

# UJI IN SILICO KANDUNGAN SENYAWA TANAMAN ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) UNTUK KANDIDAT OBAT ANTI HIPERLIPIDEMIA

Adira Rahmawaty<sup>1</sup>, Fauzia Rahma Cahyani<sup>1</sup>, Nisa Safitri<sup>1</sup>, Annisa Ayu Ningtyas Carolina Sitepu<sup>1</sup>, Elsa Noor Hapitria<sup>1</sup>, Sandra Megantara<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

## Kata Kunci :

Hiperlipidemia, *Vitis vinifera* L, in silico

## ABSTRAK

Hiperlipidemia merupakan salah satu kelainan metabolik yang ditunjukkan oleh kadar lemak darah yang tidak normal. Hiperlipidemia dapat menjadi penyebab dari Cardiovascular disease (CVD) atau penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab utama kematian secara global. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan obat antihiperlipidemia secara in silico dari senyawa yang terkandung dalam tanaman anggur (*Vitis vinifera* L.) dengan reseptor HMG-CoA reductase inhibitors dengan kode PDB 3CCZ. Pengujian dilakukan dengan serangkaian proses meliputi pencarian senyawa, analisis ADMETOKS, skrining farmakofor dan molecular docking menggunakan AutoDockTools-1.5.6. Berdasarkan hasil uji in silico, diperoleh bahwa isorhamnetin yang terkandung dalam tanaman anggur berpotensi untuk dikembangkan menjadi salah satu kandidat obat antihiperlipidemia dengan nilai ikatan energi dan konstanta inhibisi yang rendah yaitu -7.36 dan 4.01  $\mu\text{M}$  yang juga disertai kesamaan interaksi residu asam amino antara standar dan isorhamnetin yang terdapat pada Asn 658 dan Gly 808.

## PENDAHULUAN

Cardiovascular disease (CVD) atau penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global. Menurut World Health Organization (WHO) diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena CVD pada 2019, yang mewakili 32% dari semua kematian global. Dari kematian tersebut, 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke (1). Salah satu pemicu terbesar dari serangan jantung dan stroke adalah kondisi hiperlipidemia.

Berdasarkan data Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa prevalensi hiperlipidemia di Indonesia sudah sangat tinggi, 72,8% penduduk usia  $\geq 15$  tahun memiliki kadar LDL diatas 100 mg/dL dan 28,8% memiliki kadar kolesterol total di atas 200 mg/dL. Hiperlipidemia sendiri merupakan salah satu kelainan metabolik yang ditunjukkan oleh kadar lemak darah yang tidak normal. Biasanya ditunjukkan dengan tingginya kadar kolesterol, Low Density Lipoprotein (LDL), dan trigliserida serta rendahnya kadar High Density Lipoprotein (HDL) (2).

Hiperlipidemia dibagi menjadi dua klasifikasi besar, yaitu hiperlipidemia primer dan hiperlipidemia sekunder. Hiperlipidemia primer berasal dari sejumlah besar kelainan genetik yang diturunkan oleh pasien sejak lahir, sedangkan hiperlipidemia sekunder biasanya berasal dari etiologi, seperti diet yang tidak sehat, obat-obatan (amiodarone, glukokortikoid), hipotiroidisme, diabetes yang tidak terkontrol, dan/atau rejimen gaya hidup yang buruk (3).

Salah satu obat hiperlipidemia yang paling banyak diresepkan adalah obat golongan statin. Statin menurunkan kadar kolesterol dengan mekanisme penghambatan selektif dan kompetitif 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang membatasi kecepatan konversi HMG-CoA

menjadi asam mevalonat dan prekursor sterol sehingga dapat mengurangi sintesis kolesterol (4).

Saat ini sudah banyak penelitian yang membahas potensi-potensi obat baru dari bahan yang terbarukan salah satunya dari bahan tanaman. Salah satu senyawa dari tanaman yang diketahui memiliki potensi menjadi obat hiperlipidemia adalah resveratrol. Senyawa ini memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan, yang menjadi dasar dalam pengembangan potensi dalam pencegahan CVD (5).

Resveratrol dapat ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada kulit anggur dan anggur merah. Anggur (*Vitis vinifera* L.) memiliki salah satu kandungan senyawa fenolik tertinggi (6). Karena sifat antioksidan dan anti-inflamasinya, senyawa fenolik dikaitkan dengan beberapa efek fisiologis menguntungkan (7). Salah satu efek tersebut adalah menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol yang tinggi sehingga dapat berpotensi menjadi kandidat obat untuk antihiperlipidemia pada penelitian sebelumnya (8).

