



Journal of Medical Laboratory in Infectious and  
Degenerative Diseases

ISSN: 3032-5447  
JMID (Juni, 2026) Vol.4 No.1

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## Molekular Docking Senyawa Bioaktif dari *Gynura procumbens* pada Reseptor Enzim HMG-CoA Reduktase sebagai Agen Antikolesterol

### *Molecular Docking of Bioactive Compounds from Gynura procumbens Against HMG-CoA Reductase as Potential Anticholesterol Agents*

Iftinan Syifa Dzulfikar<sup>1</sup>, Canakya Niti Sastra<sup>2</sup>, Tsalisah Rahmaniyyah Arifin<sup>3</sup>, Winda Sastika<sup>4</sup>, Lindawati Setyaningrum<sup>5\*</sup>, Asa Falahi<sup>6</sup>, Anies Rohman Dwijayanti<sup>7</sup>, Mohammad Rofik Usman<sup>8</sup>

<sup>1-8</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi, Jember

\*Korespondensi Penulis : [linda.w.setyaningrum@uds.ac.id](mailto:linda.w.setyaningrum@uds.ac.id)

Received: 09 Juni 2026

Accepted: 06 Agustus 2026

Published: 30 Juni 2026

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase golongan statin efektif menurunkan kadar kolesterol, namun penggunaannya dapat menimbulkan efek samping seperti miopati dan rhabdomyolisis. Oleh karena itu, pencarian agen inhibitor HMG-CoA reductase dari bahan alam menjadi alternatif yang menarik. *Gynura procumbens* diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder yang berpotensi memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi senyawa bioaktif *Gynura procumbens* sebagai inhibitor HMG-CoA reductase melalui pendekatan *in silico* menggunakan molecular docking.

**Metode:** Sebanyak 58 senyawa hasil identifikasi LC-MS terlebih dahulu diseleksi menggunakan Lipinski's Rule of Five dan prediksi ADMET. Lima senyawa yang memenuhi kriteria selanjutnya dianalisis menggunakan molecular docking terhadap reseptor HMG-CoA reductase (PDB ID: 3CCW) menggunakan AutoDock Tools 1.5.6, dengan visualisasi interaksi menggunakan Discovery Studio Visualizer dan Molegro Molecular Viewer. Validasi metode dilakukan melalui *re-docking* ligan alami menggunakan parameter Root Mean Square Deviation (RMSD).

**Hasil:** Didapatkan nilai RMSD sebesar 1,48 Å pada grid box -15.927, 8.300, 44.720. Hasil terbaik dari 5 senyawa uji pada proses docking didapatkan senyawa malic acid yang memiliki afinitas ikatan yang hampir mendekati dengan senyawa obat pravastatin sebagai kontrol positif, yakni menunjukkan nilai  $\Delta G$  -3,81 dan KI sebesar 1,6. Pada malic acid didapatkan 6 kemiripan ikatan dengan pravastatin berupa ikatan hidrogen (ALA A:751) dan ikatan hidrofobik (LEU A: 853, LYS A:735, HIS A:752, LEU A:857, ASN A:755, GLU A:559).

**Kesimpulan:** Berdasarkan pendekatan *in silico*, malic acid merupakan senyawa bioaktif *Gynura procumbens* dengan potensi paling baik sebagai inhibitor HMG-CoA reductase di antara senyawa yang diuji. Namun, afinitas pengikatannya masih lebih rendah dibandingkan ligan alami maupun pravastatin, sehingga potensi biologisnya masih memerlukan konfirmasi melalui penelitian eksperimental *in vitro* dan *in vivo* sebelum dapat dipertimbangkan sebagai kandidat agen antihiperkolesterolemia.

**Kata Kunci:** Antikolesterol; *Gynura procumbens*; HMG-CoA Reduktase; Molekular docking

#### Abstract

**Background:** Hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular disease. Statins, which inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, are widely used to lower cholesterol levels; however, their use may cause adverse effects, including myopathy and rhabdomyolysis. Therefore, the discovery of natural HMG-CoA reductase inhibitors has attracted considerable attention. *Gynura procumbens* contains various secondary metabolites that are potentially associated with antihypercholesterolemic activity.

