



**MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA BIJI PEPAYA
(*Carica papaya* L.) TERHADAP ENZIM HMG-CoA REDUCTASE
SEBAGAI ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :
Mutia Karinah
1304015338**




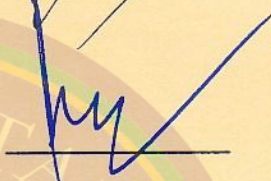
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2018**

Skripsi dengan judul

**MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA BIJI PEPAYA
(*Carica papaya* L.) TERHADAP ENZIM HMG-CoA REDUCTASE
SEBAGAI ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Mutia Karinah, NIM 1304015338

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan 1 Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>20/3/18</u>
<u>Penguji I</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>14-03-2018</u>
<u>Penguji II</u> Yeni, M.Si., Apt.		<u>15-03-2018</u>
<u>Pembimbing I</u> Hariyanti, M.Si., Apt.		<u>22-03-2018</u>
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>23-03-2018</u>
Mengetahui:		
<u>Ketua Program Studi</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>23-03-2018</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **19 Februari 2018**

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN SENYAWA BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP ENZIM HMG-CoA REDUCTASE SEBAGAI ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA

Mutia Karinah

1304015338

Biji pepaya (*Carica papaya* L.) memiliki beberapa kandungan senyawa yang diduga memiliki efek penurunan kadar kolesterol dengan mekanisme sebagai penghambat enzim HMG-CoA *reductase*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa terbaik manakah dari biji pepaya yang memiliki interaksi dan afinitas terbaik terhadap enzim HMG-CoA *reductase*. Mekanisme interaksi molekul antara ligan-reseptor dapat dilakukan melalui metode *molecular docking* dengan *software* PLANTS. Ligan ditambatkan pada reseptor HMG-CoA *reductase*. Analisa interaksi ikatan hidrogen dilakukan melalui metode visualisasi menggunakan *software* Molegro Molecular Viewer (MMV). Adapun ligan dari kandungan senyawa pada biji pepaya yaitu, karpain, benzil isothiosinat, benzil glukosinolat, glukotropeolin, benzil tiourea, asam oleat, dan β -sitosterol. Hasil interaksi ligan-reseptor pada senyawa kandungan biji pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap reseptor HMG-CoA *reductase*, diperoleh satu senyawa terbaik, yaitu benzil glukosinolat yang memiliki ChemPLP *score* sebesar -90,5491 kkal/mol serta memiliki sebanyak delapan interaksi ikatan hidrogen dan berpotensi untuk dapat dikembangkan sebagai kandidat obat antihiperkolesterolemia.

Kata Kunci: Biji Pepaya, HMG-CoA *reductase*, Antihiperkolesterolemia,

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT atas segala karunia-Nya, serta shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah, atas izin, pertolongan dan segala kemudahan-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **MOLECULAR DOCKING TERHADAP KANDUNGAN SENYAWA BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) TERHADAP HMG-CoA REDUCTASE SEBAGAI ANTIHIPERKOLESTEROLEMIA.**

Penulisan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah PROF. DR. HAMKA. Melalui skripsi ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr.Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
7. Bapak dan Ibu dosen yang telah senantiasa memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna dan bermanfaat selama perkuliahan dan penulisan skripsi ini.
8. Ibu Hariyanti M.Si., Apt., selaku pembimbing I, dan Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si, selaku pembimbing II dan Pembimbing Akademik yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis serta memberikan waktu, ilmu, saran, dan kesabaran, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Seluruh staf tatac usaha dan civitas kampus yang telah membantu segala administrasi dan kenyamanan selama perkuliahan dan penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak memiliki kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukannya.