Molecular docking telah banyak digunakan untuk mencari dan merancang obat potensial baru dari bahan alam (9). Berdasarkan aktivitas biologis buah anggur dan komponen metabolit sekundernya, penelitian ini bertujuan untuk melihat dan memprediksi kandidat obat yang berasal dari senyawa aktif dalam anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap aktivitas penghambatan reduktase HMG-CoA secara in silico.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan terdiri dari struktur tiga dimensi dari HMG-CoA reductase inhibitors yang

Masuk 31-01-2022

Revisi 05-07-2022

Diterima 08-07-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i2.19859

### Korespondensi

Adira Rahmawaty

adira18002@mail.unpad.ac.id

### Copyright

© 2022 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·

Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Agustus 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



diunduh melalui website Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/> dengan kode ID 3CCZ, struktur dari statin dengan klasifikasi oxidoreductase yang digunakan sebagai standar, dan 10 senyawa yang berasal dari tanaman anggur (*Vitis vinifera L.*).

### Alat

Hardware komputer yang digunakan yaitu Intel® Core™ i5 CPU @ 2.0GHz RAM 8.00GB dan Intel® Core™ i3CPU @ 2.0GHz RAM 4.00GB. Software yang digunakan yaitu ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, AutoDock 1.5.6 yang didapat dari website <http://autodock.scripps.edu/downloads>, BIOVIA Discovery Studio 2017 yang didapat dari website <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>, dan Pre-ADMET.

### Cara Kerja

#### Prediksi Sifat Fisikokimia: Lipinski RO5

Pencarian senyawa aktif bahan alam telah dilakukan dan didapatkan senyawa resveratrol serta senyawa lain yang terkandung dalam *Vitis vinifera L.* Kemudian dilakukan pemodelan molekul senyawa uji 2D dan 3D dengan menggunakan software seperti ChemDraw dan LigandScout. Selanjutnya dilakukan prediksi sifat fisikokimia secara online pada laman SwissADME: (<http://www.swissadme.ch/index.php>). Hasil yang ada dilihat dan ditentukan senyawa uji yang sesuai dengan syarat Lipinski Rule of Five.

#### Prediksi ADMET

Pada laman (<https://preadmet.qsarhub.com/>) dipilih perintah "ADME" atau "Toxicity" pada pojok kanan atas laman web, kemudian struktur senyawa uji digambar dan disubmit jika sudah selesai. Hasil prediksi ADME atau toksisitas diunduh dalam format.pdf.

#### Preparasi Ligan dan Reseptor

Ligan dalam format pdb dibuka dengan menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 dipreparasi dengan menambahkan atom hidrogen, merge non polar, dan menambahkan muatan Gasteiger. File disimpan dalam bentuk.pdbqt (Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T)). Sementara untuk reseptor, diunduh terlebih dahulu dalam format pdb pada situs Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode protein 3CCZ. Preparasi yang dilakukan yaitu menambahkan atom hidrogen polar dan muatan Kollman. Reseptor disimpan dalam bentuk.pdbqt.

#### Validasi Metode Molecular Docking

Validitas diketahui dengan cara re-docking-kan kembali native ligand pada protein target yang telah dipreparasi. Metode dikatakan valid apabila nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang diperoleh  $\leq 2\text{Å}$  (19). Untuk koordinat grid box didapatkan hasil berupa besar volume grid box yang digunakan yaitu 40 x 40 x 40 points dengan jarak antar pointnya yaitu 0.375 Å.

#### Docking Ligan Uji pada Protein Target

Metode docking dilakukan dengan menambatkan setiap ligan pada reseptor 3CCZ dengan koordinat penambatan hasil validasi secara berturut-turut untuk x,y,z yaitu 80.476, -2.731, -8.617. AutoDock Tools 1.5.6 digunakan pada simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding terhadap reseptor 3CCZ.

