permukaan luar membran bagian dalam (IMM). Inhibitor enzim ini digunakan untuk mengobati penyakit malaria (Munier-Lehmann et al., 2013).

DHODH plasmodium adalah flavoprotein FMN yang ada di mana-mana . Pada bakteri (gen *pyrD*), terletak di sisi dalam membran sitosol . Dalam beberapa ragi, seperti di *Saccharomyces cerevisiae* (gen *URA1*), itu adalah protein sitosol, sedangkan pada eukariota lain, ditemukan di mitokondria (Nagy et al., 1992). Ini juga merupakan satu-satunya enzim dalam jalur biosintesis pirimidin yang terletak di mitokondria daripada di sitosol (Fang et al., 2013). Sebagai enzim yang terkait dengan rantai transpor elektron , DHODH menghubungkan bioenergi mitokondria, proliferasi sel, produksi ROS, dan apoptosis pada tipe sel tertentu. Depleksi DHODH juga mengakibatkan peningkatan produksi ROS, penurunan potensial membran dan retardasi pertumbuhan sel. Juga, karena perannya dalam sintesis DNA , penghambatan DHODH dapat menyediakan sarana untuk mengatur pemanjangan transkripsi (Fang et al., 2013) .

DHODH dapat bervariasi dalam konten kofaktor , keadaan oligomer, lokalisasi subseluler , dan asosiasi membran . Penyelarasan urutan keseluruhan varian DHODH ini menghadirkan dua kelas DHODH: Kelas 1 sitosol dan Kelas terikat membran 2. Pada DHODH Kelas 1, residu sistein dasar mengkatalisis reaksi oksidasi , sedangkan di Kelas 2, serin melayani katalitik ini. fungsi. Secara struktural, DHODH Kelas 1 juga dapat dibagi menjadi dua subkelas, salah satunya membentuk homodimer dan menggunakan fumarat sebagai akseptor elektronnya, dan yang lainnya membentuk heterotetramer. dan menggunakan NAD⁺ sebagai akseptor

elektronnya. Subkelas kedua ini berisi subunit tambahan (PyrK) yang mengandung gugus besi-sulfur dan flavin adenin dinukleotida (FAD). Sementara itu, DHODH Kelas 2 menggunakan koenzim Q / ubiquinones untuk oksidasi mereka (Munier-Lehmann et al., 2013)

Eurotika, kelas ini DHODH berisi N-terminal sinyal bipartit yang terdiri dari kation, amphipathic mitokondria urutan penargetan dari sekitar 30 residu dan hidrofobik transmembran urutan. Barisan ini berdekatan dengan sepasang-heliks, 1 dan 2, yang dihubungkan oleh loop pendek. Bersama-sama, pasangan ini membentuk corong hidrofobik yang disarankan untuk berfungsi sebagai tempat penyisipan ubiquinone, bersama dengan rongga pengikatan FMN di terminal-C. Dua domain terminal terhubung langsung oleh loop yang diperluas. Domain C-terminal adalah yang lebih besar dari keduanya dan terlipat menjadi struktur β -barrel yang dilestarikan dengan inti delapan-strand paralel yang dikelilingi oleh delapan heliks (Rawls et al., 2000).

BAB II

TANAMAN *Coscinium fenestratum*

Coscinium fenestratum , atau akar kuning seperti yang kadang-kadang disebut dalam bahasa Inggris, adalah tanaman merambat kayu berbunga, endemik Asia Selatan dan Asia Tenggara. *Coscinium fenestratum* adalah anggota dari keluarga Menispermaceae dan genus *Coscinium* . Tanaman ini dikenal dengan berbagai nama, seperti: Kunyit pohon, Calumba Palsu, Gulma Colombo, Weniwel, Daru Haridra (dalam bahasa Sansekerta), Mara Manjal (dalam bahasa Tamil dan Malayalam), Ramuan Haem (dalam bahasa Thailand).), Voer Romiet (dalam bahasa Khmer)(Mooss, 1983)

Deskripsi

Coscinium fenestratum adalah akar pembelit berkayu kokoh dengan daun kasar, mengkilap dan getah kuning cerah. Ini dioecious , berbunga dan berbuah pada bulan Agustus hingga Oktober . Buahnya terdiri dari satu atau dua buah berbiji hingga 2 cm (0,8 inci). Pabrik memiliki rentang generasi 25 tahun.(Gupta & Tuohy, 2015)

