

Analisis Mekanisme Antihiperlipidemia Pada Senyawa Tanaman Urang Aring (*Eclipta prostrata*) Melalui In Silico

Jordan Saputra¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang

Corresponding author: fm22.jordansaputra@mhs.ubpkarawang.ac.id

Abstract

Background: Hyperlipidemia is a major metabolic disorder characterized by elevated plasma cholesterol and triglyceride levels and contributes significantly to cardiovascular morbidity worldwide. Alternative therapies derived from medicinal plants with multi-target mechanisms are increasingly explored. *Eclipta prostrata* contains various bioactive secondary metabolites that potentially regulate lipid metabolism. **Objective:** This study aimed to investigate antihyperlipidemic mechanisms of *Eclipta prostrata* compounds using an integrated in silico approach. **Methods:** Secondary metabolites were screened using ADME parameters and Lipinski's Rule of Five followed by target prediction, network pharmacology analysis, *molecular docking*, and molecular dynamics simulations. **Results:** Forty compounds fulfilled ADME parameters from 53 analyzed metabolites. Network pharmacology identified AKT1 as the major target involved in lipid metabolism through PI3K/AKT signaling pathways. *Molecular docking* demonstrated ligand (-9.98 kcal/mol), stigmasterol (-9.75 kcal/mol), and verazine (-9.50 kcal/mol) exhibited high affinity toward AKT1. Molecular dynamics confirmed stable ligand-protein interactions. **Conclusion:** Stigmasterol was predicted as the most promising antihyperlipidemic candidate from *Eclipta prostrata*.

Keywords: *Eclipta prostrata*, antihyperlipidemic, network pharmacology, *molecular docking*, molecular dynamics

Abstrak

Hiperlipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang ditandai peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida serta menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Senyawa bahan alam dengan mekanisme *multi-target* berpotensi menjadi kandidat terapi alternatif. Penelitian ini bertujuan menganalisis mekanisme antihiperlipidemia senyawa aktif *Eclipta prostrata* menggunakan pendekatan *in silico*. Penelitian dilakukan melalui identifikasi metabolit sekunder, *screening ADME*, *prediksi target protein*, *network pharmacology*, *molecular docking*, dan *molecular dynamics*. Sebanyak 53 senyawa dianalisis dan 40 memenuhi parameter ADME. Analisis menunjukkan AKT1 merupakan target utama yang berhubungan dengan jalur PI3K/AKT. Docking menunjukkan ligand+h (-9,98 kcal/mol), stigmasterol (-9,75 kcal/mol), dan verazine (-9,50 kcal/mol) memiliki afinitas tinggi. *Molecular dynamics* menunjukkan interaksi protein dan ligan stabil selama simulasi. Stigmasterol diprediksi sebagai kandidat antihiperlipidemia paling potensial dari *Eclipta prostrata*.

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia adalah suatu kondisi medis yang ditandai dengan peningkatan kadar lipid plasma secara berlebihan dan gangguan metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol, serta penurunan kadar HDL (Andriyas & Hussain, 2023). Menurut World Health Organization (World Health Organization, 2023), penyakit jantung adalah pembunuh utama di seluruh dunia, menyebabkan lebih dari 19,8 juta kematian setiap tahunnya, yaitu sekitar 32% dari seluruh kematian. WHO menyatakan bahwa serangan jantung dan stroke menyumbang sekitar 85% dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskular, dan lebih dari tiga perempat kematian ini terjadi di negara-negara miskin dan berpendapatan menengah. Jadi, mengawasi hal-hal seperti tekanan darah tinggi, kolesterol jahat, dan pola hidup yang salah.

Masalah metabolisme lipid dapat menyebabkan dislipidemia, yang pada dasarnya terjadi ketika produksi dan pembuangan kolesterol tubuh terganggu. Hati mempunyai tugas besar dalam menjaga

kadar lemak dalam darah dengan cara membuat, memindahkan, dan membuang kolesterol (Ndoj et al., 2025; Xia et al., 2021). Ketika konsumsi banyak lemak jenuh, reseptor LDL di hati menjadi kurang aktif, sehingga lebih sulit bagi tubuh untuk menyerap kolesterol dari darah, hati berperan besar dalam hal ini. Ketika LDL dan trigliserida naik, atau HDL turun, hal ini akan mengganggu pergerakan lemak, yang dapat menyebabkan kolesterol menempel pada dinding pembuluh darah dan menyebabkan penumpukan plak. Ketika kadar LDL naik, kolesterol akan menumpuk di arteri, sehingga menyempit. (Yuan et al., 2021).

Terapi menggunakan obat golongan statin telah lama menjadi pilihan utama dalam penanganan Hiperlipidemia berkat efektivitasnya dalam menurunkan kadar kolesterol LDL. Namun, Banyak pasien mengalami intoleransi statin yang dapat bermanifestasi dalam berbagai bentuk efek samping, seperti gejala otot terkait statin, dan dalam kasus yang lebih jarang, kerusakan hati atau miopati, sehingga menghambat kepatuhan pengobatan dan pencapaian target kolesterol yang diinginkan (Stoll et al., 2022). Kondisi ini mendorong pencarian alternatif atau terapi tambahan yang dapat mengatasi keterbatasan statin, khususnya bagi pasien dengan risiko ASCVD tinggi yang tidak dapat mentoleransi statin atau tidak mencapai target LDL-C (Cheeley et al., 2022).

Eclipta prostrata diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, wedelolactone, ecliptine, dan luteolin. Keberadaan senyawa-senyawa tersebut berkontribusi terhadap berbagai aktivitas farmakologis tanaman ini, terutama dalam menjaga keseimbangan metabolisme lipid. Di antara senyawa tersebut, flavonoid merupakan komponen yang banyak dikaitkan dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Melalui aktivitas tersebut, flavonoid berperan dalam mengatur metabolisme lipid sehingga berpotensi membantu menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam tubuh. (Phan et al., 2023).