### Analisis Data dan Visualisasi Docking

Hasil docking (.dlg) dapat dilihat menggunakan notepad. Penentuan konformasi kompleks hasil docking dilakukan dengan memilih konformasi dengan nilai energi bebas ikatan terkecil. Visualisasi kompleks dilakukan dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio 2017.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa yang diidentifikasi terdapat dalam tanaman anggur diteliti sifat fisikokimianya untuk melihat potensi dikembangkan menjadi sediaan obat. Parameter fisikokimia dari senyawa yang diuji dapat disesuaikan dengan aturan lipinski. Terdapat 5 aturan, apabila senyawa uji memiliki berat molekul lebih dari 500 Da, maka senyawa tersebut akan sulit menembus membran sel. Nilai log P yang lebih besar dari 5 menunjukkan bahwa senyawa tersebut semakin bersifat lipofilik dan terikat sangat kuat dengan membran sehingga sulit untuk mengenali enzim target dan juga bersifat toksik. Namun nilai log P yang terlalu kecil atau bernilai negatif juga tidak terlalu baik karena senyawa akan sulit untuk menembus membran lipid bilayer. Donor dan akseptor ikatan hidrogen merupakan besaran kapasitas ikatan hidrogen. Apabila kapasitas hidrogen semakin tinggi, maka energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi semakin tinggi pula. Secara umum, Lipinski rules of five (RO5) ini menunjukkan kelarutan senyawa tertentu dalam menembus membran secara difusi pasif (10). Senyawa uji dikatakan memenuhi persyaratan untuk dibentuk sediaan oral apabila tidak lebih dari satu pelanggaran terhadap aturan Lipinski (11).

Tabel 1. Hasil Lipinski Rule of Five

No	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1.	Resveratrol	228,4	1,71	3	3	Memenuhi
2.	Gallic acid	170	0,425	4	4	Memenuhi
3.	Catechin	290	0,53376	5	6	Memenuhi
4.	Caffeic acid	180	0,975	3	3	Memenuhi
5.	Ferulic acid	194,18	1,42	2	3	Memenuhi
6.	Isorhamnetin	316	1,95	4	7	Memenuhi
7.	Syringetin	346	1,73	4	8	Memenuhi
8.	Laricitrin	332	1,4	5	8	Memenuhi

Berdasarkan Tabel 1 dari 30 senyawa yang diuji, terdapat 8 senyawa yang memenuhi syarat Lipinski RO5 dan memenuhi syarat pembuatan sediaan oral. Riset lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui profil farmakokinetik senyawa aktif tersebut.

Senyawa aktif atau lead compound harus memiliki profil ADME yang baik dan tidak bersifat toksik. Senyawa uji akan dievaluasi mengenai profil ADME dan toksisitasnya melalui website PreADMET. Absorpsi obat dapat dilihat dari nilai Human Intestinal Absorption (HIA) dan Caco-2 cell. Distribusi obat dapat dilihat dari nilai Plasma Protein Binding (PPB) dan Blood Brain Barrier (BBB). Profil metabolik yang diukur adalah inhibitor CYP dan profil toksisitas yang diuji adalah karsinogenisitas dan mutagenisitas.

Tabel 2. Hasil Prediksi ADME dan Toksisitas

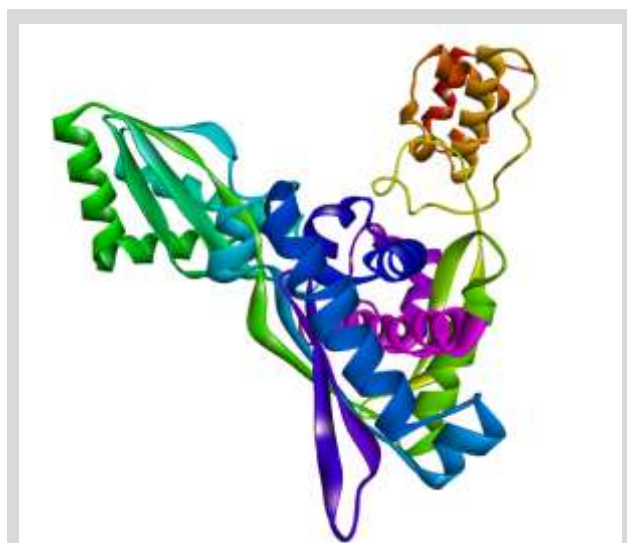
No	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksisitas	
		HIA (%)	CaCO <sub>2</sub> (nm/sec)	PPB (%)	BBB (LogBB)	Mutagen	Karsinogen
1.	Resveratrol	100.00	22.28	-1	1.50	Mutagen	Negatif
2.	Gallic acid	53.70	13.85	65.34	0.35	Mutagen	Negatif
3.	Catechin	66.71	0.66	100.00	0.40	Mutagen	Negatif
4.	Caffeic acid	82.30	21.11	40.29	0.50	Mutagen	Negatif
5.	Ferulic acid	82.30	21.11	40.29	0.50	Mutagen	Negatif
6.	Isorhamnetin	78.35	4.94	83.55	0.06	Mutagen	Negatif
7.	Syringetin	76.30	2.92	95.71	0.05	Mutagen	Negatif

