



REVIEW ARTICLE

REVIEW ARTIKEL: STUDI *IN SILICO* MOLECULAR DOCKING SENYAWA BAHAN ALAM TERHADAP HMG-COA REDUKTASE SEBAGAI TARGET TERAPI PENURUNAN KOLESTEROL

Charolina^{1*}, Cindy Agustina¹, Diah Suci Rahmawati¹, Dina Novita¹, Efriliana Dian Aningrum¹, Elvina Kusmayanti¹, Erica Tiara Oktaviani¹, Fathia Hanifa Syahida¹, Firdha Mudzhafirah Azfa¹, Muhamad Iqbal Rhamadianto¹

¹Universitas Muhammadiyah Bandung, Bandung; Jl. Soekarno Hatta No.752, Kecamatan Panyileukan, Kota Bandung.

*e-mail korespondensi: charolina.zahra@gmail.com

Article History

Received:

27 Juni 2025

Accepted:

29 Oktober 2025

Published:

30 Oktober 2025

ABSTRAK

Enzim HMG-CoA reduktase merupakan enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol dengan mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh. Hiperkolesterolemia adalah gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total darah. Pengobatan hiperkolesterolemia dilakukan dengan pemberian obat golongan statin seperti Simvastatin atau Atorvastatin. Namun, obat golongan statin dalam pemakaian jangka panjang memiliki efek samping yang cukup merugikan seperti neuropati, hilangnya fungsi kognisi, disfungsi hati dan pankreas, serta disfungsi seksual. Sehingga diperlukan alternatif pengobatan seperti obat herbal yang lebih aman. Maka dari itu, penulisan artikel ini bertujuan untuk mengkaji berbagai jenis senyawa bahan alam yang memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia dengan pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa Withanolide-R, Withanolide-Q, dan Withanolide-J dari *Withania coagulans* memiliki potensi sebagai antihiperkolesterolemia yang lebih efektif dengan nilai energi ikatan sebesar -10,77 kkal/mol, -10,56 kkal/mol dan -10,15 kkal/mol.

Kata kunci: Antihiperkolesterolemia, bahan alam, HMG-CoA reduktase, *molecular docking*, *statin*,

ABSTRACT

HMG-CoA reductase enzyme is an enzyme that plays a role in cholesterol synthesis by converting HMG-CoA into mevalonate so that it can reduce cholesterol levels in the body. Hypercholesterolemia is a lipid metabolism disorder characterized by an increase in total blood cholesterol levels. Treatment of hypercholesterolemia is done by administering statin drugs such as Simvastatin or Atorvastatin. However, statin drugs in long-term use have adverse side effects such as neuropathy, loss of cognitive function, liver and pancreas dysfunction, and sexual dysfunction. So that alternative treatments such as herbal medicines are needed which are safer. Therefore, the writing of this article aims to examine various types of natural compounds that have antihypercholesterolemia activity with an *in silico* approach using the molecular docking method. The results show that Withanolide-R, Withanolide-Q, and Withanolide-J compounds from *Withania coagulans* have potential as more effective antihypercholesterolemia with binding energy values of -10.77 kcal/mol, -10.56 kcal/mol and -10.15 kcal/mol.

Keywords: Antihypercholesterolemia, HMG-CoA reductase, *molecular docking*, *natural materials*, *statin*

Charolina *et al.*

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan lemak yang diproduksi oleh tubuh serta dapat berasal dari makanan hewani. Pada kadar normal, kolesterol bermanfaat untuk membentuk garam empedu dan hormon steroid. Namun, jumlah kolesterol yang melebihi batas normal dapat mengakibatkan proses tersebut terganggu (Luhung *et al.*, 2024). Tingginya kolesterol dalam darah dikenal sebagai hiperkolesterolemia (Karwiti *et al.*, 2022). Hiperkolesterolemia adalah gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol

total darah. Prevalensi terjadinya hiperkolesterolemia di dunia sekitar 45% dan di Indonesia sekitar 35% (Nudhar, 2020). Kolesterol total yang meningkat dapat menjadi faktor risiko penyakit jantung iskemik dan stroke (WHO, 2025).

Terapi lini pertama untuk mengatasi kadar kolesterol yang tinggi adalah obat golongan statin. Jenis obat statin yang telah disetujui oleh FDA yaitu atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, dan pitavastatin. Statin memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat enzim HMG-CoA yang dapat menurunkan kolesterol total, *Low*

Density Lipoprotein (LDL) dan konsentrasi trigliserida serta dapat meningkatkan konsentrasi *High Density Lipoprotein* (HDL) (O'Malley et al., 2020). Enzim 3-hidroksi-3-metilglutaryl-Coenzim A (HMG-CoA) reduktase merupakan enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol dengan mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh (Zechner et al., 2022). Penggunaan statin yang berkepanjangan dapat menyebabkan neuropati, hilangnya fungsi kognisi, disfungsi hati dan pankreas, serta disfungsi seksual (Strilchuk et al., 2020). Hal ini mendorong kebutuhan obat tradisional sebagai terapi alternatif yang lebih aman dan minim efek samping.