Pendekatan Network Pharmacology Approach (NPA) telah menjadi pendekatan yang luas digunakan untuk memahami hubungan kompleks antara senyawa aktif pada *Eclipta prostrata* L., target protein, dan jalur biologis yang berperan dalam mekanisme antihiperlipidemia, untuk memetakan interaksi senyawa target serta jalur molekuler yang berhubungan dengan metabolisme lipid, khususnya enzim *HMG-CoA reductase* sebagai target utama. Selanjutnya, metode *molecular docking* diterapkan untuk memprediksi dan mengevaluasi kekuatan afinitas serta pola interaksi antara senyawa pada tanaman urang aring (*Eclipta prostrata*) dengan enzim tersebut menggunakan perangkat lunak seperti *AutoDock* dan *PyRx*, sehingga diperoleh nilai energi ikatan.

Penelitian ini sangat penting dilakukan karena penggunaan pendekatan terintegrasi *network pharmacology* bersama dengan *molecular docking* dapat memberi pemahaman mendalam mengenai mekanisme kerja multi-target dari senyawa aktif *Eclipta prostrata*. Walaupun *Eclipta prostrata* telah dilaporkan memiliki efek hipolipidemik, sebagian besar penelitian masih terbatas pada pengujian aktivitas *in vivo* maka dengan menggunakan pendekatan *network pharmacology*, kita dapat mengidentifikasi protein target kunci dan jalur sinyal yang relevan dalam regulasi metabolisme lipid, sedangkan *molecular docking* memungkinkan analisis afinitas dan stabilitas ikatan senyawa terhadap target seperti HMG-CoA reduktase pada level struktur tiga dimensi. Kombinasi kedua metode ini akan memperkuat prediksi mekanisme kerja dan memberikan bukti komputasional yang lebih valid.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Sebanyak 53 metabolit sekunder *Eclipta prostrata* dikumpulkan dari basis data senyawa dan literatur ilmiah, kemudian digunakan sebagai kandidat antihiperlipidemia.

Alat

Penelitian menggunakan laptop Intel Core i7 RAM 16 GB dengan sistem operasi Windows 11. Perangkat lunak yang digunakan meliputi SwissADME, SwissTargetPrediction, STRING, Cytoscape, PyRx, Discovery Studio, serta software molecular dynamics.

Metode

Network Pharmacology Approach (NPA)

Pendekatan network pharmacology diawali dengan identifikasi metabolit sekunder tanaman urang aring (*Eclipta prostrata*) melalui studi literatur dan penelusuran pada basis data PubChem untuk memperoleh struktur senyawa dalam format canonical SMILES yang digunakan pada analisis komputasi. Selanjutnya, senyawa yang diperoleh disaring menggunakan SwissADME berdasarkan kriteria Lipinski's Rule of Five, yang mencakup massa molekul, tingkat lipofilisitas, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta jumlah ikatan rotasi, guna menilai potensi senyawa sebagai kandidat obat yang dapat diberikan secara oral.

Senyawa yang memenuhi parameter ADME kemudian dianalisis untuk memprediksi target protein menggunakan SwissTargetPrediction dan SuperPred dengan organisme target *Homo sapiens*. Hasil prediksi selanjutnya diseleksi berdasarkan nilai probabilitas $\geq 0,7$ sehingga diperoleh target protein dengan tingkat kepercayaan yang tinggi. Sementara itu, gen yang berkaitan dengan hiperlipidemia dikumpulkan melalui basis data GeneCards menggunakan kata kunci "Hyperlipid" dan "Cholesterol metabolism". Target protein hasil prediksi kemudian dibandingkan dengan gen terkait hiperlipidemia menggunakan Venny 2.1 untuk mengidentifikasi gen yang saling beririsan dan berpotensi terlibat dalam mekanisme antihiperlipidemia. Gen-gen hasil irisan tersebut dianalisis lebih lanjut menggunakan STRING untuk membangun jaringan *interaksi protein* (PPI), kemudian divisualisasikan dengan Cytoscape guna mengidentifikasi *hub gene* berdasarkan parameter sentralitas jaringan.

Molecular Docking

Studi *molecular docking* dilakukan untuk mengevaluasi afinitas interaksi antara metabolit kandidat dengan protein target yang berperan dalam depresi. Struktur ligan diperoleh dari PubChem, kemudian dilakukan optimasi struktur sebelum dikonversi ke format PDBQT. Struktur protein target diunduh dari basis data RCSB-PDB dan dipreparasi melalui penghapusan molekul air, penambahan atom hidrogen, serta penetapan muatan parsial. Selanjutnya, *grid box* ditentukan pada situs aktif protein sebagai area pencarian interaksi. Proses docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina untuk memperoleh nilai energi ikatan (*binding energy*). Hasil docking kemudian dianalisis berdasarkan nilai energi bebas pengikatan dan jenis interaksi yang terbentuk dengan bantuan perangkat lunak Discovery Studio.

Molecular Dynamics (MD)

Simulasi molecular dynamics dilakukan menggunakan perangkat lunak Desmond untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ligan–protein pada kondisi yang menyerupai lingkungan biologis. Sistem dipersiapkan melalui proses solvasi menggunakan model air TIP3P serta penambahan ion guna mencapai kondisi netral. Setelah melalui tahap minimisasi energi dan ekuilibrasi, simulasi dijalankan selama kurang lebih 50 ns. Stabilitas dan dinamika kompleks selama simulasi dievaluasi berdasarkan beberapa parameter, meliputi *root mean square deviation* (RMSD), *root mean square fluctuation* (RMSF), *radius of gyration* (Rg), serta jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk sepanjang waktu simulasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Screening ADME dan Kandidat Senyawa

Sebanyak 53 metabolit sekunder berhasil diidentifikasi dan dilakukan skrining ADME. Hasil menunjukkan 40 senyawa memenuhi parameter drug-likeness sehingga dipilih untuk analisis lanjutan. Hasil ini menunjukkan metabolit urang aring memiliki karakteristik farmakokinetik yang mendukung pengembangan kandidat obat.