Jakarta, November 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Biji Pepaya	4
2. Kolesterol	5
3. Hiperkolesterolemia	6
4. Enzim HMG-CoA <i>Reductase</i>	7
5. Simvastatin	7
6. Ligan Senyawa	9
7. Bioinformatika	11
8. Protein Data Bank (PDB)	12
9. <i>Molecular Docking</i>	12
10. Aturan <i>Lipinski Rule of Five</i>	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
B. Alat dan Bahan	17
C. Prosedur Penelitian	18
1. Preparasi Struktur Protein	18
2. Preparasi Ligan	19
3. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	20
4. <i>Molecular Docking</i> dengan PLANTS 1.2	21
5. Analisis Hasil <i>Docking</i>	22
6. Visualisasi Kontak Residu Antara Reseptor dengan Ligan	22
7. Analisis <i>Drug Scan</i>	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
1. Preparasi Struktur Protein	24
2. Preparasi Ligan	26
3. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	27
4. <i>Molecular Docking</i> dengan PLANTS	28
5. Glukosinolat	31
6. Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	32

	7. Analisis <i>Drug Scan</i>	39
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	41
	A. Simpulan	41
	B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA		42
LAMPIRAN		49



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Program Pendidikan Kolesterol Nasional : Pedoman Pengobatan untuk Orang Dewasa (1993) (Katzung 2002)	6
Tabel 2. Ligan Senyawa Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) (Zinc 2017)	10
Tabel 3. Ligan Senyawa Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) (PubChem 2017)	11
Tabel 4. Hasil <i>Molecular Docking</i> Antara Ligan Pembanding dan Ligan Uji Biji Pepaya dengan HMG-CoA <i>Reductase</i> Menggunakan <i>Software</i> PLANTS 1.2	29
Tabel 5. Hasil Visualisasi Interaksi Ikatan Hidrogen Ligan-Reseptor Antara Ligan Asli, Ligan Uji, dan Ligan Pembanding Terhadap Reseptor HMG-CoA <i>reductase</i> Menggunakan <i>Software</i> MMV	33
Tabel 6. Hasil Prediksi Aturan Lipinski (Chemicalize 2017)	39



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Simvastatin (Drugbank 2017)	7
Gambar 2. Mekanisme Kerja Obat Golongan Statin dalam Menghambat Biosintesis Kolesterol (Manzoni dan Rollini 2002)	8
Gambar 3. Hasil Preparasi Protein (a) 1HW9.yob; (b) protein.mol2; (c) ref_ligand.mol2.	25
Gambar 4. Pose Antara Ligan Asli Struktur Kristalografi Dengan Salinan Ligan <i>hasil Redocking</i> (Kuning: Salinan Ligan Asli Hasil <i>Redocking</i> ; Biru: Ligan Asli Kristalografi).	27
Gambar 5. (a) <i>Zoom Out</i> , (b) <i>Zoom in</i> ; Visualisasi <i>Binding Site</i> pada 1HW9 (Grid Box: Lingkaran Hijau) Melalui <i>Software MMV Berdasarkan Hasil Redocking</i> dengan PLANTS 1.2.	28
Gambar 6. Struktur Ligan Asli 1HW9: SIM (Simvastatin Acid) (Istvan dan Deisenhofer 2017)	30
Gambar 7. Struktur Benzil Glukosinolat (Chemicalize 2017)	31
Gambar 8. Interaksi Ikatan Hidrogen yang Terbentuk Pada Ligan Pembanding (Simvastatin) dengan Reseptor	34
Gambar 9. Interaksi Ikatan Hidrogen yang Terbentuk Antara Asam Oleat dengan Reseptor (Ikatan hidrogen Ditunjukkan dengan Garis Biru Putus-putus).	35
Gambar 10. Interaksi Ikatan Hidrogen yang Terbentuk Antara Glukotropeolin dengan Reseptor (Ikatan hidrogen Ditunjukkan dengan Garis Biru Putus-putus)	36
Gambar 11. Interaksi Ikatan Hidrogen yang Terbentuk Antara Benzil Glukosinolat dengan Reseptor (Ikatan hidrogen Ditunjukkan dengan Garis Biru Putus-putus)	37
Gambar 12. Perangkat Lunak YASARA 17.1.28	51
Gambar 13. Perangkat Lunak <i>MarvinSketch</i> 17.13	51
Gambar 14. <i>Terminal Linux</i>	51
Gambar 15. Residu Katalitik pada 1HW9 yang Berikatan dengan Ligan Asli (3 Dimensi)	52
Gambar 16. Interaksi Ikatan Hidrogen pada 1HW9 yang Berikatan dengan Ligan Asli (3 Dimensi)	52
Gambar 17. Hasil Analisa Lipinski Simvastatin	53
Gambar 18. Hasil Analisa Lipinski Benzil Glukosinolat	53
Gambar 19. Hasil CHEMPLP Score Hasil <i>Molecular Docking</i> pada <i>Native Ligand</i>	64
Gambar 20. Hasil CHEMPLP Score <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Pembanding (Simvastatin)	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Bagan Pola Penelitian 49
Lampiran 2.	Pose dan Nilai RMSD Hasil Validasi Metode pada Ligan Asli 1HW9 50
Lampiran 3.	Dokumentasi Penelitan 51
Lampiran 4.	Pocket Cavity pada 1HW9 52
Lampiran 5.	Hasil Drug Analisis Lipinski Melalui <i>Chemicalize</i> 53
Lampiran 6.	Tampilan <i>Protein Data Bank</i> 1HW9 54
Lampiran 7.	Hasil Preparasi Ligan Asli 55
Lampiran 8.	Hasil Preparasi Simvastatin 56
Lampiran 9.	Hasil Preparasi Ligan Karpain 57
Lampiran 10.	Hasil Preparasi Ligan β -Sitosterol 58
Lampiran 11.	Hasil Preparasi Ligan Benzil Thiourea 59
Lampiran 12.	Hasil Preparasi Ligan Benzil Isotiosianat 60
Lampiran 13.	Hasil Preparasi Ligan Benzil Glukosinolat 61
Lampiran 14.	Hasil Preparasi Ligan Asam Oleat 62
Lampiran 15.	Hasil Preparasi Ligan Glukotropaeolin 63
Lampiran 16.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> Hasil <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Asli dan Ligan Pemanding (Simvastatin) 64
Lampiran 17.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Karpain 65
Lampiran 18.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Benziltiourea 66
Lampiran 19.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Benzilisotiosianat (BITC) 67
Lampiran 20.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Benzilglukosinolat (BG) 68
Lampiran 21.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan Asam Oleat 69
Lampiran 22.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan <i>Glucotropaeolin</i> 70
Lampiran 23.	Hasil CHEMPLP <i>Score</i> dari <i>Molecular Docking</i> pada Ligan β -sitosterol 71