Bahan alam merupakan bahan yang berasal dari alam yang memiliki metabolit sekunder ataupun senyawa tunggal yang berasal dari makhluk hidup, baik tumbuhan, hewan maupun organisme (Trianingsih et al., 2021). Senyawa obat dapat ditemukan dalam bahan alam jika mengandung metabolit sekunder. Metabolit sekunder merupakan senyawa organik yang disintesis oleh tanaman dan sumber senyawa yang diklasifikasikan sebagai alkaloid, terpenoid, steroid, fenol, flavonoid dan saponin (Trianingsih et al., 2021).

Kemajuan teknologi telah menghasilkan metode untuk mempercepat studi kandidat senyawa obat. Salah satu metode tersebut adalah studi *in silico* berbasis komputer untuk menganalisis interaksi antara senyawa kandidat dan reseptor target dengan memanfaatkan database yang tersedia di internet (Zhang et al., 2022). Teknik dalam *in silico* yang populer adalah pemodelan *molecular docking* yang merupakan metode berbasis komputer untuk memperkirakan interaksi antara dua molekul dan menciptakan model yang menunjukkan ikatan (Prieto-Martínez et al., 2018). *Molecular docking* umumnya melibatkan dua langkah dalam perhitungan, yaitu autodock dan autogrid. Autogrid merupakan sebuah komponen yang berfungsi untuk mengatur dimensi kotak (*gridbox*). Autodock merupakan sebuah modul yang digunakan untuk melaksanakan proses eksekusi pada *docking* molekuler yang akan menghasilkan konfigurasi dari ligan dalam protein sasaran. Selama proses autodock, data yang diperoleh mencakup skor *docking* dan RMSD (Santoso, 2017).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis penggunaan metode *molecular docking* dalam menemukan senyawa alami yang berpotensi menghambat enzim HMG-CoA reduktase untuk mengatasi hiperkolesterolemia, serta mengevaluasi senyawa-senyawa yang memiliki afinitas tertinggi berdasarkan data *docking* terbaru. Tinjauan artikel ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan obat antikolesterol dari senyawa alami yang lebih efektif.

METODE PENELITIAN

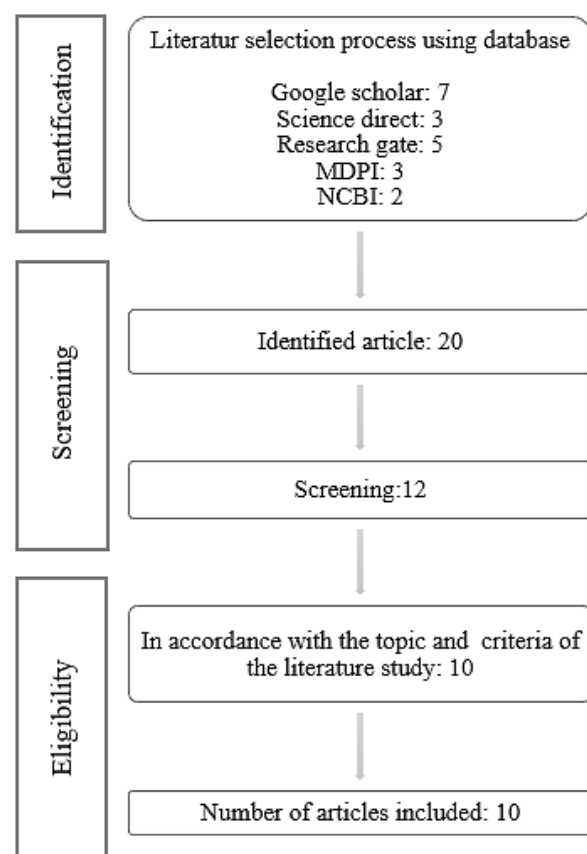
Penelitian ini menggunakan studi literatur dengan pendekatan *review* artikel dengan tujuan mengkaji berbagai hasil penelitian pendekatan *in silico* senyawa yang memiliki aktivitas antikolesterol. Adapun metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu analisis data dari berbagai jurnal yang didapat dari melalui *Google Scholar*, *Science Direct*, *MDPI*, *NCBI* dan *Researchgate* dengan kata kunci yang digunakan adalah *Molecular docking*, HMG-CoA reduktase, antihiperkolesterolemia, statin, bahan alam.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel yang membahas studi *in silico molecular docking* senyawa bahan alam dari suatu tumbuhan yang berpotensi menghambat HMG-CoA reduktase untuk mengatasi hiperkolesterolemia yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah artikel yang tidak mencantumkan data secara jelas.



Gambar 1. Diagram alur proses penyaringan literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil *review* terhadap 10 artikel yang membahas mengenai pengujian *in silico* pada berbagai jenis tanaman herbal yang memiliki senyawa potensial dalam penghambatan enzim HMG-CoA reduktase untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah menggunakan metode *molecular docking*, didapatkan beberapa senyawa alami potensial sebagai antihiperkolesterolemia yang dapat dilihat pada **Tabel 1**. Jumlah artikel yang digunakan terbatas pada 10 artikel karena hanya artikel-artikel tersebut yang memenuhi kriteria inklusi yaitu kesesuaian topik dengan fokus penelitian, kualitas publikasi, serta ketersediaan data yang relevan untuk dianalisis lebih lanjut.