Network Pharmacology Approach (NPA)

Network Pharmacology Approach (NPA) digunakan untuk memahami hubungan kompleks antara senyawa aktif, target molekuler, dan jalur biologis tanaman urang-arang (*Eclipta Prostrata*) yang terlibat dalam penyakit hiperlipidemia. Menurut (Zhou et al., 2020) melalui pendekatan ini, peneliti dapat mengidentifikasi komponen aktif suatu bahan, memprediksi target protein yang mungkin berinteraksi dengan senyawa tersebut, serta menentukan gen atau protein yang berhubungan dengan penyakit tertentu sebelum membangun jaringan interaksi biologis seperti *compound–target network*

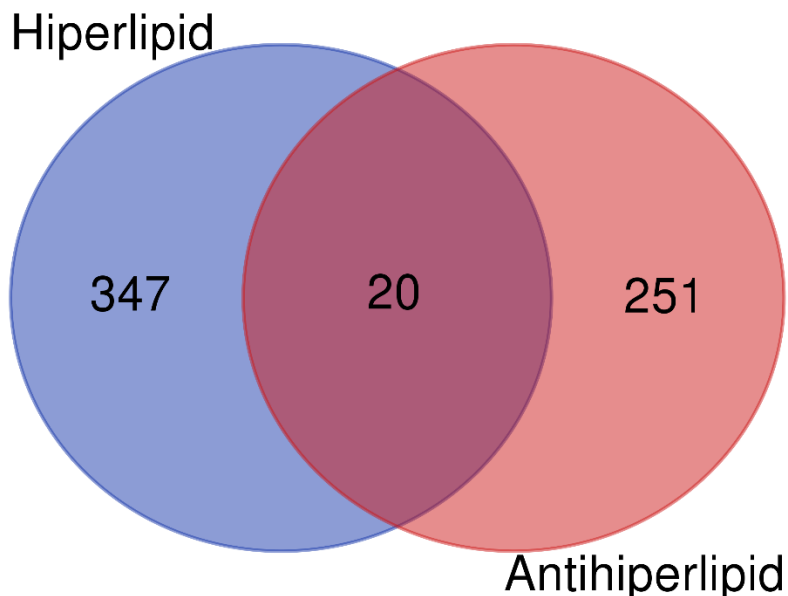
dan *protein-protein interaction network* untuk mengidentifikasi target utama yang berperan dalam mekanisme terapeutik.

Identifikasi senyawa dan gen hiperlipidemia

Sebanyak 53 metabolit sekunder yang memiliki informasi struktur kimia lengkap dalam bentuk Simplified Molecular-Input Line Entry System (SMILES), melalui basis data *Pubchem*. Lalu dilakukan penyaringan senyawa berdasarkan parameter ADME untuk memprediksi kelayakan senyawa sebagai kandidat bioaktif. Analisis ini dilakukan menggunakan *website SwissADME* dengan mempertimbangkan aturan *Lipinski's Rule of Five* sebagai indikator awal senyawa secara farmakokinetik. *Lipinski's Rule of Five* digunakan sebagai parameter awal untuk mengevaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat, khususnya dalam memprediksi kemampuan penyerapan oral dan permeabilitas membran sel melalui difusi pasif. Senyawa yang tidak memenuhi kriteria tersebut umumnya memiliki kemungkinan lebih rendah untuk terserap secara optimal dalam tubuh sehingga kurang potensial untuk dikembangkan sebagai obat (Daina & Zoete, 2016; Hakiki et al., 2024).

Sebanyak 40 senyawa yang memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* selanjutnya dianalisis untuk memprediksi target protein potensial menggunakan *SuperPred*, dan *SwissTargetPrediction* melalui pendekatan *network pharmacology*. Target protein dengan nilai probabilitas $\geq 0,7$ dipilih untuk analisis lanjutan karena memiliki peluang yang lebih baik untuk diserap melalui pemberian oral serta mampu menembus membran sel yang bersifat lipofilik melalui difusi pasif.

Identifikasi gen terkait hiperlipidemia dilakukan menggunakan *GeneCards* dengan kata kunci "Hyperlipid" dan "Cholesterol metabolism". Seleksi gen dilakukan berdasarkan keterkaitannya dengan jalur biologis (*pathway*) depresi, hubungan dengan penyakit, serta statusnya sebagai gen *protein-coding*. Gen-gen yang memenuhi kriteria tersebut kemudian dibandingkan dengan target protein hasil prediksi senyawa menggunakan diagram Venny untuk mengidentifikasi gen yang saling beririsan (*overlapping genes*). Gen hasil irisan tersebut diperkirakan berperan sebagai penghubung antara aktivitas biologis senyawa aktif dalam *Morinda citrifolia* dan mekanisme molekuler yang terlibat dalam depresi. Berikut adalah hasil dari analisis gen tumpang tindih:



Gambar 1 Hasil diagram venny

Tabel 1. Daftar gen tumpang tindih

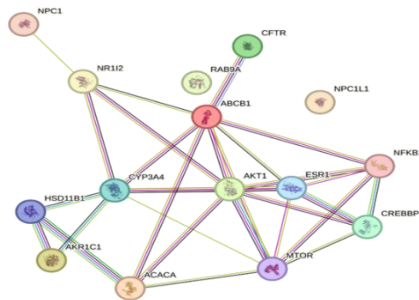
Nama	Jumlah	Protein
antihiperlipid	20	PPARD PPARG ACACA NPC1L1 PPARG CFTR
hiperlipid		ABCB1 MTOR FABP3 AKR1C1 CREBBP FABP4

AKT1 RAB9A NFKB1 ESR1 HSD11B1 NR1I2 NPC1 CYP3A4

Hasil analisis menunjukkan terdapat 20 gen yang saling tumpang tindih antara kedua kelompok tersebut. Gen-gen yang berada pada area irisan diagram Venn menunjukkan kandidat target biologis potensial yang diduga terlibat dalam mekanisme kerja senyawa terhadap hiperlipidemia. Adapun gen-gen hasil irisan pada tabel berikut.