**Purpose:** This study aimed to predict the potential of bioactive compounds from *Gynura procumbens* as HMG-CoA reductase inhibitors using an *in silico* molecular docking approach.

**Methods:** A total of 58 compounds identified by LC-MS were initially screened using Lipinski's Rule of Five and ADMET prediction. Five compounds that fulfilled the selection criteria were subjected to molecular docking against HMG-CoA reductase (PDB ID: 3CCW) using AutoDock Tools 1.5.6. Protein-ligand interactions were visualized using Discovery Studio



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Visualizer and Molegro Molecular Viewer. The docking protocol was validated by re-docking the native ligand and evaluating the Root Mean Square Deviation (RMSD).

**Results:** The docking protocol was successfully validated with an RMSD value of 1.48 Å using a grid box centered at (-15.927, 8.300, 44.720). Among the five selected compounds, malic acid exhibited the highest binding affinity, with a binding free energy ( $\Delta G$ ) of -3.81 kcal/mol and an inhibition constant ( $K_i$ ) of 1.60 mM, which was the closest to that of the positive control, pravastatin. Furthermore, malic acid shared one hydrogen bond with residue ALA751 and six hydrophobic interactions with LEU853, LYS735, HIS752, LEU857, ASN755, and GLU559, indicating a binding interaction pattern similar to that of pravastatin.

**Conclusions:** Based on the insilico analysis, **malic acid** was identified as the most promising bioactive compound from *Gynura procumbens* for inhibiting HMG-CoA reductase among the tested compounds. However, its binding affinity remained lower than that of the native ligand and pravastatin. Therefore, its biological activity should be further validated through **in vitro** and **in vivo** studies before it can be considered a potential antihypercholesterolemic agent.

**Keywords:** Anticholesterol; *Gynura procumbens*; HMG-CoA Reductase; Molecular docking

## PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan lipid tidak terhidrolisis yang diproduksi di hati dan beredar di dalam darah. (1). Hiperkolesterolemia merupakan kondisi kolesterol dimana kadarnya dalam darah mengalami peningkatan melebihi batas normal. Jenis kolesterol ini terlibat dalam pengangkutan kolesterol sehari-hari ke selsel tubuh seperti jantung, otot, dan sel otak. dinding pembuluh darah merupakan tempat yang sering untuk LDL menempel. Lipoprotein yang menumpuk dapat mempersempit lumen dari pembuluh darah, sehingga plak akan terbentuk dan risiko penyakit seperti jantung coroner, tekanan darah tinggi, dan stroke akan meningkat (2). Kadar kolesterol total pada kisaran ambang (200– 239mg/dL) dan tinggi ( $\geq 240$  mg/dL) lebih banyak terjadi pada perempuan, (24% dan 9,9%), dan pada laki-laki terbukti sebesar 18,3% dan 5,4% (3).

HMG-CoA Reduktase memiliki peran dalam pembentukan mevalonat sebagai produk utama pembentukan kolesterol. Penghambatan aktivitas enzim ini akan menghambat pembentukan mevalonat sehingga tidak terjadi sintesis kolesterol. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan sintesis kolesterol serta meningkatkan jumlah reseptor LDL pada membran hepatosit maupun jaringan ekstrahepatik. Peningkatan jumlah reseptor LDL akan meningkatkan pengambilan LDL dari sirkulasi darah, sehingga kadar kolesterol total menurun. Penurunan kadar kolesterol total, kadar LDL yang berfungsi sebagai pengangkut lipid dalam sirkulasi darah juga akan mengalami penurunan. (4).

Penggunaan obat sintesis, berupa golongan statin merupakan golongan obat dislipidemia yang bekerja dengan mengurangi sintesis kolesterol di hati. Statin dapat menghambat enzim 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Koenzim-A HMG-CoA Reduktase secara kompetitif (5). HMG-CoA merupakan suatu polipitik yang mengkatalisasi proses sintesis kolesterol dan isoprenoid nonsterol esensial di retikulum endoplasma glikoprotein. Namun, obat golongan statin ini memiliki efek samping, seperti nyeri dan kekakuan otot adalah efek samping statin yang paling umum, serta rhabdomyolysis adalah yang paling



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

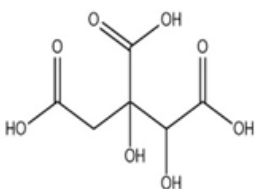
parah dan paling langka (6), sehingga beberapa masyarakat lebih memilih menggunakan tanaman obat karena dinilai lebih aman dibandingkan dengan obat sintetis.