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu gangguan kadar lemak dalam serum darah ditandai dengan kadar kolesterol total dalam darah lebih dari 240 mg/dL (Dewi 2012). Hiperkolesterolemia mengakibatkan penyempitan pembuluh darah (arterosklerosis). Arterosklerosis berhubungan dengan PJK dan penyakit pembuluh darah perifer. Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan masalah kesehatan yang paling utama baik di negara maju maupun negara berkembang. Berdasarkan data WHO pada tahun 2014, diperkirakan 17,5 juta orang meninggal akibat dari penyakit kardiovaskular, atau sekitar 31% dari penyebab kematian diseluruh dunia. Diperkirakan sekitar 7,4 juta jiwa meninggal diakibatkan karena penyakit jantung koroner (PJK) (WHO 2014).

Hiperkolesterolemia dapat diobati dengan meminum obat, baik sintetis maupun alami atau tradisional, yang masih terus diteliti efektivitas, efek samping dan toksisitasnya (Hardiningsih dan Nurhidayat 2006). Salah satu pengobatan dengan obat sintetis adalah dengan obat-obatan golongan statin (Hardianto 2014). Golongan statin merupakan obat yang banyak digunakan untuk mengatasi hiperkolesterolemia (Hardianto 2014). Statin memiliki mekanisme kerja sebagai inhibitor enzim HMG-CoA *reductase* (Drugbank 2017). Statin dapat langsung menurunkan kadar kolesterol secara cepat, tetapi penelitian yang dilakukan oleh (Hippisley-Cox dan Coupland 2010) melaporkan bahwa penggunaan statin dalam kondisi tertentu dapat menyebabkan efek samping berupa gagal ginjal, miopati sedang/berat, kataerak, dan disfungsi hati sedang/berat (Taqwin 2014). Mengingat efek samping yang dapat ditimbulkan, maka dapat ditemukan beberapa alternatif lain dengan memanfaatkan tanaman obat sebagai anti hiperkolesterolemia, yang kedepannya dapat meminimalkan efek samping dari penggunaan obat sintetis.