Analisis jaringan *Protein–Protein Interaction (PPI)*

Analisis Protein–Protein Interaction (PPI) dilakukan untuk mengetahui hubungan interaksi antar gen yang saling tumpang tindih yang diduga berperan dalam mekanisme antihiperlipidemia. Jaringan PPI tersebut dikonstruksi menggunakan *website StringDB* dengan memilih organisme *Homo sapiens*.

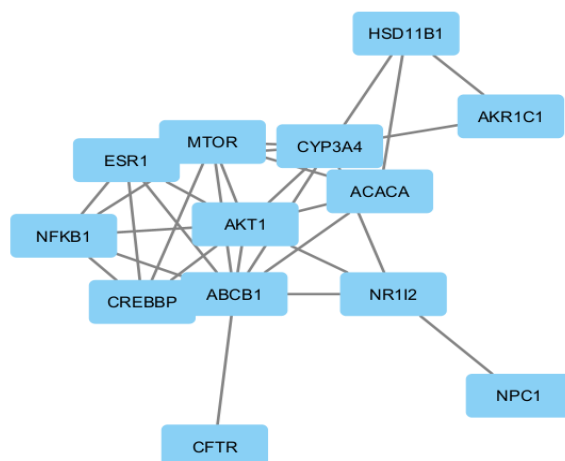


Gambar 2. Hasil identifikasi jaringan *Protein–Protein Interaction (PPI)*

Hasil visualisasi menunjukkan bahwa beberapa protein berada pada bagian pusat jaringan dan memiliki jumlah koneksi yang lebih banyak dibandingkan protein lain, seperti AKT1, ABCB1, ESR1, NFKB1, MTOR, dan CYP3A4, yang menunjukkan bahwa protein-protein tersebut berperan sebagai hub protein dalam jaringan. Menurut Keberadaan hub protein ini mengindikasikan peran pentingnya dalam berbagai jalur biologis yang berkaitan dengan metabolisme lipid, regulasi inflamasi, serta proses seluler yang berhubungan dengan hiperlipidemia, sehingga protein-protein tersebut berpotensi menjadi target utama dalam mekanisme kerja senyawa bioaktif dalam mengatasi hiperlipidemia.

Identifikasi hubungan gen dan reseptor utama

Analisis hubungan antar gen dilakukan menggunakan perangkat lunak Cytoscape untuk mengidentifikasi protein yang memiliki peran penting dalam jaringan interaksi protein. Penentuan *hub gene* dilakukan berdasarkan parameter topologi jaringan, meliputi *degree centrality* (DC), *betweenness centrality* (BC), dan *closeness centrality* (CC). Gen yang termasuk dalam 20% nilai sentralitas tertinggi pada jaringan *protein–protein interaction* (PPI) diklasifikasikan sebagai *hub gene* dan dianggap memiliki kontribusi signifikan dalam regulasi jalur biologis yang berkaitan dengan hiperlipidemia (Karim et al., 2023).



Gambar 3. Hasil Cytoscape identifikasi hubungan gen

Berdasarkan hasil identifikasi *hub gene*, AKT1 termasuk dalam 20% gen dengan nilai sentralitas tertinggi pada jaringan PPI, dengan nilai Degree Centrality (DC) = 8,00, Betweenness Centrality (BC) = 18,2048, dan Closeness Centrality (CC) = 0,75. AKT1 dipilih sebagai target utama karena memiliki tingkat konektivitas tertinggi dalam jaringan serta menempati posisi sentral yang memungkinkan terjadinya komunikasi dan regulasi antarprotein secara efektif AKT1. Penelitian menunjukkan bahwa aktivasi AKT1 berperan dalam pengaturan metabolisme lipid di hati serta mempengaruhi akumulasi lipid dan perkembangan gangguan metabolik yang berkaitan dengan hiperlipidemia (Karim et al., 2023).

Molecular Docking

Molecular docking digunakan pada selanjutnya untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target. Metode ini digunakan untuk mengetahui afinitas ikatan serta posisi senyawa pada sisi aktif protein, sehingga dapat memperkirakan potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat. Dalam penelitian ini, *molecular docking* dilakukan untuk memvalidasi hasil analisis network pharmacology, khususnya untuk melihat kemampuan senyawa aktif tanaman dalam berikatan dengan reseptor target yang telah dipilih, yaitu AKT1. Menurut (Shantaram Dawange et al., 2024).

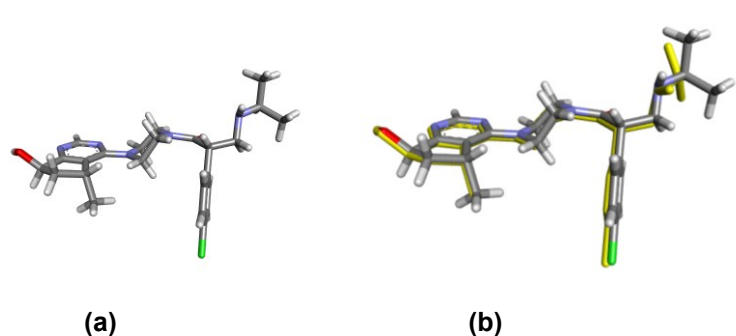
Validasi *molecular docking*

Proses penggabungan antara ligan alami dengan reseptor yang telah dipersiapkan sebelumnya dapat digunakan sebagai langkah validasi dalam metode *molecular docking*. Validasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa struktur protein layak digunakan dalam proses penambatan senyawa uji pada tahap virtual screening, serta untuk mengevaluasi nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD menjadi parameter penting dalam menilai keberhasilan docking, karena menunjukkan tingkat kesesuaian antara posisi ligan hasil docking dengan konformasi referensinya (Adomako et al., 2024). Suatu hasil docking umumnya dianggap valid apabila nilai RMSD kurang dari 2 Å, yang menandakan bahwa interaksi ligan–reseptor memiliki kemiripan tinggi dengan struktur awalnya (Wathon et al., 2024).