Beberapa tanaman obat yang memiliki fungsi sebagai antikolesterol salah satunya adalah tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*). Tanaman ini dapat digunakan sebagai antikolesterol (7). Daun sambung nyawa mengandung senyawa bioaktif antara lain flavonoid, asam fenolik, alkaloid, glikosida, terpenoid, dan sterol. Flavonoid, asam fenolik, dan glikosida merupakan komponen utama yang memiliki aktivitas antioksidan. Asam fenolik ini terdiri dari asam klorogenat, asam galat, kaempferol, quercetin, dan rutin. Salah satu komponen utamanya, yaitu asam klorogenat (chlorogenic acid/CGA), berperan dalam menghambat pembentukan kolesterol di saluran pencernaan serta meningkatkan aliran empedu, kadar kolesterol dalam empedu, dan ekskresi kolesterol, sehingga berkontribusi terhadap penurunan kadar kolesterol dalam tubuh.

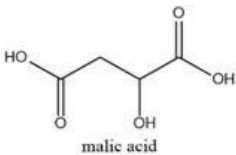
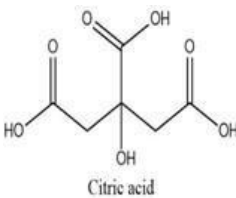
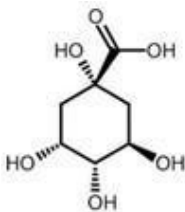
Chandradevan et al. (2020) melaporkan bahwa Analisis LC MS/MS ekstrak etanol daun sambung nyawa mengandung gugus fenolik utama seperti asam hidroksisinamat, asam hidroksibenzoat, dan flavonoid (8). Berdasarkan pernyataan tersebut dapat dilihat adanya peluang pada tanaman sambung nyawa dalam menghambat reseptor HMG-CoA Reduktase pada antikolesterol. Sehingga beberapa turunan senyawa yang ada dalam tanaman tersebut dapat diduga memiliki aktivitas antikolesterol diantaranya adalah hydroxycitric acid, oxoproline, malic acid, citrit acid, dan quinic acid yang bisa dilihat pada Tabel. 1.

Berdasarkan aktivitas biologis tanaman sambung nyawa dan komponen metabolit sekundernya, tujuan dari penelitian ini yaitu untuk melihat dan memprediksi kandidat obat yang berasal dari turunan senyawa aktif dalam Sambung nyawa (*Gynura procumbens*) terhadap aktivitas antikolesterol penghambat enzim HMG-CoA Reduktase secara *in silico* dengan menggunakan molecular docking yang telah banyak digunakan untuk mencari dan merancang agen obat potensial baru dari bahan alam.

**Tabel. 1** Kandidat Senyawa Obat Antikolesterol dari Senyawa Bioaktif Daun *Gynura procumbens*

| Nama Senyawa       | Model 2D                                                                                                  | Rumus Molekul                                | Pubchem ID |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Hydroxycitric acid | <br>hydroxycitric acid | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>8</sub> | 185620     |



|              |                                                                                     |                |        |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|
| 4-Oxoproline |    | $C_5H_7NO_3$   | 107541 |
| Malic acid   |    | $C_4H_6O_5$    | 525    |
| Citric acid  |   | $C_6H_8O_7$    | 311    |
| Quinic acid  |  | $C_7H_{12}O_6$ | 6508   |

## METODE

### Alat

Laptop VivoBook ASUS X415DAP M415DA dengan spesifikasi prosesor AMD Ryzen 3 3250U with Radeon Graphics 2.60 GHz. Sistem operasi Microsoft Windows 11 Home Single Language 64-bit. Aplikasi yang digunakan Autodock Tools 1.5.6, Discovery Studio Visualizer 24.1.0, Molegro Molecular Viewer 12.2.5, Marvin Sketch 24.1.0, Note Pad++ 7.8.5, dan Pyrx 0.9.8 serta yang berbasis website seperti Lipinski untuk memprediksi aturan lipinski senyawa, dan pkCSM untuk memprediksi farmakokinetik dan toksisitas senyawa, dan PDB untuk melihat kode pdb pada reseptor yang kita gunakan.