Salah satu bagian tanaman obat yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antihiperkolesterolemia adalah biji pepaya. Tetapi umumnya biji pepaya dibuang begitu saja, padahal biji pepaya pun memiliki manfaat seperti efektif sebagai obat cacing dan pengobatan pada hipertensi, diabetes mellitus, dan hiperkolesterolemia

mealporkan bahwa jus biji pepaya dapat menurunkan tingkat kadar kolesterol total sebesar 39% dengan dosis sejumlah 7,2 g/200 gram BB tikus/hari. Kemudian didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Lusiana dkk. (2012), menyebutkan bahwa ekstrak biji pepaya memiliki efek penurunan kolesterol sebesar 87,51% dengan dosis 200 mg/kgBB/hari.

Biji pepaya memiliki beberapa kandungan senyawa yang diduga memiliki efek penurunan kadar kolesterol dengan mekanisme menghambat enzim HMG-CoA *reductase*. Telah dilaporkan bahwa kandungan zat fitokimia dalam biji pepaya mengandung flavonoid, saponin, dan tanin (Olivera *et al.* 2007). Golongan flavonoid, saponin, dan tanin dapat menurunkan aktivitas HMG-CoA *reductase* sehingga dapat menghambat sintesis kolesterol (Siregar 2015; Afrose *et al.* 2010). Kandungan utama yang terkandung dalam biji pepaya yaitu, asam lemak, protein kasar, serat kasar, minyak pepaya, karpain, benzil isotiosianat, benzil glukosinolat, glukotropaeolin, benzil tiourea, hentriakontan, β -sitosterol, *caricin* dan enzim nyrosin (Yogiraj *et al.* 2014). Selain itu, terdapat pula senyawa lain, seperti alkaloid, steroid, minyak atsiri, asam oleat dan asam palmitat (Satriyasa dan Pangkahila 2010).

Berdasarkan data yang dilaporkan oleh Yogiraj *et al.* (2014), biji pepaya memiliki beberapa kandungan senyawa metabolit sekunder. Berdasarkan data tersebut, dipilih tujuh senyawa metabolit sekunder dari biji pepaya sebagai ligan uji, seperti β -sitosterol, karpain, benzil isothiosinat, benzil glukosinolat, glukotropaeolin dan benzil thiourea. Asam oleat juga diujikan dalam penelitian ini. Asam oleat termasuk bagian dari asam lemak yang terkandung dalam biji pepaya. Berdasarkan studi yang dilakukan Natali *et al.* (2007), menyebutkan bahwa asam oleat memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim HMG-CoA *reductase*.

Enzim merupakan salah satu target kerja obat tingkat molekular terbanyak setelah reseptor (Ngili 2009). Mekanisme interaksi antara enzim HMG-CoA *reductase* dan kandungan senyawa biji pepaya dapat diteliti dengan menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk membantu menemukan senyawa yang kemungkinan besar berpotensi sebagai obat, dengan membutuhkan waktu yang relatif singkat (Zukrullah dkk. 2012). Berdasarkan latar

belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui mekanisme interaksi antara enzim HMG-CoA *reductase* dengan ligan senyawa pada biji pepaya. Enzim akan *didocking* dengan masing-masing ligan melalui *software* PLANTS 1.2 dan kemudian divisualisasi untuk melihat interaksi yang terbentuk antara ligan-reseptor melalui *software Molecular Molegro Viewer* (MMV). Dari proses tersebut, sehingga dapat diketahui senyawa fitokimia manakah dari biji pepaya yang diduga memiliki potensi sebagai inhibitor enzim HMG-CoA *reductase*. Struktur 3 dimensi enzim HMG-CoA *reductase* diunduh dalam format Protein Data Bank (PDB), kemudian dilakukan validasi untuk mengetahui nilai *Root Mean Standar Deviation* (RMSD). Jika nilai RMSD $<2\text{\AA}$, maka proses penambatan molekuler dapat dilakukan dan senyawa dari biji pepaya (ligan) dapat *didocking* dengan reseptor HMG-CoA *reductase*.

B. Permasalahan Penelitian

Senyawa manakah dari biji pepaya (*Carica papaya* L.) yang memiliki mekanisme sebagai penghambat enzim HMG-CoA *reductase* berdasarkan interaksi dan afinitas terbaik terhadap HMG-CoA *reductase*.