Tabel 2. Validasi penambatan *molecular*

Kode PDB	Center (Å)			Dimension (Å)			RMSD (Å)	Binding Energy (kcal/mol)
	X	Y	Z	X	Y	Z		
4EKL	27.185	4.027	11.851	40	40	40	0.620	-10.95

Berdasarkan hasil pada tabel menunjukkan bahwa nilai RMSD hasil validasi docking pada reseptor dengan kode PDB 4EKL adalah sebesar 0,620 Å. Nilai RMSD tersebut berada di bawah ambang batas umum validasi docking yaitu ≤ 2 Å, yang menunjukkan bahwa posisi ligan hasil redocking memiliki tingkat akurasi yang tinggi serta mampu mereproduksi pose ligan secara tepat (Pagadala et al., 2017).



Gambar 4. Struktur Overlay Struktur Ligan Alami 4EKL

Keterangan: (a) ligan sebelum docking, (b) ligan setelah redocking

Secara visual, kedua struktur ligan tampak memiliki kemiripan orientasi dan posisi yang cukup tinggi, yang ditunjukkan oleh tumpang tindih (overlay) antara ligan asli (abu-abu) dan ligan hasil redocking (kuning). Hal ini mengindikasikan bahwa metode docking yang digunakan mampu mereproduksi posisi ikatan ligan secara akurat dalam situs aktif protein

Penambatan molekul

Selanjutnya proses docking dilakukan dengan menetapkan parameter grid box berukuran $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}$ yang mencakup seluruh area situs aktif protein. Titik pusat grid berada pada koordinat $x = 27,185$; $y = 4,027$; $z = 11,851$ dengan nilai spacing sebesar $0,375 \text{ \AA}$. Penentuan parameter ini bertujuan untuk memberikan ruang pencarian yang memadai bagi ligan dalam mengetahui berbagai kemungkinan posisi ikatan pada reseptor. Semakin kecil nilai energi bebas (ΔG) menunjukkan afinitas antara ligan dan reseptor semakin besar.

Tabel 3. Hasil visualisasi penambatan *molecular docking*

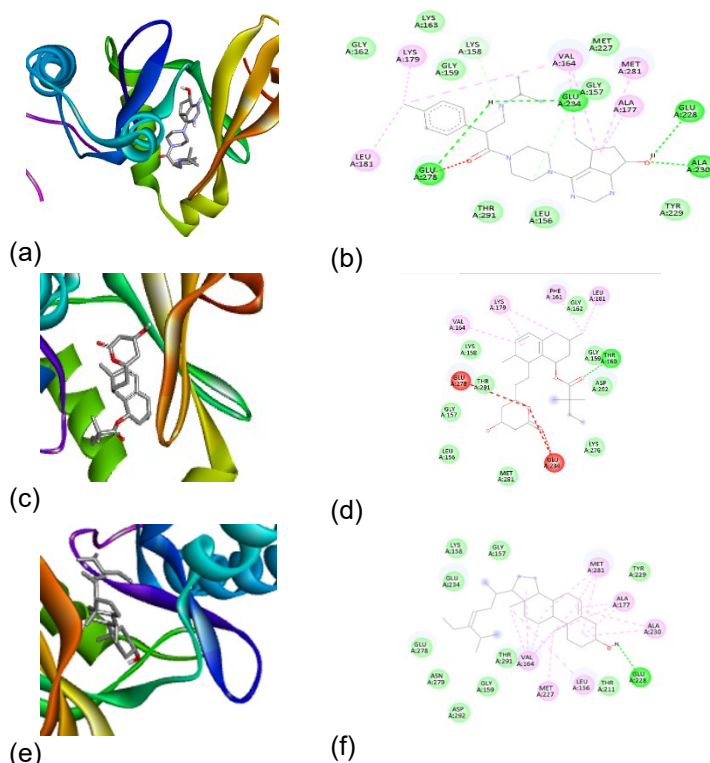
Ligand	Binding Energy
ligand	-9.98
stigmasterol	-9.75
verazine	-9.5
daucosterol	-8.55
simvastatin	-8.53
luteolin_7_o_glucoside	-7.71
kaempferol	-7.32
apigetrin	-7.29

Keterangan : senyawa yang di beri label hijau adalah senyawa terbaik, ligan alami, dan obat

Berdasarkan hasil tabel, dari sejumlah senyawa yang diuji terhadap reseptor hijau, terdapat beberapa senyawa yang menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang lebih rendah dibandingkan ligan pembanding yaitu simvastatin ($-8,53 \text{ kcal/mol}$), yang menandakan afinitas ikatan yang lebih kuat. Senyawa dengan nilai energi bebas Gibbs terendah adalah ligand ($-9,98 \text{ kcal/mol}$), stigmasterol ($-9,75 \text{ kcal/mol}$) dan verazine ($-9,5 \text{ kcal/mol}$), sehingga ketiga senyawa tersebut dapat dianggap sebagai kandidat terbaik karena memiliki interaksi yang lebih stabil dibandingkan simvastatin.