Pada Tabel 2 menunjukkan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas dari tujuh senyawa uji terbaik. Nilai HIA menunjukkan banyaknya senyawa aktif yang terabsorpsi di usus. HIA dihitung dari bioavailabilitas dan absorpsi yang terekskresi melalui urin, empedu, dan feses (12). Dari hasil didapatkan 5 senyawa yang terabsorpsi dengan baik, yaitu resveratrol, caffeic acid, ferulic acid, isorhamnetin dan syringetin dengan nilai HIA 70-100% yang termasuk kedalam kategori baik. Untuk parameter HIA sendiri terdapat 3 kategori yaitu 70-100% termasuk kategori baik, 20-70% termasuk kategori sedang, dan 0-20% termasuk kategori rendah (13)

Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Parameter ini dilakukan untuk mengetahui permeabilitas senyawa aktif sediaan oral secara *in vitro*. Nilai Sel Caco-2  $>70$  nm/sec menunjukkan bahwa senyawa memiliki permeabilitas yang tinggi (14). Hasil menunjukkan bahwa senyawa resveratrol, gallic acid, caffeic acid, ferulic acid, dan isorhamnetin memiliki permeabilitas yang sedang dengan nilai 4 - 70 nm/sec.

Obat harus berada dalam keadaan yang tidak terikat pada plasma protein di dalam tubuh, agar dapat berdifusi menembus membran sel dan berinteraksi dengan target hingga kemudian memiliki aktivitas farmakologi. Nilai PPB dihitung untuk mengetahui banyaknya senyawa aktif yang terikat dengan plasma protein. Dari hasil didapatkan senyawa resveratrol, gallic acid, caffeic acid, ferulic acid, dan isorhamnetin memiliki nilai PPB  $< 90\%$  yang menunjukkan kelima senyawa tersebut berikatan lemah dengan protein plasma (14).

Kemampuan obat untuk menembus sawar darah otak (Blood Brain Barrier) adalah salah satu parameter penting untuk mengurangi efek samping serta toksisitas dan juga meningkatkan aktivitas farmakologis obat (15). Dari hasil didapatkan bahwa senyawa resveratrol, gallic acid, catechin, caffeic acid, dan ferulic acid dapat menembus sawar darah otak dengan baik, dilihat dari nilai  $\text{LogBB} > 0,33$  (16). Dari hasil didapatkan ketujuh senyawa bersifat mutagen tetapi tidak karsinogen.

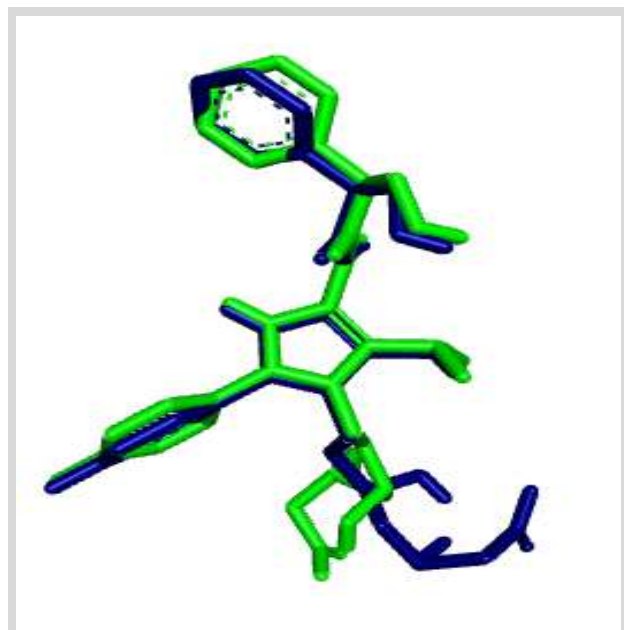


**Gambar 1.** Struktur tiga dimensi dari reseptor HMG-CoA reductase inhibitors dengan kode PDB 3CCZ yang telah dipreparasi

Pengujian dilanjutkan pada preparasi reseptor dan ligan dalam rangkaian uji molecular docking yang dilakukan. 3CCZ merupakan reseptor dari HMG-CoA reductase inhibitors yang memiliki peran penting dalam penyakit hiperlipidemia. Pemodelan 3CCZ ini menggunakan metode X-Ray Diffraction

pada Homo sapiens dengan nilai resolusi 1.70 Å. Ligan yang akan membentuk kompleks dengan reseptor 3CCZ yaitu 5HI (C28H34FN3O6) yang merupakan ligan alaminya. Namun pada proses ini reseptor dan ligan alami tersebut akan dipreparasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2017 untuk memisahkan antara reseptor dan ligan alaminya, serta untuk menghilangkan molekul air yang terbentuk kompleks dengan reseptor (Gambar 1).