C. Tujuan Penelitian

Untuk mencari senyawa terbaik dari kandungan biji pepaya (*Carica papaya* L.) yang memiliki interaksi dan afinitas terbaik terhadap enzim HMG-CoA *reductase* yang berpotensi sebagai antihiperkolesterolemia.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi interaksi molekuler antara ligan senyawa biji pepaya dengan HMG-CoA *reductase*, sehingga dapat diketahui senyawa aktif mana dari biji pepaya (*Carica papaya* L.) yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat anti hiperkolesterolemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Afroze S, Hossain S, Salma U, Miah AG, Tsujii H. 2010. Dietary Karaya Saponin and *Rhodobacter capsulatus* Exert Hypercholesterolemics Effect by Suppression of Hepatic Cholesterol Synthesis and Promotion of Bile Acid Synthesis in Laying Hens. *Artikel Penelitian*. Hlm. 1-7.
- Agistia DD, Purnomo H, Tegar M, Nugroho AE. 2013. Interaksi Senyawa aktif dari (*Aegle marmelos*) Correa. Sebagai Anti Inflamasi dengan Reseptor Cox-1 dan Cox2. *Journal of Traditional Medicine*. **18**(2):80-87.
- Baxevanis AD. 2001. Bioinformatics and the Internet. Dalam: Baxevanis AD, Ouellette BFF (eds.) *Bioinformatics: A practical Guide to the Analysis of Genes and Protein Second Edition*. A John Wiley & Sons, Incorporated Publication. New York. Hlm. 1-17.
- Betancourt MR, Jeffre S. 2001. University Similiarity Measure For Comparing Protein Structures. *Journal Biopolymers*. **59**(5):305-9.
- Bongoni R, Verkerk R, Steenbekkers B, Dekker M, Stieger. 2014. Evaluation of Different Cooking Conditions of Broccoli (*Brassica oleraceae* Var. Italica) to Improve the Nutritional Value and Consumer Acceptance. *Jurnal of Plants Food Human Nutrition*. **69**(3):228-34
- Chemicalize. 2017. *Calculation Structure of Benzyl Glucosinolate and Simvastatin*. www.chemicalize.com. Diakses 10 oktober 2017.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 116-120.
- Dewi CK. 2012. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total pada Tikus Sprague Dawley Hiperkolesterolemia. *Artikel Penelitian*. Semarang: Universitas Diponegoro. Hlm. 1-29.
- Drugbank. 2017. *Simvastatin* <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01076>. Diakses 15 September 2017.
- Duffy FJ, Devocelle M, Shields DC. 2015. Computational Approaches to Developing Short Cyclic Peptide Modulators of Protein-protein Interactions. *Journal Methods in Molecular Biology Computational Peptidology*. **1268**:241-71.
- Emerton D. 2006. Patent Expiries in The US Statin Market: Generics to Slash Market Size by 80 Per cent Over the Next Ten Years. *Artikel Penelitian* **4**(1): 73-78.

- Feig M, Onufriev A, Lee MS, Im W, Case DA, Brooks CL. 2004. Performance Comparison of Generalized Born and Poisson Methods in the Calculation of Electrostatic Solvation Energies for Protein Structures. *Journal of Computation Chemistry*. **25**(2): 265–284.
- Ghelhaar DK, Verkhivker GM, Rejto PA, Sherman GJ, Fogel DB, Fogel LJ, Freer ST. 1995. Molecular Recognition Of The Inhibitor AG-1243 by HIV-1 Protease: Conformationally Flexible Docking by Evolutionary Programming. *Journal of Chemistry and Biology* 2. **2**(5):317-24
- Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. 1999. A Knowledge-Based Approach in designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries For Drug Discovery, A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*. **1**(1):55-68.
- Gill LS. 1992. *Carica papaya L. : Ethomedicinal Uses of Plants in Nigeria*. UNIBEN Press. Benim City. Hlm. 57-58.
- Gu J, Bourne PE. 2009. *Strutural Bioinformatics*. A John Wiley & Sons, Incorporated Publication. New York. Hlm. 207-236.
- Grundy SM. 2005. The Issue of Statin Safety: Where Do We Stand? *Circulation. American Heart Association Journals* . **111**(23): 3016-3019.
- Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. 2007. *PDR for Herbal Medicines*. Fourth Edition. Medical Economics Company. New Jersey. Hlm. 627-628.
- Hardianto D. 2014. Tinjauan Lovastatin dan Aplikasinya: A Review. Lovastatin and Its Application. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. **1**(1):39-40.
- Hardiningsih R, Nurhidayat N, 2006. Pengaruh Pemberian Pakan Hiperkolesterolemia terhadap Bobot Badan Tikus Putih Wistar yang Diberi Bakteri Asam Laktat. *Jurnal Pusat Penelitian Biologi*. **7**(2): 127-130.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. 2010. Individualising The Risks of Statins in Men and Women in England and Wales : Population-Based Cohort Study Division of Primary Care. Nottingham, UK. *British Medical Journal*. **96**(12):939-47.
- Hogue CMV. 2001. Structure Databases. Dalam: Baxevanis AD, Ouellette BFF (eds.) *Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Protein Second Edition*. A John Wiley & Sons Incorporated Publication. New York. Hlm. 83-107.
- Ikawati Z. 2014. *Farmakologi Molekuler: Target Obat dan Mekanisme Molekulernya*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm.37.