Terminalia bellirica (Triphala)

Triphala merupakan formulasi herbal Ayurveda yang terkenal sebagai pengobatan hiperkolesterolemia yang terdiri dari 3 tanaman diantaranya *Phyllanthus emblica* L. (Phyllanthaceae), *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. (Combretaceae), dan *Terminalia chebula* Retz. Analisis *docking* dilakukan dengan menggunakan AutoDock 4.2 menggunakan template HMG-CoA reduktase (PDB: 1HWK) untuk identifikasi energi pengikatan pada beberapa senyawa fitokimia utama Triphala. Diantara beberapa fitokonstituen Triphala, beta-sitosterol dari *Terminalia chebula* menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi terhadap HMG-CoA reduktase dengan energi pengikatan -7,75 kkal/mol dengan dua interaksi ikatan hidrogen. Dari struktur beta-sitosterol, cincin fenantrena dengan gugus beta hidroksi pada C-3 beta-sitosterol ditemukan terletak di *binding pocket* HMG dari HMG-CoA reduktase dan berinteraksi dengan residu asam amino Arg590 dan Ser684. Gugus beta hidroksi dari beta-sitosterol ditemukan terletak di *binding pocket* HMG pada posisi yang sama dengan bagian asam hidroksi dari atorvastatin. Hasil ini menunjukkan bahwa fitokonstituen beta-sitosterol dalam Triphala berpotensi memberikan efek antihiperkolesterolemia melalui penghambatan HMG-CoA reduktase (Rinthong *et al.*, 2023).

Piper crocatum Ruiz & Pav (Sirih merah)

Tanaman daun sirih (*Piper crocatum*) salah satu jenis tanaman semak yang berasal dari famili piperales, daun sirih sering digunakan sebagai tanaman pengobatan tradisional yang dapat mengatasi berbagai penyakit seperti hipertensi, diabetes, kolesterol, gagal jantung, TBC, peradangan, antibiotik dan antiseptik (Aisyiyah *et al.*, 2021).

Pengujian analisis *docking* menggunakan AutoDock 5 6 dan AutoDock Vina, dengan reseptor enzim HMG-CoA (Kode PDB: 1HWK). Hasil analisis melalui *molecular docking* didapatkan tiga senyawa terbaik yaitu catechin, schisandrin B dan ChEMBL216163 dengan energi afinitas -7,9 kkal/mol,

-8,2 kkal/mol dan -8.3 kkal/mol. Sedangkan nilai RMSD yang diperoleh yaitu 0,9274 Å. Nilai energi afinitas yang semakin negatif menunjukkan aktivitas penghambatan yang paling tinggi. Senyawa pada daun sirih merah diketahui berinteraksi dengan reseptor melalui residu asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dan hidrofobik. Senyawa schisandrin B, catechin dan ChEMBL216163 berinteraksi dengan Ser684, Asp690, Lys691, Lys692 membentuk *binding pocket* dengan asam amino yang membentuk *cis loop* pada situs aktif enzim. Berdasarkan hal tersebut senyawa aktif pada sirih merah memiliki potensi sebagai inhibitor kompetitif dengan mengikat situs aktif pada HMG-CoA reduktase (Fatima *et al.*, 2021).

Zea mays L (Jagung Ungu)

Jagung ungu (*Zea mays* L.) kelompok varietas jagung batu (*Z. mays* var. *indurata*); juga disebut jagung India atau jagung calico (Kim *et al.*, 2023). Hasil AutoDock Vina menunjukkan bahwa Atorvastatin dan Simvastatin berikatan dengan residu asam amino penting pada "cis-loop" protein melalui ikatan hidrogen. Keduanya berinteraksi dengan Lys692, namun hanya Atorvastatin yang juga berinteraksi dengan Ser684 dan Asp690. Jumlah ikatan hidrogen dan pasangan ion menciptakan muatan dan bentuk yang saling melengkapi, mirip dengan HMG statin (Horna-Rodriguez *et al.*, 2022)

Berdasarkan hasil *molecular docking* ditemukan bahwa beberapa senyawa polifenol pada jagung ungu memiliki interaksi yang signifikan dengan enzim HMG-CoA reduktase. Dari dua puluh dua senyawa yang diteliti oleh (Horna-Rodriguez *et al.*, 2022), terdapat enam senyawa yang menunjukkan interaksi paling kuat, ditandai dengan nilai energi afinitas (ΔG°) yang paling rendah, yaitu asam protocatechuic (-6.8 kkal/mol), asam caffeic (-6.7 kkal/mol), asam vanilat (-6.4 kkal/mol), asam ferulat (-6.2 kkal/mol), asam p-koumarat (-6.0 kkal/mol), dan asam 4-hidroksibenzoat (-6.0 kkal/mol). Senyawa ini berikatan dengan residu aktif penting seperti Asn658, Arg590, dan Glu559. Serta menunjukkan nilai K_i rendah dan efisiensi ligan tinggi. Temuan ini mendukung potensi senyawa tersebut, khususnya asam protocatechuic, sebagai kandidat obat alami penurun kolesterol.