### Bahan

Senyawa aktif dari Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) yang digunakan sebagai ligan uji sejumlah 58 senyawa. Dengan reseptor HMG-CoA Reduktase dengan kode PDB ID: 3CCW beserta native



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

ligannya 4HI dan obat pravastatin sebagai kontrol positif. Struktur senyawa yang diambil dari website PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

### Metode Lipinski's Rule of Five (Drug Scan)

Analisis diawali dengan melakukan identifikasi semua kandungan senyawa aktif dari Daun Sambung Nyawa yang diperoleh dari data LCMS penelitian sebelumnya. Kemudian, mencari SMILES ligan uji dan diinput pada website pkCSM, lalu dilakukan analisis pada tiap ligan uji. Analisis ini di atur dengan aturan Lipinski's Rule of Five dan ligan uji yang akan digunakan harus memenuhi aturan tersebut.

### Prediksi ADMET

Prediksi sifat toksisitas senyawa dilakukan dengan struktur molekul dua dimensi (2D) menggunakan aplikasi Marvin Sketch 24.1.0. Lalu gambar disimpan dalam bentuk mol2. Selanjutnya, menggunakan aplikasi Discovery Studio untuk menjadikan format mol. Kemudian, senyawa sebagai kandidat antikolesterol dilakukan pengujian pada analisis prediksi toksisitas, menggunakan webserver ADME - PreADME/Tox untuk mengetahui parameter-parameter ADME seperti, permeabilitas sel Human Intestina Absorption (HIA), Human Colon Adenocarcinoma (Caco-2), ikatan protein plasma binding (PPB), dan Blood-Brain

### Preparasi Ligan

Struktur senyawa ligan yang akan digunakan dapat diambil dari website Pubchem, lalu diunduh dalam bentuk 2D. Selanjutnya, preparasi ligan menggunakan aplikasi MarvinSketch. Protonasi ligan dilakukan pada pH 7.4. Selanjutnya struktur ligan disimpan dengan format mol2 dan .pdb.

### Preparasi Protein

Struktur 3D pada reseptor diunduh pada website Protein Data Bank dengan kode PDB 3CCW seperti yang terlihat pada gambar 1. Kemudian, dilakukan preparasi pada protein sebelum dilakukan docking yaitu dengan menghilangkan molekul hidrogen dan residu yang tidak digunakan dalam docking menggunakan aplikasi Molegro Molecular Viewer, lalu disimpan dalam format .pdb. Kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen pada protein dengan menggunakan aplikasi Discovery Studio Visualizer.



Gambar 1. 3D Reseptor HMG-CoA Reduktase



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

## Validasi Docking

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  $\leq 2\text{\AA}$  (9).

## Docking Ligan Uji pada Protein Target

Metode docking dilakukan dengan cara menentukan koordinat dan luas area kantung aktif dari reseptor HMG-CoA Reduktase menggunakan fitur grid box. Hasil penambatan setiap ligan pada reseptor dengan koordinat penambatan. Simulasi docking dari ligan dan reseptor dengan parameter Genetic Algorithm run 100 kali. Selanjutnya, AutoDock Tools 1.5.6 digunakan pada simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding terhadap reseptor HMG-CoA Reduktase Hasil docking (.dlg) dapat dilihat menggunakan notepad++. Penentuan konformasi kompleks hasil docking dilakukan dengan memilih konformasi dengan nilai energi bebas ikatan terkecil. Kemudian, hasil tersebut dilakukan visualisasi pada Discovery Studio untuk melihat kompleks ligan dengan protein agar terlihat tipe ikatan dari hasil penambatan (10).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Parameter Fisikokimia dari Senyawa Uji

Senyawa diprediksi menggunakan Uji Drug-likeness, yakni metode yang digunakan untuk memprediksi sifat kemiripan obat berdasarkan aturan Lipinski (Rule of Five) dengan melakukan skrining virtual kandidat obat (11).