Distribusi

Habitat *Coscinium fenestratum* terbentang di Asia Selatan dan sebagian Asia Tenggara , dari India hingga Indonesia. Ia hanya dapat tumbuh subur di iklim tropis dan

lebih menyukai hutan cemara campuran dan lebat, dengan tanah subur dan kelembaban tinggi. Pemerintah sri lanka dan India telah mengklaim sebagai tanaman dalam pengawasan karena jumlahnya menurun . Unruk pemerintah Indonesia , kamboja, Vietnam dan endonesia belum mengkategorikan demikian

Penggunaan

Coscinium fenestratum memiliki sejarah panjang sebagai tanaman obat dalam berbagai obat tradisional di daerah tempat tumbuhnya. Ini termasuk pengobatan Ayurveda , Unani dan Siddha di India, pengobatan Sinhala di Sri Lanka, tradisi penyembuhan Kru Khmer di Kamboja, pengobatan tradisional Vietnam Thuoc Nam , dll. Tanaman ini digunakan untuk berbagai macam penyakit dan kondisi , dari demam dan diabetes hingga penyakit celiac dan gigitan ular (Ashwell & Walston, 2008). Belum jelasnya apakah semua penggunaan *C. fenestratum ini* didukung oleh ilmu pengetahuan, tetapi tes laboratorium telah menunjukkan bahwa tanaman tersebut memiliki sifat bioaktif yang kuat (Gupta & Tuohy, 2015) Ada indikasi bahwa *C. fenestratum* mungkin juga telah digunakan dalam penggunaan modern dalam industri pasar ilegal.

Senyawa bioaktif

Bahan bioaktif utama dalam *Coscinium fenestratum* adalah berberin , tetapi juga palmatine dan jatrorrhizine (Gupta & Tuohy, 2015)

Populasi

Karena pertumbuhan populasi dan industrialisasi Asia, permintaan *Coscinium fenestratum* telah meningkat berlipat ganda dalam beberapa dekade terakhir, mengurangi

distribusi alami tanaman secara dramatis. Oleh karena itu sekarang terdaftar sebagai langka dan terancam punah di banyak habitatnya. Beberapa habitat ini ditetapkan sebagai kawasan lindung atau taman nasional , tetapi itu tidak melindungi tanaman dari pengumpulan oportunistik. Mempertimbangkan keseluruhan jangkauan *C. fenestratum* , tidak cukup data lapangan yang tersedia pada tahun 2015 untuk penilaian yang dapat diandalkan tentang status globalnya dalam Daftar Merah IUCN . Namun secara lokal, IUCN telah mengkategorikan *C. fenestratum* sebagai berikut (Ved, 2011):

- India: Sangat terancam (1997, 2010, 2016)
- Sri Lanka: Tanpa pandang bulu (1997, 2015)
- Vietnam: Rentan (sejak 1997)
- Cambodia, Vietnam and west Malaysia: (2015)

Populasi *C. fenestratum* di India dan Sri Lanka mungkin yang paling terganggu dan terkena dampak parah. Selama periode 75 tahun (tiga generasi untuk spesies ini), populasi tanaman telah berkurang 80% karena pengumpulan sembarangan oleh masyarakat setempat. Hampir tidak ada tanaman dewasa yang tersisa di alam liar (Ved, 2011).