HMG-CoA Reduktase (HMGR) merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan mevalonat, yang mana mevalonat berperan dalam sintesis kolesterol (17). Empat residu katalitik kunci pada HMGR yaitu histidin, lisin, aspartat dan glutamat. Protonasi tioanion CoA dilakukan oleh histidin (His-866). Eliminasi CoA sangat penting karena dapat menyerang mevaldehida. Lisin (Lys-735 dan Lys-691) terlibat dalam pembentukan ikatan-H dengan gugus karbonil HMG-CoA dan juga berpartisipasi dalam menstabilkan zat antara mevaldyl-CoA. Aspartat (Asp-690 dan Asp-767) berkontribusi dalam dua tahap reaksi reduktif, ikatan hidrogen dan berperan dalam antar-jemput proton. Sedangkan pada tahap reduktif kedua glutamat (Glu-559) yang berkontribusi. Beberapa asam amino lain, seperti asparagin (Asn755), tirosin (Tyr-479) dan serin (ser-864), juga berkontribusi dalam aktivitas katalitik. Asam amino ini menghubungkan gugus karboksilat HMG-CoA dengan membentuk ikatan hidrogen, membuat kantong hidrofobik di atas HMG-CoA dan menurunkan aktivitas katalitik HMGR (18).



**Gambar 2.** Overlay antara ligan sebelum dan sesudah melalui proses docking (Hijau = Ligan hasil preparasi; Biru = Ligan hasil re-docking)

Pada molecular docking terdapat beberapa parameter yang dapat diketahui. Hasil validasi berupa koordinat grid box dan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD). Nilai RMSD menunjukkan komparasi lokasi konformasi ligan sebelum dilakukan docking dan setelah dilakukan docking, sehingga semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh maka menunjukkan bahwa posisi ligan semakin akurat dan mendekati posisi awalnya (Agistia et al., 2013). Persyaratan nilai RMSD pada suatu validasi terpenuhi bila nilainya  $< 2.0$  Å (19). Nilai RMSD yang diperoleh dari hasil validasi metode sebesar 1.40 Å. Hal ini memenuhi persyaratan dari nilai RMSD yang telah dipersyaratkan. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan melakukan overlay antara ligan alami yang belum melalui proses docking dengan ligan alami hasil re-docking (Gambar 2) terlihat kedua ligan tersebut berhimpit satu sama lain yang menandakan bahwa posisi ligan setelah melalui proses re-



docking kembali mendekati kepada posisi awalnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa reseptor 3CCZ dapat digunakan untuk proses docking dengan ligan-ligan lain yang berasal dari senyawa aktif *Vitis vinifera*.

Selanjutnya dilakukan uji farmakofor pada ligan alami. Farmakofor merupakan susunan 3D dari molekul fungsional, yang memiliki peran sangat penting untuk mengetahui dan memahami interaksi yang terjadi antara reseptor dan ligan (20). Hasil farmakofor menunjukkan 9 ikatan hidrogen akseptor yang ditunjukkan oleh warna merah, 2 ikatan hidrogen donor yang ditunjukkan oleh warna hijau, dan 1 negative ionizable, selain itu terdapat bagian dari ligan yang menunjukkan warna kuning yang menunjukkan sisi hidrofobik dari ligan tersebut (Gambar 3 dan Gambar 4).

Proses docking terhadap senyawa aktif dari *Vitis vinifera* dilakukan dengan memilih 10 senyawa terbaik yang sebelumnya telah melalui proses pemeriksaan dari aturan lipinski dan pemeriksaan prediksi absorpsi, distribusi, dan toksisitas. Berdasarkan hasil docking yang diperoleh, dapat melihat dan membandingkan antara afinitas, konstanta inhibisi, dan interaksi residu yang terjadi antara reseptor dengan ligan uji (Tabel 3).

**Tabel 3.** Hasil penambatan Simvastatin dan beberapa senyawa aktif dari *Vitis vinifera* terhadap reseptor HMG-CoA Reduktase (3CCZ)