- Istvan ES, Deisenhofer J. 2001. Complex Of The Catalytic Portion Of Human Hmg-CoA Reductase With Simvastatin. *Full PDB X-ray Structure Validation Report (Protein Data Bank)*. Hlm 6.
- Istyastono EP. 2010. *Seri Kimia Medisinal Komputasi: Langkah Praktis Docking Gratis*. Molmod.org. Amsterdam. Hlm 1-40.
- Ito MK. 2008. Cardiovascular Disorder. Dalam : Burns MAC, Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer, Malone PM, Kolesar JM, Rotschafer JC. *Pharmacotherapy: Principles and Practice*. The McGraw-Hill Companies. New York. Hlm 176-188.
- Ito MK. 2013. Cardiac and Vascular Disorder. Dalam : Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson P, Kradjan W, Williams B. *Koda-Kimble and Young's applied therapeutics : The Clinical Use of Drugs 10th ed*. Wolters Kluwer: Lippincot Williams & Wilkins. USA. Hlm. 253-256.
- Jain AN. 2006. Scoring Function for Protein-Ligand Docking. *Journal of Current Protein & Peptide Science*. 7(5):407-420.
- James ER, Kenneth GK, Robert AP, Kenneth JS. 1996. Molecules Morphology And Dahlgren's Expanded Order Capparales. *Jurnal Systematic Botany*. 21(3):289.
- Katzung GB, 2002. *Farmakologi: Dasar dan Klinik. Buku 2 Edisi 8*. Terjemah: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Salemba Medika. Surabaya. Hlm. 425-444.
- Khrisna KL, Paridhnavi M, Pater JA. 2008. Review on Nutritional, Medicinal and Pharmacological Properties of Papaya (*Carica papaya* L.). *Journal of Natural Products*. 7(4): 364-373.
- Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorah J. 2004. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Journal of Nature Reviews Drug Discovery*. 3(11):935-949.
- Korb O, Exner TE, Stutzle T. 2016. Empirical Scoring Functions For Advanced Protein-Ligand Docking with PLANTS. Theoretical Chemical Dynamic. Germany. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 49(1): 84-96.
- Korb O, Exner TE, Stutzle T. 2007. An Ant Colony Optimization approach To Flexible Protein-Ligand Docking. *Swarm Intelligence*. 1(2):115-134.
- Kuswadi D. 1985. *Kimia Organik*. Jilid II. Transito. Bandung. Hlm 5.
- Lengauer T, Rarey M. 1996. Computational Methods For Biomolecular Docking. *Journal of Current Opinion in Structural Biology*. 6(3): 402-406.

- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2001. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Journal of Advanced Drug Delivery Reviews*. **46**(1-3): 3–26.
- Lipinski CA. 2003. Physicochemical Properties And The Discovery Of Orally Active Drugs: Technical And People Issues. *Journal of Molecular Informatics: Confronting Complexity*. Hlm. 1-20.
- Lipinski CA. 2004. Lead and Drug-Like Compounds: The Rule-Of-Five Revolution. *Journal of Drug Discovery Today: Technologies*. **1**(4): 337–341.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 1997. Experimental And Computational Approaches to Estimate Solubility and permeability in drug discovery And Development Settings. *Journal of Advanced Drug Delivery Reviews*. **23**(1-3):3-25.
- Lusiana K, Panawidha M, Martono Y. 2012. Ekstrak Limbah Biji Pepaya (*Carica papaya* L. Seeds) Sebagai Anti Penyakit Jantung Koroner. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan pendidikan Sains VII*. **3**(1):194-198.
- Manzoni M, Rollini M. 2002. Biosynthesis and Biotechnological Production of Statins by Filamentous Fungi and Application of These Cholesterol-Lowering Drugs. *Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*. **58**(5): 555-564.
- Marcou G, Ronan D. 2007. Optimizing Fragment And Scaffold Docking By Use Use Of Molecular Interaction Fingerprints. *Journal Of Chemical Information And Modelling*. **47**(1):195-207.
- Murray RK, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. 2012. *Biokimia Harper Edisi 29*. Terjemahan: Manurung L & Mandera L. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 280.
- Molegro. 2010. *Molegro Molecular Viewer: User Manual MMV 2010.2.0 for Windows, Linux, and Mac OS X*. Hlm 1-91.
- Motiejunas D, Wade R. 2006. Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions. Dalam: Taylor JB, Triggle DJ (Eds.). *Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Design*. Elsevier. Amsterdam. Hlm. 193–213.
- Morris GM, Lim-Wilby M, 2008, Molecular Docking, Methods in Molecular Biology. Dalam: Kukol A. *Molecular Modeling of Proteins*. Humana Press. New Jersey. Hlm. 365-382.

- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi II Cetakan I*. Widya Medika. Jakarta. Hlm 216.
- Nakamura Y, Yoshimoto M, Murata Y, Shimoishi Y, Asai Y, Park EY. 2007. Papaya Seed Represents A Rich Source Of Biologically Active Isothiocyanate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **55**(11): 4407-4413.
- Nakanishi M, Goldstein JL, Brown MS. 1988. Multivalent Control of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase. Mevalonate Derived Product Inhibits Translations of mRNA and Accelerates Degradation of Enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. **263**(18): 8929-37.
- Natali F, Siculella L, Salvati S, Gnoni GV. 2007. Oleic Acid is A Potent Inhibitor of Fatty Acid and Cholesterol Synthesis in C6 Glioma Cells. *Journal of Lipid Resolution*. **48**(9):1966-1975.
- National Institutes of Health (NIH). 2002. *Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)*. (02-5215):3167.
- Neal MJ. 2006. *At a Glance: Farmakologi Medis*. Terjemah: Juwalita S. Penerbit Erlangga. Jakarta. Hlm. 46-47.
- Ngili Y. 2009. *Biokimia Dasar*. Rekayasa Sains. Bandung. Hlm 333, 346.
- Olivera T, Ricardi KFS, Almeida MR, Costa MR, Nagem TJ. 2007. Hypolipidemic Effect of Flavonoids and Cholesteramine in Rats Tania. *Latin American Journal of Pharmacy*. **26**(3): 407-410.
- Pine SH, Hendrickson JB, Cram DJ, Hammond GS. 1988. *Kimia Organik 2 Jilid I, II*. Terjemah: Roehyati J, Sasanti WP. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hlm 93, 899.
- Pratama MFY, Abidi SR, Firdaus KA, Aulia AF, Santoso B. 2016. Kajian Docking Molekular Pada Binding Site Pocket Dari Flavopiridol Dalam Menghambat Glikogenfosforilase Menggunakan Pyrx-Autodock Vina. *Jurnal of The Fourth University Research Coloquium*. Hlm. 154-158.
- Puangri T, Abdulkarim SM. and Ghazali HM. 2005. Properties of *Carica papaya* L. (Papaya) Seed Oil Following Extractions Using Solvent and Aqueous Enzymatic Methods. *Journal of Food Lipids*. **12**(1): 62-76.
- PubChem. 2017. *Benzyl Glucosinolate, Benzyl Thiourea*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Diakses pada Tanggal 19 Agustus 2017.
- Purnomo H. 2011. *Kimia Komputasi Molecular Docking*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 18-34.