Citrullus lanatus (Semangka)

Semangka (*Citrullus lanatus*) ialah salah satu tanaman penghasil buah yang banyak tumbuh di Indonesia. Termasuk ke dalam famili Cucurbitaceae, buah ini mengandung senyawa metabolit sekunder yang dapat menurunkan plasma kolesterol total pada orang dewasa yang mengalami obesitas, dislipidemia, prehipertensi, atau diabetes. Dilakukan pengujian *in silico molecular docking* AutoDock 4.2 dan didapatkan sebanyak 6 jenis senyawa yang memiliki interaksi dengan asam amino diantaranya: Arginin, Betain, Sitrulin, Kukurbitasin, Likopen, dan Pektin, dari

keenam senyawa tersebut senyawa yang berpotensi menjadi kandidat obat adalah senyawa pektin dan sitrulin, pektin dan sitrulin berikatan dengan gugus asam amino Serin (Ser684) yang sama-sama berinteraksi dengan obat pembanding simvastatin untuk

menghambat HMG-CoA reduktase dalam penurunan kadar kolesterol tubuh (Fauzi et al., 2019).

Sitrulin menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -5,67 kkal/mol, sedangkan pektin

Tabel 1. Hasil Pengamatan Uji *In Silico* Tanaman Herbal terhadap Senyawa Potensial Antikolesterol

Tanaman	Senyawa	PDB	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	RMSD	Referensi
<i>Terminalia chebula</i>	Beta-sitosterol	1HWK	-7.75	Arg590 Ser684	0,52 Å	(Rinthong et al., 2023)
<i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav	Catechin	1HWK	-7.9	Ser684	0,9274 Å	(Fatima et al., 2021)
	Schisandrin B		-8,2	Asp690		
	CHEMBL216163		-8.3	Lys691 Lys692		
<i>Zea mays</i> L	Protocatechuic acid	1DQA	-6,8	Asn658	-	(Alex-sandra et al., 2022)
	Vanillic acid		-6,4	Arg590		
	p-coumaric acid		-6,0	Glu559		
	Caffeic acid		-6,7			
	Ferulic acid		-6,2			
	4-hydroxybenzoic acid		-6,0			
<i>Citrullus lanatus</i>	Sitrulin	1HW9	-5.67	Ser684	1,755 Å	(Fauzi et al., 2019)
	Pektin		-7.27			
<i>Ginkgo Biloba</i>	Amentoflavone	1HWK	-10,1	Lys735A	0,8061 Å	(Agosto, 2025)
	Bilobetin		-9,79	Ser684B Lys691B Glu559A Gly860A Glu665B Ala751A		
<i>Clitoria ternatea</i>	Quercetin	1HWL	-8.2	Glu559	2,10 Å	(Saputra & Arjita, 2024).
	Cyanidin		-7.9	Arg590		
	Taxifolin		-8	Asp690 Lys692 Asn686 Gly560		
<i>Musa paradisiaca</i> L	Methoxyl Pectin	IDQ8	-42,37	His635 Glu700	3,78 Å 2,10 Å	(Tapiory et al., 2020)

Tabel 1. Lanjutan

Tanaman	Senyawa	PDB	Energi Ikatan Bebas (kkal/mol)	Residu Asam Amino	RMSD	Referensi
<i>Caesalpinia sappan</i> L.	Sappanone B	1HW9	-7.71	Ser684	1,005 Å	(Luhung et al., 2024)
	Braziline		-7.34	Asp690		
	Hematoxyline		-7.00	Lys735		
				Leu562		
				Leu853		
				Val683		
	Arg590					
<i>Citrus bergamia</i>	Naringin	1HWK	-9.5	Gly560A	0,85 Å	(Agosto et al., 2024)
	Rhoifolin		-9.6	Asn755A		
	Neohesperidin		-9.7	Arg590B		
	Brutieridin		-9.7	Met655B		
	Neodiosmin		-9.8	Lys691B		
	Skolimosida.		-9.8	Lys692B		
	Narirutin		-9.9	Asp690B		
	Eriocitrin		-10.0	Ala751A		
<i>Withania coagulans</i>	Withanolide R	IDQ8-A	-10.77	Ile535	2,00 Å	(Azmi et al., 2023)
	Withanolide Q	2Q1L-A	-10.56	Met533		
	Withanolide J	-10.52	Cys526			
			Ile530			
			Tyr516			
			Val529			
			Val537			
			Ala762			
			Pro812			
			Gln813			
			Gly531			
			Val521			
			Leu810			
	Ile761					
	Ile535					

menunjukkan nilai ΔG sebesar -7.27 kkal/mol. Sehingga semakin negatif nilai ΔG maka interaksi antara senyawa dengan reseptor semakin stabil dan kuat. Kedua senyawa tersebut menunjukkan nilai ΔG yang paling besar diantara keempat senyawa lainnya. Nilai K_i (Konstanta Inhibisi) yang ditunjukkan oleh sitrulin ialah sebesar 70,23 nM sedangkan pektin sebesar 4.66 nM

menunjukkan konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat 50% aktivitas target enzim. Hasil pengujian parameter bioavailabilitas kedua senyawa tersebut memenuhi standar Lipinski's rule sehingga disimpulkan senyawa tersebut dapat diberikan untuk pengobatan secara oral. (Fauzi et al., 2019). Keempat parameter yang secara global dihubungkan dengan

kelarutan dan permeabilitas suatu senyawa diantaranya berat molekul, Log P, jumlah donor ikatan hidrogen dan jumlah akseptor ikatan hidrogen.