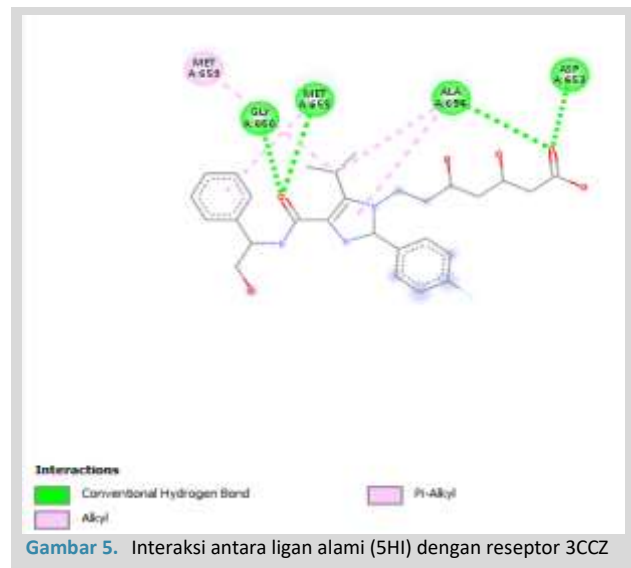
No	Senyawa	ΔG kkal/mol	Konstanta Inhibisi	Interaksi Residu	
				Hidrogen	Hidrofobik
1.	Simvastatin	-8.34	774.46 uM	ASP A: 767 ASN A: 658 GLY A: 808 GLY A: 807	MET A: 655 ALA A: 654
2.	5HI (Ligan alami)	-0.1	841.3 uM	GLY A: 656 MET A: 655 ALA A: 654 ASP A: 653	MET A: 659
3.	Resveratrol	-6.60	14.6 uM	GLN A: 766 GLY A: 765	GLY A: 806 ALA A: 654 MET A: 655
4.	Epigallocatechin	-6.41	20.16 uM	ALA A: 525 GLY A: 656 GLY A: 765 MET A: 655 GLY A: 806 THR A: 809 ASP A: 767	MET A: 655
5.	Gallic acid	-5.29	132.05 uM	VAL A: 805 GLY A: 803 GLY A: 765	GLY A: 806 MET A: 655
6.	Catechin	-6.67	12.97 uM	VAL A: 805 MET A: 657 GLY A: 765	ALA A: 654 MET A: 655
7.	Caffeic acid	-6.50	17.23 uM	ASN A: 658 MET A: 657 GLY A: 765	MET A: 655
8.	Ferulic acid	-6.16	30.62 uM	GLY A: 808 GLY A: 765 MET A: 657 GLY A: 656	GLY A: 807 MET A: 655
9.	Isorhamnetin	-7.36	4.01 uM	ASN A: 658 MET A: 657 GLY A: 808 GLY A: 806 GLY A: 656	ALA A: 654 MET A: 655
10.	Syringetin	-6.46	18.42 uM	GLY A: 656 GLY A: 765 MET A: 655 LYS A: 691 GLN A: 766	GLY A: 808 MET A: 657
11.	Laricitrin	-5.88	48.62 uM	VAL A: 805 MET A: 655 GLY A: 803 GLY A: 765 ASN A: 658	GLY A: 806 ALA A: 654
12.	Polydatin	-7.22	5.07 uM	ASP A: 767 GLN A: 766 GLY A: 803 GLY A: 808	GLY A: 806 MET A: 655 ALA A: 654

Semakin negatif nilai ikatan energi yang didapatkan menandakan bahwa kompleks yang terbentuk antara reseptor 3CCZ dengan senyawa aktif yang berasal dari *Vitis vinifera* lebih stabil. Energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan (afinitas) antara ligan uji dengan protein target. Nilai yang semakin negatif menunjukkan senyawa tersebut memiliki interaksi berupa gaya tarik antar atom yang semakin besar sedangkan gaya tolak antar atom menjadi semakin minimum sehingga konformasi senyawa yang diperoleh

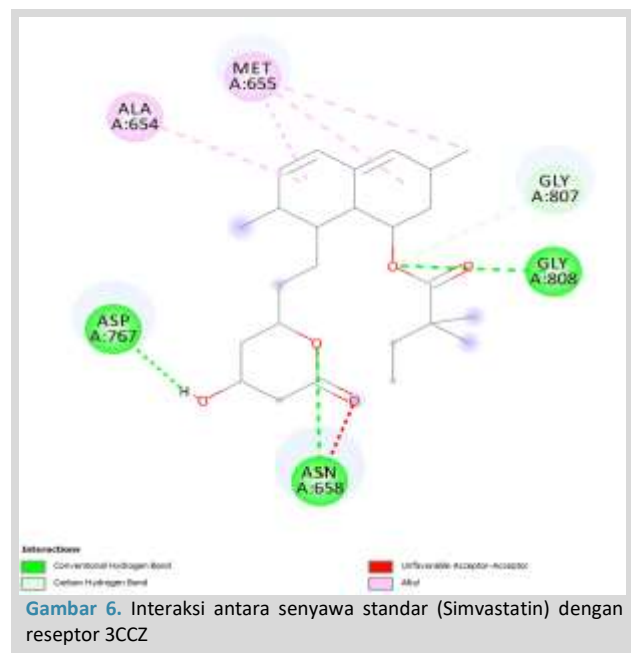
semakin stabil (21). Nilai energi ikatan yang rendah menunjukkan kompleks ligan-protein yang terbentuk stabil