Visualisasi hasil docking

Visualisasi interaksi dilakukan untuk mengidentifikasi keterlibatan residu asam amino dalam proses penambatan ligan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2021. Tahap ini bertujuan untuk menganalisis pola interaksi antara ligan uji dan ligan pembanding dengan reseptor berdasarkan hasil docking yang telah diperoleh. Visualisasi tersebut memberikan gambaran mengenai jenis serta posisi interaksi yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada protein target (Baroroh et al., 2023). Interaksi antara protein dan ligan terjadi pada suatu wilayah spesifik yang dikenal sebagai binding site, yang berperan penting dalam menentukan stabilitas kompleks serta aktivitas biologisnya. Binding site ini tersusun atas residu asam amino yang berkontribusi dalam pembentukan berbagai jenis interaksi, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta interaksi elektrostatik (Arafani et al., 2025)



Gambar 5 Hasil Visualisasi 2D dan 3D

Keterangan: (a) 3D Ligan alami , (b) 2D Ligan alami, (c) 3D Simvastatin, (d) 2D Simvastatin, (e) 3D Stigmasterol, (f) 2D Stigmasterol

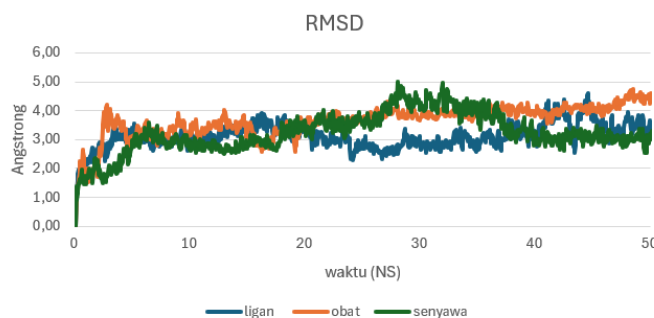
Berdasarkan **Gambar 5** Berdasarkan Gambar X, ligan alami 4EKL membentuk 5 ikatan hidrogen pada residu GLU A:278, GLU A:234, GLU A:228, ALA A:230, dan GLY A:157, serta 9 interaksi hidrofobik pada residu VAL A:164, ALA A:177, ALA A:230, LEU A:181, MET A:227, MET A:281, LYS A:179, LYS A:158, dan GLY A:162. Simvastatin membentuk 6 ikatan hidrogen pada residu GLU A:278, GLU A:234, ASP A:292, THR A:291, THR A:160, dan GLY A:159, serta 8 interaksi hidrofobik pada residu VAL A:164, LEU A:181, PHE A:161, LYS A:179, LYS A:158, MET A:281, LEU A:156, dan GLY A:162. Sementara itu, stigmasterol membentuk 9 ikatan hidrogen pada residu GLU A:228, GLU A:234, GLU A:278, THR A:291, THR A:211, ASN A:279, ASP A:292, GLY A:157, dan GLY A:159, serta 7 interaksi hidrofobik pada residu VAL A:164, LEU A:156, ALA A:177, ALA A:230, MET A:227, MET A:281, dan TYR A:229. Hasil ini menunjukkan bahwa stigmasterol memiliki potensi interaksi yang lebih spesifik melalui jumlah ikatan hidrogen yang paling tinggi dibandingkan ligan alami dan simvastatin. Di sisi lain, ligan alami menunjukkan jumlah interaksi hidrofobik yang lebih banyak, yang berpotensi meningkatkan kestabilan kompleks ligan–protein, sedangkan simvastatin memperlihatkan pola interaksi yang relatif seimbang antara ikatan hidrogen dan hidrofobik.

Molecular Dynamics

Simulasi komputer yang memodelkan interaksi makromolekul dengan merepresentasikan pergerakan atom dan molekul secara dinamis dikenal sebagai simulasi dinamika molekuler (molecular dynamics/MD). Pendekatan ini digunakan untuk mengevaluasi kestabilan interaksi antara ligan dan protein target dalam periode waktu tertentu dengan kondisi yang menyerupai lingkungan fisiologis tubuh manusia (Ali et al., 2023). Dalam penelitian ini, simulasi dilakukan menggunakan perangkat lunak Desmond (Maestro) melalui beberapa tahapan utama, yaitu persiapan struktur reseptor dan ligan, pembangunan sistem (*system builder*), serta penentuan kotak simulasi berbentuk ortorombik. Sistem kemudian disolvasi menggunakan model air TIP3P dan ditambahkan ion garam sebesar 0,15 M NaCl untuk meniru kondisi biologis (Gheidari et al., 2024).

Root Mean Square Deviation (RMSD)

Analisis *Root Mean Square Deviation* (RMSD) bertujuan untuk mengevaluasi kestabilan struktur kompleks antara reseptor dan ligan, serta memantau perubahan konformasi kompleks tersebut sepanjang waktu simulasi dinamika molekuler. Nilai RMSD yang relatif stabil menunjukkan bahwa sistem berada dalam kondisi keseimbangan, sedangkan fluktuasi yang signifikan mengindikasikan adanya perubahan struktur selama simulasi (Ja'afaru et al., 2024).



Gambar 6. Grafik RMSD hasil simulasi *molecular dynamics*

Berdasarkan **Gambar 6** grafik menunjukkan peningkatan RMSD pada awal simulasi yang menandakan proses adaptasi struktur menuju kondisi stabil. Setelah fase tersebut, kompleks ligan–reseptor cenderung mencapai kestabilan dengan fluktuasi yang relatif terkendali. Kompleks dengan ligan (warna biru) menunjukkan fluktuasi yang lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin (warna oranye) dan senyawa (warna hijau), yang mengindikasikan kestabilan interaksi yang lebih baik.