- Purnomo H. 2013. *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 17-80.
- Putra AMJ. 2014. *Penambatan Molekul (Molecular Docking) dengan Metode Komputasi*. Artikel LIPI. www. Komputasi.lipi.go.id. Diakses 03 Oktober 2017.
- Ramharack R, Tam SP, Deeley RG. 1991. Characterization of Three Distinct Size Classes of Human 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase mRNA: Expression of Transcripts in Hepatic And Nonhepatic Cells. Dalam: *Journal of DNA and Cell Biology*. **9**(9): 677-90.
- RCSB. 2017. *Struktur Pdb Protein*. Diakses pada tanggal: 15 Oktober 2017. <http://www.rcsb.org/>.
- Sarker SD, Nahar L. 2009. *Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi*. Yoyakarta: Pustaka Pelajar. Hlm 15, 39, 41, 42, 44.
- Satriyasa BK, Pangkahila W, 2010. Fraksi Heksan dan Fraksi Metanol Ekstrak Biji Pepaya Muda Menghambat Spermatogonia Mencit (*Mus Musculus*) Jantan. *Jurnal Veteriner*. Denpasar-Bali. **11**(1): 37-39.
- Schneider G, Baringhaus KH. 2008. *Molecular Design: Concepts and Applications*. WILEY-VCH. Germany. Hlm.1-277
- Schneider G, Bohm J. 2000. *Virtual Screening for Bioactive Molecules*. WILEY-VHC. Weinheim. Hlm. 1-308.
- Seenivasan A, Subhagar S, Aravindan R, Viruthagiri T. 2008. Microbial Production and Biomedical Applications of Lovastatin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **70**(6): 701–709.
- Serina JJC. 2013. Enzymatic Inhibitory Activity of Hydroxycinnamates (HCs) In Silico Studies. Universidade de madeira. Portugal. *Master Disertation*. Hlm.112.
- Siregar. 2015. The Effect *Eugenia polyantha* Extract on LDL Cholesterol. *Artikel Review*. Universitas Lampung. **4**(5): 85-92.
- Siswandono, Soekardjo. 1998. *Prinsip-prinsip Rancangan Obat*. Surabaya: Airlangga University Press. Hlm 65, 82, 91, 94.
- Taqwin RM. 2014. Uji Ekstrak Etanol 70% Daging Buah Asam Jawa (*Thamarandus indica* L.) terhadap penurunan kadar kolesterol Total dan Trigliserida Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Dislipidemia. *Naskah Publikasi Ilmiah*. 1-16.

- Verdonk ML, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Taylor RD. 2003. Improved Protein-Ligand Docking Using GOLD. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics Research Article*. **52**(4):609-23.
- Vidya SA. 2005. *Carica papaya*. Dalam: Ramakuty C, Editor. *Indian Medicinal Plants: A Compendium of 500 Species*. Orient Longman Pvt Ltd. Hyderabad. Hlm. 383-384.
- Warisno. 2003. *Budidaya Pepaya*. Yogyakarta: Kanisius. Hlm. 9-10, 15-16.
- WHO. 2014. Global Status Report On Noncommunicable Disease Geneva : *World Health Organization*.
- Wulandary AE, Arum P, Yudishtira B. 2016. Pengaruh Pemberian Jus Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Jantan Galur Wistar Hiperkolesterolemia. Politeknik Negeri Jember. *Jurnal Kesehatan*. **4**(3): 17-18.
- Yogiraj V, Pradeep KG, Chetan SC, Anju G, Bhupendra V. 2014. *Carica papaya* L: An Overview. *International Journal of Herbal Medicine*. **2**(5): 01-08.
- Yuwono T. 2005. *Biologi Molekuler*. Universitas Gadjah Mada. Erlangga. Jakarta. Hlm 22-31.
- Zinc. 2017. *Carpaine, Benzyl Isothiocyanate, Oleic Acid, Glucotropeolin, B-Sitosterol*. <https://www.zinc-docking.org>. Diakses pada Tanggal 19 Agustus 2017.
- Zukrullah M, Aswad M, Subehan. 2012. Kajian Beberapa Senyawa Antiinflamasi Docking Terhadap Siklooksigenase-2 Secara in Silico. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. **16**(1): 37-44.