(22). Energi bebas pengikatan terendah (yaitu skor docking terbaik) dan konstanta penghambatan menunjukkan afinitas ligan/protein tertinggi (23). Konstanta inhibisi berbanding lurus dengan jumlah dosis yang diperlukan untuk menimbulkan aktivitas farmakologi. Semakin kecil konstanta inhibisi, semakin kecil jumlah dosis yang dibutuhkan. Pada penelitian ini senyawa aktif yang memiliki energi ikatan terendah yaitu Isorhamnetin dengan konstanta inhibisinya sebesar -7,36. Dengan kecilnya nilai konstanta inhibisi tersebut, bila *Vitis vinifera* dikembangkan menjadi obat antihiperlipidemia maka dapat menimbulkan aktivitas farmakologi walaupun jumlah dosis yang dibutuhkannya kecil.

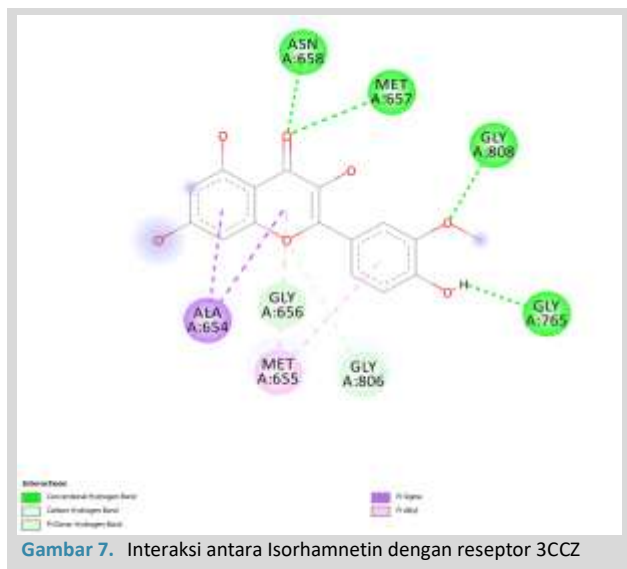
Parameter penting lain yang dipertimbangkan untuk menstabilkan interaksi antar molekul protein target dengan ligan yaitu ikatan hidrogen (H) (24). Pada dasarnya, analisis interaksi ligan-protein mengungkapkan bahwa molekul-molekul ini menempati situs pengikatan yang sama dengan substrat normal (HMG-CoA) dalam domain katalitik dan dapat membentuk ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan interaksi hidrofobik dengan residu di situs pengikatan human HMG-CoA reduktase (hHMGR) (25).



**Gambar 5.** Interaksi antara ligan alami (5HI) dengan reseptor 3CCZ



**Gambar 6.** Interaksi antara senyawa standar (Simvastatin) dengan reseptor 3CCZ



Interaksi antara ligan alami (5HI) dengan reseptor 3CC2 dapat dilihat pada Gambar 5. Studi docking Isorhamnetin dengan reseptor 3CC2 menunjukkan interaksi yang mengikat dengan residu kunci. Analisis docking yang telah dilakukan menunjukkan ada enam ikatan Hidrogen antar molekul antara HMG CoA reduktase dan Isorhamnetin. Residu kunci yang berinteraksi adalah Asn 658, Met 657, Gly 808, Gly 765, Gly 806, dan Gly 656. Pengikatan Isorhamnetin dengan HMG-CoA reduktase bersama dengan residu yang berinteraksi digambarkan pada (Gambar 7). Sedangkan kontak residu asam amino antara reseptor 3CC2 dengan standar (simvastatin) terjadi pada asam amino Gly 808, Asn 658, Asp 767, dan Gly 807 (Gambar 6). Kesamaan interaksi residu asam amino yang berikatan dengan gugus karbonil (C=O) antara standar dan isorhamnetin terdapat pada Asn 658 dan Gly 808.