***Ginkgo biloba* (Pohon Rambut Gadis)**

Ginkgo biloba adalah salah satu tanaman yang sangat umum ditanam dalam pengobatan tradisional Tiongkok karena adanya kandungan flavonoid, trilakton, dan terpenoid. Biflavonoid, yang merupakan dimer dari flavonoid, digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit kardiovaskular dan metabolik seperti kolesterol tinggi dan diabetes (Banjari *et al.*, 2018).

Perangkat lunak AutoDock Vina versi 1.1.2 diaplikasikan dalam penelitian ini. Data hasil docking menunjukkan bahwa amentoflavone (-10,1 kkal/mol) dan bilobetin (-9,79 kkal/mol) menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap HMGR dibandingkan dengan obat referensi, atorvastatin (9,29 kkal/mol). Ligan yang memiliki afinitas pengikatan sangat negatif umumnya menunjukkan potensi penghambatan yang lebih baik, karena hubungan yang erat antara pengikatan kuat pada pusat aktif enzim dengan penghambatan aktivitas enzim tersebut. Pada analisis senyawa amentoflavone membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Glu665B, Gly860A, Glu559A, Lys691B, Ser684B, Lys735A, serta pada senyawa bilobetin membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan residu asam amino Ser684B, Lys735, Ala751A, Glu665B dan Glu559A. Nilai RMSD yang diperoleh sebesar 0,8061 Å, angkanya dibawah 2 Å yang mengonfirmasi keberhasilan Autodock vina dalam menambatkan ke protein target. Amentoflavone dan bilobetin menawarkan potensi sebagai penghambat HMGR dalam proses sintesis kolesterol, yang berpotensi untuk menurunkan kadar kolesterol dalam tubuh (Agosto, 2025).

***Clitorea ternatea* (Bunga Telang)**

Bunga telang (*Clitorea ternatea* L.) adalah tumbuhan yang berasal dari famili fabaceae, semua bagian tumbuhan (akar, daun, bunga dan biji) ini dapat digunakan dan memiliki manfaat terhadap kesehatan (Muhammad & Rabeta, 2018). Salah satu kandungan yang ada dalam tumbuhan bunga telang yaitu flavonoid (Marpaung, 2020). Selain itu senyawa aktif lain yang terkandung yaitu sebagai antioksidan, berfungsi terhadap mekanisme perbaikan profil lipid (Marpaung, 2020).

Hasil analisis menggunakan perangkat lunak *pymox* versi 2.5, menunjukkan potensi flavonoid derivatif sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reduktase yang berperan dalam pengendalian kadar kolesterol dalam tubuh. Menurut data analisis yang telah mengacu pada *Lipinski's Rule of Five*, menunjukkan bahwa memiliki kandungan yang hampir serupa dengan obat Rosuvastatin (-8.5 kkal/mol) sehingga beberapa

flavonoid seperti Cyanidin (-7.9 kkal/mol), Quercetin (-8.2 kkal/mol), dan Taxifolin (-8 kkal/mol), memiliki ikatan dengan enzim HMG-CoA reduktase dengan afinitas pengikatan yang cukup baik, baik mendekati maupun melebihi nilai afinitas dari Rosuvastatin sendiri. Residu asam amino yang terlibat dalam interaksi dengan flavonoid dan obat seperti Rosuvastatin dan Taxifolin meliputi Glu559, Arg590, Asp690, Lys692, Asn686, dan Gly560. Serta RMSD dalam struktur 1HWL memiliki resolusi 2,10 Å, yang dimana interaksi ini termasuk ke dalam pembentukan ikatan hidrogen dan pi-akril yang mendukung potensi ketiga senyawa ini sebagai kandidat obat hiperkolesterolemia, sehingga mekanisme kerja yang ditunjukkan hampir serupa dengan obat statin komersial (Rosuvastatin) sehingga berpotensi sebagai alternatif alami dalam pengendalian kadar kolesterol (Basant *et al.*, 2016).

***Musa paradisiaca* L (Kulit Pisang)**

Kulit pisang merupakan salah satu tanaman yang mengandung pektin dalam konsentrasi yang tinggi. Pektin adalah senyawa polisakarida yang terdapat pada tanaman. Pektin diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol total, termasuk LDL, apolipoprotein A, dan apolipoprotein B. Hasil studi *in silico* menggunakan HEX 8.0.0 menunjukkan nilai energi ikatan bebas metoksil pektin dengan HMGR sebesar -42,37 kkal/mol. Ikatan yang terbentuk ini jauh lebih lemah dibandingkan dengan nilai ikatan atorvastatin dengan HMGR sebesar -92,337 kkal/mol dan nilai ikatan *native ligand* (HMG-CoA) dengan HMGR sebagai kontrol sebesar -107,6 kkal/mol. Adapun nilai RMSD yang diperoleh pada asam amino His 635 adalah sebesar 2,10 Å dan pada Glu700 adalah sebesar 3,78 Å (Tapiory *et al.*, 2020). Nilai RMSD yang dapat diterima adalah < 2Å, hal ini menunjukkan bahwa energi pengikatan dan konstanta penambatan yang rendah menandakan keberhasilan penambatan molekul (Nafis *et al.*, 2023)