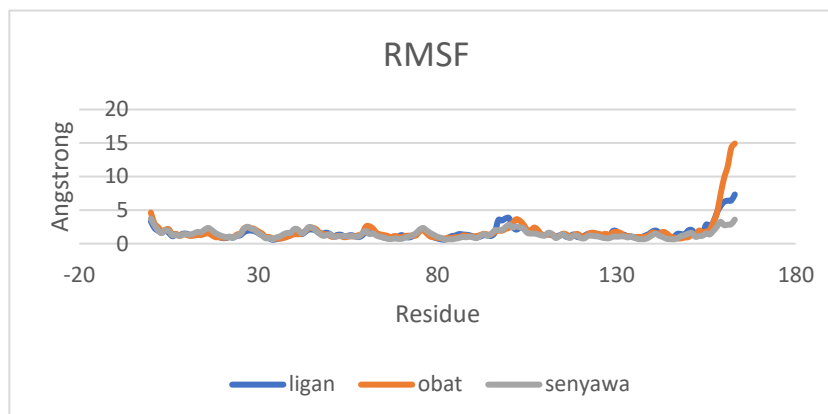
Tabel 4. Nilai rata-rata, minimum, dan maksimum RMSD

sistem kompleks	Minimal	Maksimal	Rata - rata
Ligan Alami 4EKL	1,05	4,61	3,12
Obat	1,12	4,74	3,64
Senyawa	0,93	5	3,23

Hasil nilai rata-rata RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa kompleks obat (simvastatin) memiliki nilai rata-rata tertinggi yaitu sebesar 3,64 Å, dibandingkan dengan ligan alami 4EKL sebesar 3,12 Å dan senyawa uji sebesar 3,23 Å. Nilai rata-rata RMSD yang lebih tinggi mengindikasikan bahwa kompleks tersebut mengalami fluktuasi struktur yang lebih besar selama simulasi, sehingga kestabilannya relatif lebih rendah. Berdasarkan nilai maksimum, senyawa uji menunjukkan nilai RMSD tertinggi yaitu 5 Å, diikuti oleh obat sebesar 4,74 Å, dan ligan alami sebesar 4,61 Å. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji mengalami fluktuasi terbesar pada titik tertentu selama simulasi.

Root Mean Square Fluctuation (RMSF)

Parameter *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) digunakan untuk mengevaluasi tingkat fluktuasi residu asam amino pada protein selama simulasi dinamika molekuler, khususnya dalam interaksinya dengan ligan. Berbeda dengan RMSD yang menilai perubahan struktur secara keseluruhan, RMSF dihitung untuk masing-masing residu sehingga dapat menggambarkan tingkat fleksibilitas lokal dari protein. Dengan demikian, RMSF mencerminkan sejauh mana setiap residu mengalami pergeseran posisi selama simulasi berlangsung (Rouhani et al., 2018).



Gambar 7. Grafik RMSF hasil simulasi *molecular dynamics*

Berdasarkan hasil analisis *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), dapat diketahui tingkat fleksibilitas residu asam amino pada protein selama simulasi dinamika molekuler. Nilai RMSF yang diperoleh menunjukkan variasi fluktuasi pada masing-masing residu, yang mencerminkan dinamika lokal struktur protein dalam berinteraksi dengan ligan. Secara umum, jika dibandingkan antar kompleks, perbedaan pola RMSF menunjukkan bahwa masing-masing ligan memberikan pengaruh yang berbeda terhadap fleksibilitas residu protein.

Tabel 5. Nilai rata-rata, minimum, dan maksimum RMSF

Sistem kompleks	Minimal	Maksimal	rata rata
Ligan	0,585	7,332	1,633604
Obat	0,757	14,929	1,808159
Senyawa	0,595	0,595	1,418835

Ketiga kompleks protein–ligan yaitu ligan alami (4EKL), obat (simvastatin), dan senyawa (stigmasterol) menunjukkan pola fluktuasi residu yang relatif serupa selama simulasi dinamika molekuler. Namun, kompleks dengan fluktuasi terendah adalah senyawa (stigmasterol) dengan nilai rata-rata RMSF sebesar 1,42 Å, diikuti oleh ligan alami sebesar 1,63 Å, dan obat (simvastatin) yang memiliki nilai rata-rata tertinggi yaitu 1,81 Å. Berdasarkan nilai maksimum, kompleks obat (simvastatin) menunjukkan fluktuasi tertinggi yaitu sebesar 14,929 Å, diikuti oleh ligan alami sebesar 7,332 Å, sedangkan senyawa (stigmasterol) menunjukkan nilai maksimum terendah yaitu 0,595 Å. Hal ini menunjukkan bahwa residu pada kompleks simvastatin mengalami perubahan posisi yang lebih besar pada titik tertentu selama simulasi.

KESIMPULAN

Dari 53 senyawa metabolit sekunder yang dianalisis, sebanyak 40 senyawa memenuhi parameter ADME dan Lipinski's Rule of Five, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat antihiperlipidemia. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki kemampuan berinteraksi dengan protein target yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid. Berdasarkan analisis network pharmacology, AKT1 teridentifikasi sebagai hub gene utama yang berperan penting dalam mekanisme antihiperlipidemia. Di antara seluruh senyawa yang diuji, stigmasterol menunjukkan afinitas ikatan terbaik terhadap AKT1 dengan nilai binding energy sebesar -9,75 kcal/mol serta memperlihatkan kestabilan kompleks yang relatif baik selama simulasi molecular dynamics. Selain itu, stigmasterol dan verazine memiliki afinitas ikatan yang lebih baik dibandingkan senyawa pembanding, yaitu simvastatin, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antihiperlipidemia. Namun demikian, stigmasterol ditetapkan sebagai kandidat utama karena menunjukkan performa terbaik secara keseluruhan berdasarkan hasil analisis ADME, molecular docking, dan molecular dynamics.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Buana yang telah memberikan kesempatan, fasilitas, tempat, serta waktu sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik.