## DAFTAR PUSTAKA

- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2021 Dec 10];139(25):e1082. Available from: [/pmc/articles/PMC7403606/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053603/)
- Hill MF, Bordon B. Hyperlipidemia. *StatPearls* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
- Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdullah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf* [Internet]. 2021 Nov 8 [cited 2021 Dec 10];13:211-9. Available from: <https://www.dovepress.com/a-narrative-review-of-statin-induced-rhabdomyolysis-molecular-mechanism-peer-reviewed-fulltext-article-DHPS>
- Mahdavi A, Bagherniya M, Fakheran O, Reiner Ž, Xu S, Sahebkar A. Medicinal plants and bioactive natural compounds as inhibitors of HMG-CoA reductase: A literature review. *Biofactors* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Dec 10];46(6):906-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053603/>
- Burin VM, Ferreira-Lima NE, Panceri CP, Bordignon-Luiz MT. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: Evaluation of different extraction methods. *Microchem J*. 2014 May 1;114:155-63.
- Silva LR, Queiroz M. Bioactive compounds of red grapes from Dão region (Portugal): Evaluation of phenolic and organic profile. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2016 Apr 1;6(4):315-21.
- Saputra, F. E. M. Sutrisna, Nurhayani. Uji Efek Ekstrak Etanol 96% Anggur Merah (*Vitis Vinifera*) Terhadap Penurunan Kadar Trigliserida Pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Triton X-100. *Biomedika*. 2017. 8(2) : 31-38.
- Hafidz KA, Puspitasari N, Azminah, Yanuar A, Artha Y, Mun'im A. HMG-CoA reductase inhibitory activity of Gnetum Gnemon seed extract and identification of potential inhibitors for lowering cholesterol level. *J Young Pharm*. 2017 Oct 1;9(4):559-65.
- Brito MA de. Pharmacokinetic study with computational tools in the medicinal chemistry course. *Brazilian J Pharm Sci*. 2011 Oct;47(4):797-805.
- Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol*. 2004 Dec 1;1(4):337-41.
- Zhao YH, Le J, Abraham MH, Hersey A, Eddershaw PJ, Luscombe CN, et al. Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors. *J Pharm Sci* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 10];90(6):749-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11357178/>
- Hartanti, I.R., A. A. Putri, N. N. Auliya AS, A. L. Triadenda, E. Laelasari, C. Suhandi dan M. Muchtaridi. Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *Jurnal Kimia*. 2022. 16(1) : 72-83.
- Nursamsiar N, Toding AT, Awaluddin A. STUDI IN SILICO SENYAWA TURUNAN ANALOG KALKON DAN PIRIMIDIN SEBAGAI ANTIINFLAMASI: PREDIKSI ABSORPSI, DISTRIBUSI, DAN TOKSISITAS. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones)* [Internet]. 2016 Jul 16 [cited 2021 Dec 10];13(1):92-100. Available from: <http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/891/831>
- HARDJONO S. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *J ILMU KEFARMASIAN Indones* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited 2021 Dec 10];14(2):246-55. Available from: <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/38>
- Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem* [Internet]. 2015 May 14 [cited 2021 Dec 10];58(9):4066-72. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 2 [cited 2021 Dec 10];21(22):1-29. Available from: [/pmc/articles/PMC7699354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053603/)
- Lateef T, Naem S, Qureshi SA. In-silico studies of HMG-Co A reductase inhibitors present in fruits of *Withania coagulans* Dunal (Solanaceae). *Trop J Pharm Res*. 2020;19(2):305-12.
- Puratchikody A, Sriram D, Umamaheswari A, Irfan N. 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chem Cent J* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 10];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141229/>
- Abinaya RV, Viswanathan P. Biotechnology-based therapeutics. In: *Translational Biotechnology*. Academic Press; 2021. p. 27-52.
- Hypercube. *HyperChem Release 7: Tools for Molecular Modeling*. Ontario: Hypercube Incorporation; 2002.
- Manna A, Laksitorini MD, Hudiyanti D, Siahaan P. Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH2) Simulated on 20 ns. *J Kim Sains dan Apl* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Dec 10];20(1):30-6. Available from: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/ksa/article/view/15277>
- Vargas JAR, Lopez AG, Piñol MC, Froeyen M. Molecular docking study on the interaction between 2-substituted-4,5-difuryl Imidazoles with different protein target for antileishmanial activity. *J Appl Pharm Sci*. 2018 Mar 1;8(3):14-22.
- Suganya S, Nandagopal B, Anbarasu A. Natural Inhibitors of HMG-CoA Reductase-An Insilico Approach Through Molecular Docking and Simulation Studies. *J Cell Biochem* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Dec 10];118(1):52-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216569/>
- Lin SH, Huang KJ, Weng CF, Shiuian D. Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2021 Dec 10];9:3313-24. Available from: <https://www.dovepress.com/exploration-of-natural-product-ingredients-as-inhibitors-of-human-hmg-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

**Sitasi artikel ini:** Rahmawaty A, Cahyani FR, Safitri N, Sitepu AANC, Hapitria EN, Sandra. Uji n Silico Kandungan Senyawa Tanaman Anggur (*Vitis Vinifera* L.) untuk Kandidat Obat Anti Hiperlipidemia *MFF 2022;26(2):57-62*