Aturan tersebut dapat mengevaluasi sifat kemiripan obat terkait farmakokinetik suatu senyawa kandidat obat dengan sifat obat oral pada manusia (13). Setelah menginput file prot\_H pada website, terdapat 5 aturan diantaranya  $\log P < -0,053101$ ; molecular weight/mass  $< 312,000000$ ; hydrogen bond donor  $< 5$ ; hydrogen bond acceptors  $< 6$ ; dan molar refractivity  $< 77,145782$ .

Tabel 2. Lipinski Rules of five *Gynura procumbens*

| No | Nama senyawa              | Molecular weight<312,000000 | Log P <- 0,053101 | Hydrogen bond |              | Molar refractivity <77,145782 |
|----|---------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|--------------|-------------------------------|
|    |                           |                             |                   | Donor < 5     | Acceptor < 6 |                               |
| 1  | <i>Hydroxycitric acid</i> | 208.122                     | -2.2777           | 5             | 5            | 77.020                        |
| 2  | <i>4-Oxoproline</i>       | 129.115                     | -0.996            | 2             | 3            | 51.860                        |
| 3  | <i>Malic acid</i>         | 134.087                     | -1.0934           | 3             | 3            | 50.540                        |
| 4  | <i>Citrit acid</i>        | 192.123                     | -1.2485           | 4             | 4            | 72.225                        |
| 5  | <i>Quinic acid</i>        | 192.167                     | -2.3214           | 5             | 5            | 74.056                        |



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Berdasarkan hasil skrining *drug-likeness* menggunakan parameter yang ditetapkan oleh SCFBio, dari 58 metabolit yang berhasil diidentifikasi melalui analisis LC-MS hanya 5 senyawa (8,62%) yang memenuhi seluruh parameter skrining, sedangkan 53 senyawa (91,38%) tidak memenuhi satu atau lebih kriteria. Persentase metabolit yang lolos relatif rendah, yang menunjukkan bahwa sebagian besar metabolit sekunder pada *Gynura procumbens* memiliki karakteristik fisikokimia yang kurang mendukung sebagai kandidat obat oral berdasarkan parameter yang digunakan pada penelitian ini. Senyawa tersebut diantaranya Hydroxycitric acid, 4-Oxoproline, Malic acid, Citric acid, dan Quinic acid. Riset lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui profil farmakokinetik senyawa aktif tersebut.

Sebagian besar metabolit tidak memenuhi kriteria karena memiliki berat molekul yang tinggi, sehingga permeabilitas membran dan bioavailabilitas oral cenderung menurun. Selain itu, tingginya polaritas akibat banyaknya gugus hidroksil, karboksilat, atau glikosida meningkatkan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, yang dapat menurunkan kemampuan senyawa berdifusi melewati membran lipid. Nilai LogP yang terlalu rendah menunjukkan sifat senyawa yang sangat hidrofilik sehingga penetrasi melalui membran biologis menjadi kurang optimal, sedangkan LogP yang terlalu tinggi dapat mengurangi kelarutan dalam air. Sementara itu, molar refractivity yang tinggi mengindikasikan ukuran dan volume molekul yang lebih besar, sehingga dapat mengurangi kemampuan difusi pasif melalui membran biologis (14; 15).

### Prediksi ADMET

Tabel. 3 Parameter Farmakokinetik Senyawa Uji *Gynura procumbens*

| No | Senyawa            | Absorpsi |                   | Distribusi |       | Metabolisme |        |        |        | Toksisitas |                        |
|----|--------------------|----------|-------------------|------------|-------|-------------|--------|--------|--------|------------|------------------------|
|    |                    | HIA      | CaCO <sub>2</sub> | PPB        | BBB   | CYP2C19     | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP3A4 | Mutagen    | Karsinogen (Mouse/Rat) |
| 1  | Native ligand      | 92.94    | 20.774            | 86.316     | 0.053 | No          | Yes    | No     | No     | Mutagen    | Negative/Positive      |
| 2  | Kontrol positif    | 77.691   | 18.943            | 85.811     | 0.067 | Yes         | Yes    | No     | Yes    | Mutagen    | Positive/Positive      |
| 3  | Hydroxycitric acid | 6.239    | 3.683             | 3.498      | 0.058 | No          | Yes    | No     | No     | Mutagen    | Positive/Positive      |
| 4  | 4-Oxoproline       | 64.114   | 17.958            | 55.801     | 0.150 | No          | No     | No     | No     | Mutagen    | Positive/Positive      |
| 5  | Malic acid         | 33.628   | 5.635             | 62.526     | 6.172 | Yes         | Yes    | No     | No     | Mutagen    | Negative/Positive      |
| 6  | Citric acid        | 11.835   | 8.671             | 4.221      | 0.664 | Yes         | Yes    | No     | No     | Mutagen    | Negative/Positive      |
| 7  | Quinic acid        | 20.286   | 8.271             | 6.595      | 0.428 | No          | Yes    | No     | No     | Mutagen    | Negative/Positive      |