BAB III

METODOLOGI DAN HASIL PENELITIAN

A. Pemilihan Template dan membangun Model

Pemodelan protein mengikuti langkah-langkah pada server SWISS-MODEL . Tahapan pemodelan adalah: penentuan sekuen target protein, identifikasi protein template, pembuatan model dan evaluasi model. Pemilihan sekuen target protein ke Uniprot Dihydroorotate dehydrogenase kode uniprot Q08210 (PYRD_PLAF7), bila terdapat link ke RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/search>) dengan kode tertentu. Bila tidak dijumpai link RCSB PDB, maka sekuen protein tersebut belum memiliki struktur 3D. Sekuen yang dipilih adalah sekuen yang belum memiliki struktur 3D di RCSB PDB. Sekuen ini dipilih sebagai sekuen target protein. Identifikasi protein template dilakukan pada server SWISS model. Data sekuen target protein dari UniProt dalam format FASTA di submitkan pada server SWISS-MODEL tersebut. Proses identifikasi template akan menghasilkan 51 template protein dengan parameternya. Template protein dipilih sesuai dengan parameter identity, QMEAN, dan QSQE. Pembuatan model protein dilakukan dengan cara memilih template protein yang dihasilkan. Pembuatan model dilakukan pada server SWISS model Pilihan satu template protein biasanya menghasilkan 1 atau lebih model. Model yang dihasilkan dipilih sesuai parameter GMQE, QMEAN, Oligo State, Ligands, dan Similarity. Evaluasi model dilakukan terhadap model

yang dipilih pada langkah sebelumnya. Evaluasi model dilakukan pada website SWISS model . Evaluasi dilakukan dengan fitur “StructureAssessment”. Evaluasi dilakukan pada parameter antara lain: Ramachandran Plot, Mol Probity Results, Quality Estimate, dan Residu Quality. Visualisasi protein model dilakukan dengan program Discover studio

Skuen dari Dihydroorotate dehydrogenase kode uniprot Q08210 (PYRD_PLAF7)

10 20 30 40 50

MISKLKPQFM FLPKKHILSY CRKDVNLNFE QKFYYTSKRK
ESNNMKNESL

60 70 80 90 100

LRLINYNRYN NKIDSNNNYN GKGILSNDRQ YIYSPLCEYK
KKINDISSYV

110 120 130 140 150

SVPFKINIRN LGTSNFBVNNK KDVLDNDYIY ENIKKEKSKH
KKIIFLLFVS

160 170 180 190 200

LFGLYGFFES YNPEFFLYDI FLKFCLKYID GEICHDLFLL
LGKYNILPYD

210 220 230 240 250

TSNDSIYACT NIKHLDFINP FGVAAGFDKN GVCIDSILKL
GFSFIEIGTI

260 270 280 290 300

TPRGQTGNAK PRIFRDVESR SIINSCGFNN MGCDKVTENL
ILFRKRQEED

310 320 330 340 350

KLLSKHIVGV SIGKNKDTVN IVDDLKYCIN KIGRYADYIA
INVSSPNTPG

360 370 380 390 400

LRDNQEAGKL KNIILSVKEE IDNLEKNNIM NDESTYNEDN
KIVEKKNNFN

410 420 430 440 450

KNNSHMMKDA KDNFLWFNTT KKKPLVFVKL APDLNQEQQK
EIADVLLTN

460 470 480 490 500

IDGMIISNTT TQINDIKSFE NKKGGVSGAK LKDISTKFIC
EMYNYTNKQI

510 520 530 540 550

PIIASGGIFS GLDALEKIEA GASVCQLYSC LVFNGMKSAV
QIKRELNHLL

560

YQRGYYNLKE AIGRKHSKS

HOmologi modeling

•	Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	✓	6vty.1.A Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial <i>Crystal structure of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase bound with Inhibitor DSM483</i>						
		0.73	-	100.00	X-ray, 1.8Å	monomer ✓	1 x RLA, 1 x FMN, 1 x ORO	
☐		6vty.3.A Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial <i>Crystal structure of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase bound with Inhibitor DSM483</i>						
		0.72	-	100.00	X-ray, 1.8Å	monomer ✓	1 x RLA, 1 x FMN, 1 x ORO	
☐		1tv5.1.A Dihydroorotate dehydrogenase homolog, mitochondrial <i>Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase with a bound inhibitor</i>						

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
		0.72	-	100.00	X-ray, 2.4Å	monomer ✓	1 x A26, 1 x FMN, 1 x ORO, 2 x N8E
☐	1tv5.1.A Dihydroorotate dehydrogenase homolog, mitochondrial <i>Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase with a bound inhibitor</i>						
		0.72	-	100.00	X-ray, 2.4Å	monomer ✓	1 x A26, 1 x FMN, 1 x ORO, 2 x N8E
☐	6i4b.1.A Dihydroorotate dehydrogenase <i>Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) co-crystallized with 3-Hydroxy-1-methyl-5-((3-(trifluoromethyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid</i>						
		0.72	-	100.00	X-ray, 2.0Å	monomer ✓	1 x FMN, 1 x ORO, 1 x E2N