Ikatan yang terbentuk antara senyawa metoksil pektin dan HMGR menunjukkan bahwa terdapat 2 residu asam amino yang berinteraksi dan membentuk ikatan hidrogen yaitu His635 dan Glu700. Berdasarkan ikatan yang terbentuk, interaksi antara senyawa metoksil pektin dengan HMGR adalah pada sisi aktif, ligan dikatakan berada pada sisi aktif HMGR jika ikatan residu asam amino yang terbentuk adalah E (asam glutamat), D (asam aspartat), dan K (lisin). Asam amino His635 berikatan pada sisi aktif domain kecil dan Glu700 berikatan pada sisi aktif domain besar, dimana sisi aktif domain kecil terdiri dari residu asam amino 592-582, sedangkan domain besar terdiri dari residu asam amino 694-872. Ikatan antara senyawa metoksil pektin dan HMGR menunjukkan kesamaan dengan ikatan antara HMGR dengan *native ligand* yaitu His635. Hasil ini menunjukkan bahwa metoksil pektin dapat menghambat HMGR karena terbentuknya ikatan yang sama dengan *native ligand* HMGR (Tapiory *et al.*, 2020).

***Caesalpinia sappan* L. (Kayu Secang)**

Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) mengandung berbagai senyawa flavonoid, seperti brazilin, brazilein, sappanchalcon, dan protosappanin A yang terbukti secara *in vivo* menunjukkan aktivitas sebagai agen antihiperkolesterolemia, sehingga senyawa flavonoid yang terkandung dalam kayu secang memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat antihiperkolesterolemia. Nilai RMSD yang diperoleh sebesar 1,005 Å (<2 Å) yang menunjukkan adanya kemiripan antara ligan *redocking* dan ligan aslinya sehingga metode penambatan molekuler dapat digunakan pada senyawa standar dan senyawa uji. Dalam mekanismenya, simvastatin ($\Delta G = -9,86$ kkal/mol) bersaing dengan substrat pada sisi yang sama, yaitu membentuk ikatan hidrogen pada Ser684, Asp690, dan Lys735; membentuk ikatan pi-alkyl pada Leu562, Val683, dan Leu853. Senyawa uji yang memiliki hasil terbaik yaitu sappanone B ($\Delta G = -7,71$ kkal/mol) yang memiliki ikatan pada residu asam amino yang sama dengan simvastatin yaitu membentuk ikatan pi-anion pada Asp690 dan pi-alkyl pada Leu853 dan juga membentuk ikatan hidrogen dengan Glu559, Lys691, dan Lys735. Brazilin ($\Delta G = -7,34$ kkal/mol) membentuk lebih sedikit ikatan hidrogen dibandingkan dengan sappanone B. Brazilin memiliki ikatan hidrogen dengan Ser684 dan Lys735 dan juga memiliki ikatan pi-anion pada Asp690, pi-cation pada Arg590 (interaksi pada statin tipe 2) dan pi-sigma pada Leu853. Hematoxylin ($\Delta G = -7,00$ kkal/mol) memiliki ikatan hidrogen pada Ser684, Asp690, dan Lys735, ikatan pi-sigma pada Leu853. Berbeda dari simvastatin, hematoxylin membentuk ikatan pi-cation pada Arg590. Meskipun hematoxylin memiliki energi ikatan yang tidak sebaik brazilin, tetapi hematoxylin memiliki lebih banyak ikatan pada residu asam amino pada sisi aktif enzim daripada brazilin. Berdasarkan hal tersebut dapat dideterminasi bahwa senyawa sappanone B, brazilin, dan hematoxylin akan berinteraksi pada sisi aktif HMG-CoA reduktase (Luhung *et al.*, 2024).

***Citrus bergamia* (Jeruk Bergamia)**

Jeruk bergamia (*Citrus bergamia*) dikenal sebagai bergamot dari famili rutaceae yang mengandung banyak senyawa bioaktif termasuk flavonoid dan polifenol. Hasil studi *in silico* menggunakan AutoDock Vina (versi 1.1.2) didapatkan RMSD sebesar 0,85 Å yang menunjukkan adanya kemiripan antara ligan *redocking* dengan ligan aslinya karena RMSD yang diperoleh <2 Å, dan juga didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa naringin, rhoifolin, neohesperidin, brutieridin, neodiosmin, skolimosida, narirutin, dan eriocitrin memiliki efektifitas ikatan yang lebih kuat atau lebih negatif sekitar -9,5 sampai -10,0 dibandingkan dengan inhibitor HMGR konvensional, yaitu atorvastatin -9,2 kkal/mol. Eriocitrin memiliki efektifitas ikatan yang lebih besar dan kuat yaitu -10,0. Eriocitrin membentuk ikatan hidrogen dengan residu