Dukungan yang diberikan sangat berarti dalam membantu kelancaran seluruh rangkaian kegiatan penelitian hingga penelitian ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adomako, A. K., Gasu, E. N., Mensah, J. O., & Borquaye, L. S. (2024). Antileishmanial natural products as potential inhibitors of the Leishmania pteridine reductase: insights from molecular docking and molecular dynamics simulations. *In Silico Pharmacology*, 12(2). <https://doi.org/10.1007/s40203-024-00247-8>
- Ali, I., Iqbal, M. N., Ibrahim, M., Haq, I. U., Alonazi, W. B., & Siddiqi, A. R. (2023). Computational exploration of novel ROCK2 inhibitors for cardiovascular disease management; insights from high-throughput virtual screening, molecular docking, DFT and MD simulation. *PLoS ONE*, 18(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294511>
- Andriyas, E. A., & Hussain, I. (2023). Dyslipidemia: Classification, Etiology and Management-A Systemic Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 8, 241. <https://doi.org/10.35629/7781-0806241244>
- Arafani, M. S. H., Prasetyo, D. T., Illah, M. N. N., Ariningtyas, N., & Ma'ruf, M. Z. (2025). Studi In Silico Perbandingan Aktivitas Penghambatan Senyawa dari Kulit Buah Manggis dan Obat Sintesis Ethambutol sebagai Inhibitor Protein Mycobacterium tuberculosis. *Bioed: Jurnal Pendidikan Biologi*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.25157/jpb.v13i1.18118>
- Baroroh, U., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>
- Cheeley, M. K., Saseen, J. J., Agarwala, A., Ravilla, S., Ciffone, N., Jacobson, T. A., Dixon, D. L., & Maki, K. C. (2022). NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *Journal of Clinical Lipidology*, 16(4), 361–375. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Gheidari, D., Mehrdad, M., & karimelahi, Z. (2024). Virtual screening, ADMET prediction, molecular docking, and dynamic simulation studies of natural products as BACE1 inhibitors for the management of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75292-6>
- Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>
- Ja'afaru, S. C., Uzairu, A., Bayil, I., Sallau, M. S., Ndukwe, G. I., Ibrahim, M. T., Moin, A. T., Mollah, A. K. M. M., & Absar, N. (2024). Unveiling potent inhibitors for schistosomiasis through ligand-based drug design, molecular docking, molecular dynamics simulations and pharmacokinetics predictions. *PLoS ONE*, 19(6 June). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302390>
- Karim, M. R., Morshed, M. N., Iqbal, S., Mohammad, S., Mathiyalagan, R., Yang, D. C., Kim, Y. J., Song, J. H., & Yang, D. U. (2023). A Network Pharmacology and Molecular-Docking-Based Approach to Identify the Probable Targets of Short-Chain Fatty-Acid-Producing Microbial Metabolites against Kidney Cancer and Inflammation. *Biomolecules*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/biom13111678>
- Ndoj, K., Meurs, A., Papaioannou, D., Bjune, K., & Zelcer, N. (2025). The low-density lipoprotein receptor: Emerging post-transcriptional regulatory mechanisms. In *Atherosclerosis* (Vol. 401). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.119082>



- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszyński, J. (2017). Software for molecular docking: a review. In *Biophysical Reviews* (Vol. 9, Number 2, pp. 91–102). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Phan, T. K. P., Wang, S. L., Nguyen, Q. V., Phan, T. Q., Nguyen, T. T., Tran, T. T. T., Nguyen, A. D., Nguyen, V. B., & Doan, M. D. (2023). Assessment of the Chemical Profile and Potential Medical Effects of a Flavonoid-Rich Extract of *Eclipta prostrata* L. Collected in the Central Highlands of Vietnam. *Pharmaceuticals*, 16(10). <https://doi.org/10.3390/ph16101476>
- Rouhani, M., Khodabakhsh, F., Norouzian, D., Cohan, R. A., & Valizadeh, V. (2018). Molecular dynamics simulation for rational protein engineering: Present and future prospectus. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 84, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.06.009>
- Shantaram Dawange, C., Uttareshwar Landge, A., Koshti, S. V., Govinda Patil, V., & Amit Shinde, S. (2024). INTERNATIONAL JOURNAL OF PROGRESSIVE RESEARCH IN ENGINEERING MANAGEMENT AND SCIENCE (IJPREAMS) (Int Peer Reviewed MOLECULAR DOCKING STUDIES OF PLANT-DERIVED COMPOUNDS IN DRUG DISCOVERY: A COMPREHENSIVE REVIEW. *Journal*, 04(09), 629–637. www.ijprems.com
- Stoll, F., Eidam, A., Michael, L., Bauer, J. M., & Haefeli, W. E. (2022). Drug Treatment of Hypercholesterolemia in Older Adults: Focus on Newer Agents. *Drugs and Aging*, 39(4), 251–256. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00928-z>
- Wathon, S., Oktarianti, R., & Senjarini, K. (2024). Molecular Docking of Interaction between D7 Protein from the Salivary Gland of *Aedes aegypti* and Leukotriene A4 for Developing Thrombolytic Agent. *BIO Web of Conferences*, 101. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410104002>
- World Health Organization. (2023). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Xia, X. D., Peng, Z. S., Gu, H. M., Wang, M., Wang, G. Q., & Zhang, D. W. (2021). Regulation of PCSK9 Expression and Function: Mechanisms and Therapeutic Implications. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.764038>
- Yuan, Y., Wen Chen, Lei Luo, & Chen Xu. (2021). Dyslipidemia: Causes, Symptoms and Treatment. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development (IJTSRD)*, 5(2), 1013–1016. <https://www.researchgate.net/publication/350153323>
- Zhou, S., Ai, Z., Li, W., You, P., Wu, C., Li, L., Hu, Y., & Ba, Y. (2020). Deciphering the Pharmacological Mechanisms of Taohe-Chengqi Decoction Extract Against Renal Fibrosis Through Integrating Network Pharmacology and Experimental Validation In Vitro and In Vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00425>