•	Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	6gjl.2.A Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial <i>Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase DHODH in complex with 3,6-dimethyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-(1,2)oxazolo(5,4-d)pyrimidin-4-amine</i>							
		0.71	-	100.00	X-ray, 2.0Å	monomer ✓	1 x FMN, 1 x ORO, 1 x F1T	
☐	5del.1.A Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial <i>Crystal structure of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase bound with Inhibitor DSM59</i>							
		0.71	-	100.00	X-ray, 2.2Å	monomer ✓	1 x FMN, 1 x ORO, 1 x D59, 1 x LDA	
☐	3sfl.1.A Dihydroorotate dehydrogenase (quinone), mitochondrial <i>Crystal structure of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase bound with Inhibitor DSM267</i>							

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
		0.70	-	100.00	X-ray, 3.0Å	monomer ✓	1 x D67, 1 x FMN, 1 x ORO
☐	2rkx.1.A Cyclase subunit of imidazoleglycerol_evolvedcerolphosphate synthase <i>The 3D structure of chain D, cyclase subunit of imidazoleglycerol_evolvedcerolphosphate synthase</i>						
		0.06	-	23.16	X-ray, 2.3Å	monomer ✓	None
☐	5d32.1.A De novo kemp eliminase KE07 round 6 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 11 round 6</i>						
		0.06	-	23.40	X-ray, 2.1Å	homo-dimer ☒	None

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	3iip.1.A KE7 R6 3/7F <i>Evolutionary optimization of computationally designed enzymes: Kemp eliminases of the KE07 series</i>						
		0.06	-	23.16	X-ray, 2.3Å	monomer ✓	None
☐	5d2y.1.A De novo designed kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 7 Round 5</i>						
		0.06	-	23.40	X-ray, 2.0Å	monomer ✓	None
☐	4z08.1.A de novo designed kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 1 KE07 design</i>						
		0.06	-	24.47	X-ray, 1.8Å	monomer ✓	None

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	6c7h.1.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 18 Design Trp50Ala mutant</i>						
		0.06	-	23.40	X-ray, 2.4Å	monomer ✓	None
☐	6c7v.1.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 22 round 5</i>						
		0.06	-	23.40	X-ray, 1.6Å	monomer ✓	None
☐	3iio.1.A KE07 <i>Evolutionary optimization of computationally designed enzymes: Kemp eliminases of the KE07 series</i>						
		0.06	-	23.40	X-ray, 2.3Å	monomer ✓	None

- Sort

	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	6dc1.8.A Kemp eliminase KE07 Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7						
	0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	1 x 6VP	
☐	6cai.1.A Kemp Eliminase KE07 Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 24 round 7						
	0.05	-	21.98	X-ray, 1.8Å	monomer ✓	None	
☐	6dc1.6.A Kemp eliminase KE07 Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7						
	0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	None	

•	Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	6cai.2.A Kemp Eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 24 round 7</i>							
		0.05	-	21.98	X-ray, 1.8Å	monomer ✓	None	
☐	6dc1.3.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7</i>							
		0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	1 x B3P	
☐	6dc1.4.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7</i>							
		0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	None	

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	6dc1.7.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7</i>						
		0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	None
☐	6dc1.9.A Kemp eliminase KE07 <i>Directed evolutionary changes in Kemp Eliminase KE07 - Crystal 25 round 7</i>						
		0.05	-	21.98	X-ray, 2.7Å	monomer ✓	None
☐	4jtk.1.A 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of R117Q mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
		0.05	0.00	12.39	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer	None

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
?							
□	3fyo.1.A 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the triple mutant (N23C/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.05	0.00	13.27	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer	1 x MN	?
□	3stf.1.B 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of a mutant (S211A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.05	0.00	12.39	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer	None	?