asam amino di dalam situs aktif HMGR yang terlibat meliputi Gly560A, Asn755A, Arg590B, Met655B, Lys691B, Lys692B, Asp690B, dan Ala751A. Selain itu, terdapat interaksi hidrofobik antara ligan dengan Met655B dan Gly806B, serta interaksi elektrostatik dengan Glu559A. Atorvastatin membentuk ikatan hidrogen dengan Ser 565A dan Ser 661B melalui gugus hidrofobiknya yang besar. Gugus yang menyerupai HMG pada atorvastatin juga berikatan hidrogen dengan Lys735A, His752A, Asn755A, Arg590B, Lys692B, dan Asp690B. Selain itu, atorvastatin menunjukkan interaksi hidrofobik dengan beberapa residu lain, yaitu Ala856A, Leu853A, Val683B, Cys561A, dan Ala 564A. Menariknya, baik eriocitrin maupun atorvastatin menunjukkan pola interaksi ikatan hidrogen yang serupa dengan Asn755A, Arg590B, Lys692B, dan Asp690B, yang dapat mengindikasikan kesamaan pola pengikatan pada situs aktif (Agosto *et al.*, 2024).

***Withania coagulans* (Ginseng India)**

Withania coagulans Dunal dengan famili Solanaceae merupakan tanaman yang mengandung berbagai macam fitokonstituen bioaktif yang memiliki kelarutan, dan karakteristik kimia fisika yang beragam. Tanaman *Withania coagulans* Dunal memiliki sifat antijamur, antiinflamasi, antihiperlipidemia, antiateroklerosis, antihiperlipidemia, antihiperlipidemia serta penangkal radikal bebas dan depresan SPP dalam berbagai literatur. Sebanyak 20 senyawa dari *Withania coagulans* yang diteliti oleh (Azmi *et al.*, 2023) ini telah lolos uji kesesuaian sifat seperti obat (*drug-likeness*) dioptimalkan strukturnya, kemudian di *docking* terhadap *Hmgcr* menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Energi bebas pengikatan (ΔG) dihitung untuk menilai afinitas masing-masing senyawa terhadap protein target, dan nilai ini digunakan untuk menghitung konstanta inhibisi (K_i), yang menunjukkan potensi penghambatan biologis senyawa tersebut. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa senyawa, yang utama yaitu withanolide R, withanolide Q, dan withanolide J, memiliki nilai ΔG yang sangat rendah (masing-masing -10,77; -10,56; dan -10,52 kkal/mol), serta nilai K_i yang sangat kecil (12,68 nM hingga 19,29 nM), menandakan afinitas pengikatan yang sangat kuat. Afinitas senyawa-senyawa ini melampaui beberapa obat penurun kolesterol standar seperti atorvastatin dan simvastatin sebesar (masing-masing -7,4 dan -7,5). Temuan ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa withanolide tersebut memiliki potensi besar sebagai kandidat alami dalam pengembangan obat antihiperkolesterolemia yang efektif dan lebih aman dibandingkan terapi statin sintesis (Azmi *et al.*, 2023).

KESIMPULAN

Berdasarkan 10 tanaman yang telah dikaji, semua senyawa yang diperoleh dari berbagai tanaman tersebut berpotensi sebagai obat antihiperkolesterolemia karena

memiliki energi ikatan yang mendekati dengan obat standar seperti atorvastatin dan simvastatin. *Withania coagulans* dengan senyawa Withanolide-R, Withanolide-Q, dan Withanolide-J memiliki nilai energi ikatan sebesar -10,77 kkal/mol, -10,56 kkal/mol dan -10,15 kkal/mol. Afinitas dari senyawa-senyawa tersebut lebih besar dibandingkan obat standar penurun kolesterol, sehingga memiliki potensi lebih besar sebagai obat antihiperkolesterolemia yang lebih aman dan efektif dari obat statin sintesis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dosen pengampu Kimia Medisinal Universitas Muhammadiyah Bandung yang telah memberi dukungan moril dalam menyelesaikan *review* artikel ini.

CONFLICT OF INTEREST

Penulis menyatakan bahwa tidak ada *conflict of interest* pada penulisan artikel ini.

REFERENSI

- Agosto, N. J., Alambatin, P. B., Bacalso, J., Cabisada, J., & Carating, B. D. 2024. The Evaluation of Citrus bergamia Phytochemicals as Potential Cholesterol-Lowering Agents against HMG-CoA Reductase: An In Silico Molecular Docking Study. *Biol. Life Sci. Forum.*, **35(1)**: 7.
- Agosto, N. J. B. 2025. In silico molecular docking and ADMET prediction of Ginkgo biloba biflavonoids as dual inhibitors of human HMG-CoA reductase and α -amylase. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **90(4)**: 415–429.
- Azmi, M. B., Khan, F., Asif, U., Khurshid, B., Wadood, A., Qureshi, S. A., Ahmed, S. D. H., Mudassir, H. A., Sheikh, S. I., & Feroz, N. 2023. In Silico Characterization of *Withania coagulans* Bioactive Compounds as Potential Inhibitors of Hydroxymethylglutaryl (HMG-CoA) Reductase of *Mus musculus*. *ACS Omega*, **8(5)**: 5057–5071.
- Banjari, I., Marček, T., Tomić, S., & Waisundara, V. Y. 2018. Forestalling the Epidemics of Parkinson's Disease Through Plant-Based Remedies. In *Frontiers in Nutrition*, **5**: 95.
- Basant, N., Gupta, S., & Singh, K. P. 2016. Predicting human intestinal absorption of diverse chemicals using ensemble learning based QSAR modeling approaches. *Computational Biology and Chemistry*, **61**: 178–196.
- Fatima, B., Zaelani, D., Safithri, M., & Andrianto, D. 2021. Molecular Docking of Red Betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Bioactive Compounds as HMG-CoA Reductase Inhibitor (H). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **24(3)**: 101–107.
- Fauzi, M., Junaedi, C., & Rusdin, A. 2019. Penentuan Senyawa Potensial Dari Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) Sebagai Kandidat Obat Dislipidemia. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, **10(1)**: 42-50.
- Horna-Rodriguez A.M., Lopez-Gamboa July, A., Silva-Correa Carmen, R., Antonio, S. G. W., Gamarra-Sanchez Cesar, D., & Villarreal-La Torre Victor, E. 2022. In silico Analysis of the Polyphenolic Metabolites of *Zea mays* L. "Purple Corn" on HMG-CoA Reductase. *Pharmacognosy Journal*, **14(3)**: 549–558.
- Kim, H. Y., Lee, K. Y., Kim, M., Hong, M., Deepa, P., & Kim, S. 2023. A Review of the Biological Properties of Purple Corn (*Zea mays* L.). In *Scientia Pharmaceutica*, **91(1)**.
- Luhung, A., Shefelin, K., Adiputri, N. I., Deliyana, A. N., Colin, M. N., Claudiana, N. S. E., & Nuwarda, R. F. 2024. In Silico Study of Flavonoid from *Caesalpinia sappan* L. against HMG-CoA reductase as Antihypercholesterolemia. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **6(3)**: 48-57.
- Marpaung, A. M. 2020. Tinjauan Manfaat Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Bagi Kesehatan Manusia. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, **1(2)**: 63–85.
- Aisyiyah, N.M, Arsy Al Khairy Siregar, K., Mariana Kustiawan, P., 2021. REVIEW: POTENSI DAUN SIRIH Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Antiinflamasi Pada Rheumatoid Arthritis. *JFSP*, **7(2)**.
- Muhammad E.R., & Rabeta, M. S. 2018. A potential of telang tree (*Clitoria ternatea*) in human health. *Food Research*, **2(5)**: 415–420.
- Nafis, A., Prasetyo, F., Sa'diyah, N., Farhani, D., & Aenah, N. 2023. Literature Review : In Silico Study of Lung Anticancer Proteins. *Jurnal Eduhealt*, **14(4)**: 429-438.
- O'Malley, P. G., Arnold, M. J., Kelley, C., Spacek, L., Buelt, A., Natarajan, S., Donahue, M. P., Vagichev, E., Ballard-Hernandez, J., Logan, A., Thomas, L., Ritter, J., Neubauer, B. E., & Downs, J. R. 2020. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: Synopsis of the 2020 updated U.S. Department

- of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, **173(10)**: 822–829.
- Prieto-Martínez, F.D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. 2018. Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, **21(Supp1)**: 65–87.
- Rinthong, P.O., Pulbutr, P., & Mudjupa, C. 2023. Molecular docking studies of Triphala with catalytic portion of HMG-CoA reductase enzyme. *Journal of HerbMed Pharmacology*, **12(2)**: 262–270.
- Santoso, B. 2017. *Pengaruh Volume Gridbox pada Docking Senyawa dalam Stelechocarpus burahol terhadap Protein Homolog antiinflamasi TRPV1*. The 6th University Research Colloquium 2017. Universitas Muhammadiyah Magelang. p 321-328.
- Saputra, I. P. B. A., & Arjita, I. P. D. 2024. The Potential of Flavonoid Derivative Compounds as Inhibitors of the HMG-CoA Reductase Enzyme for Candidate of Hypercholesterolemia Drugs. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, **10(5)**: 2286–2293.
- Strilchuk, L., Tocci, G., Fogacci, F., & Cicero, A. F. G. 2020. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21(5)**: 531–539.
- Tapiory, A., Octavia Pertiwi, K., Fadilla, K., Reyhanditya, D., & Fatchiyah, F. 2020. In-Silico Analysis of Methoxyl Pectin Compounds from Banana Peels as HMG-CoA Reductase Inhibitor Complexes. *JSMARTech*, **1(2)**: 46–50.
- Trianingsih, R., As, M. A., Alibasyah, L. M., Febriawan, A., Kunci, K., & Fitokimia, A. 2021. Analisis Kandungan Kimia Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida*) Sebagai Obat Herbal. *Journal of Biology Science and Education*, **9(1)**: 694-700.
- WHO. 2025. *Raised Cholesterol World Health Organization (WHO)*. Diakses pada 26 Mei 2025. Available online at <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236>
- Zechner, J., Britza, S. M., Farrington, R., Byard, R. W., & Musgrave, I. F. 2022. Flavonoid-statin interactions causing myopathy and the possible significance of OATP transport, CYP450 metabolism and mevalonate synthesis. *Life Sciences*, **291**: 119975.
- Zhang, X., Wu, F., Yang, N., Zhan, X., Liao, J., Mai, S., & Huang, Z. 2022. In silico Methods for Identification of Potential Therapeutic Targets. In *Interdisciplinary Sciences - Computational Life Sciences*, **14(2)**: 285–310.