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
	3stf.1.A 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of a mutant (S211A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.05	0.00	12.39	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer	None	
	4jtk.1.B 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of R117Q mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.05	0.00	12.39	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer	None	
	3stf.1.C 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of a mutant (S211A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS)</i>						

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
<i>from Neisseria meningitidis</i>							
		0.05	0.00	12.39	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer 	None
	3fyo.1.D 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the triple mutant (N23C/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
		0.05	0.00	13.27	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer 	1 x MN
	3fyo.1.B 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the triple mutant (N23C/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
		0.05	0.00	13.27	X-ray, 1.9Å	homo-tetramer ?	1 x MN
	4jti.1.A 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of F114R/R117Q/F139G mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
		0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer ?	None
	4q8n.1.A Queuine tRNA-ribosyltransferase <i>tRNA-Guanine Transglycosylase (TGT) Mutant V262C Apo Structure</i>						
		0.01	-	10.87	X-ray, 1.4Å	homo-dimer ?	2 x ZN

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
	3fyp.1.A 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the quadruple mutant (N23C/C246S/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer	1 x MN	
	4jti.1.B 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of F114R/R117Q/F139G mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
	0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer	None	
	4jti.1.C 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase <i>Crystal structure of F114R/R117Q/F139G mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase</i>						

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
<i>(KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>							
		0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer 	None
	2z1v.1.A Queuine tRNA-ribosyltransferase <i>tRNA guanine transglycosylase E235Q mutant apo structure, pH 8.5</i>						
		0.01	-	10.64	X-ray, 1.5Å	homo-dimer 	2 x ZN
	3fyp.1.C 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the quadruple mutant (N23C/C246S/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
		0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer	1 x MN

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
☐	3fyp.1.D 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the quadruple mutant (N23C/C246S/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis</i>						
		0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer ☐	1 x MN
☐	4h7z.1.A Queueine tRNA-ribosyltransferase <i>tRNA-guanine transglycosylase Y106F, C158V mutant in complex with guanine</i>						
		0.01	-	10.87	X-ray, 1.7Å	homo-dimer ☐	2 x GUN, 2 x ZN
☐	3fyp.1.B 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphate synthetase <i>Crystal structure of the quadruple mutant (N23C/C246S/D247E/P249A) of 3-deoxy-D-manno-</i>						

- **Sort** **Coverage** **GMQE** **QSQE** **Identity** **Method** **Oligo State** **Ligands**

octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis

0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer ☐	1 x MN
------	------	-------	-------------	--------------------	--------



2oko.1.A Queuine tRNA-ribosyltransferase
Z. mobilis tRNA guanine transglycosylase E235Q mutant apo-structure at pH 5.5

0.01	-	11.11	X-ray, 1.5Å	homo-dimer ☐	2 x ZN
------	---	-------	-------------	--------------	--------



4jtf.1.C 2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase
Crystal structure of F114R mutant of 3-deoxy-D-manno-octulosonate 8-phosphate synthase (KDO8PS) from Neisseria meningitidis

0.01	0.00	22.22	X-ray, 1.8Å	homo-tetramer	None
------	------	-------	-------------	---------------	------

• Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
						?	
	1wkf.1.A TRNA-GUANINE TRANSGLYCOSYLASE						
		0.01	-	10.87	X-ray, 2.2Å	monomer ✓	1 x ZN
	6yfw.1.A Queueine tRNA-ribosyltransferase <i>TGT H333F mutant crystallised at pH 8.5</i>						
		0.01	-	10.87	X-ray, 1.3Å	homo-dimer ?	2 x ZN
	3uvi.1.A Queueine tRNA-ribosyltransferase <i>tRNA-guanine transglycosylase C158S C281S W326E E339Q mutant</i>						
		0.01	-	10.87	X-ray, 1.5Å	homo-dimer ?	2 x ZN

•	Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
	4gd0.1.A Queuine tRNA-ribosyltransferase <i>tRNA-guanine transglycosylase Y106F, C158V mutant</i>							
		0.00	-	10.87	X-ray, 1.3Å	homo-dimer 	2 x ZN	
	4fxr.1.A Orotidine 5'-phosphate decarboxylase <i>Crystal structure of the mutant T159V.R203A of orotidine 5'-monophosphate decarboxylase from Methanobacterium thermoautotrophicum complexed with inhibitor BMP</i>							
		0.00	0.00	14.71	X-ray, 1.7Å	homo-dimer 	2 x BMP	
	3rlu.1.A Orotidine 5'-phosphate decarboxylase <i>Crystal structure of the mutant K82A of orotidine 5'-monophosphate decarboxylase from Methanobacterium thermoautotrophicum complexed with the inhibitor BMP</i>							