Menurut Akbar dkk (2022) Farmakokinetik adalah proses yang dialami suatu obat ketika masuk ke dalam tubuh manusia (16). Proses ini memberikan fungsi farmakologis yang diinginkan. Akibatnya sifat ADME menjadi faktor pengontrol aktivitas senyawa. Dapat dialami oleh suatu obat ketika masuk ke dalam tubuh manusia, dimana obat dapat mempengaruhi tubuh manusia mengakibatkan penghambatan reseptor, aktivasi dan pemblokiran jalur sinyal, dan tubuh manusia mengeluarkan obat melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Dari Tabel 3 diatas, Human Intestinal Absorption (HIA) merupakan salah satu parameter penting dalam memprediksi bioavailabilitas oral karena menggambarkan kemampuan senyawa untuk diserap melalui saluran pencernaan sebelum mengalami metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*) (Zhou et al., 2019). Berdasarkan hasil prediksi, ligan alami dan kontrol positif memiliki nilai HIA yang lebih tinggi dibandingkan senyawa kandidat. Senyawa hydroxycitric acid dan citric acid termasuk dalam kategori HIA rendah (0–20%), sedangkan 4-oxoproline, quinic acid, dan malic acid berada pada kategori sedang (20–70%). Nilai HIA kategori sedang menunjukkan bahwa suatu senyawa masih memiliki kemampuan absorpsi usus yang memadai untuk dipertimbangkan sebagai kandidat obat oral. Meskipun penyerapannya tidak setinggi senyawa dengan HIA tinggi, bioavailabilitasnya masih dapat ditingkatkan melalui optimasi struktur atau pengembangan sistem penghantaran obat. Oleh karena itu, malic acid tetap memiliki prospek yang baik untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral karena memiliki keseimbangan antara sifat fisikokimia dan kemampuan absorpsi usus (Daina et al., 2017; Pires et al., 2015).

CaCO<sub>2</sub> (Human Colon denocarcinoma) merupakan parameter yang digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa berdifusi melewati epitel usus sehingga banyak digunakan sebagai indikator awal absorpsi obat oral (Pires et al., 2015). Pada penelitian ini, hampir seluruh senyawa, termasuk malic acid, *native ligand*, dan kontrol positif, menunjukkan permeabilitas sedang (4–70 nm/s), sedangkan hydroxycitric acid berada pada kategori rendah. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar kandidat masih memiliki kemampuan absorpsi usus yang memadai sehingga berpotensi dikembangkan sebagai obat oral. Temuan ini sejalan dengan penelitian Daina et al. (2017) yang menyatakan bahwa senyawa dengan permeabilitas CaCO<sub>2</sub> sedang masih memiliki peluang bioavailabilitas oral yang baik apabila didukung oleh parameter farmakokinetik lainnya.

Blood–Brain Barrier (BBB) merupakan penghalang fisiologis yang mengatur perpindahan molekul dari sirkulasi darah menuju sistem saraf pusat (Abbott et al., 2010). Berdasarkan hasil prediksi, seluruh senyawa uji menunjukkan penetrasi BBB yang rendah, sehingga diperkirakan tidak mudah menembus sistem saraf pusat. Karakteristik ini menguntungkan untuk kandidat obat antihiperkolesterolemia, karena target terapinya berada di jaringan perifer, terutama hati, sehingga rendahnya penetrasi BBB dapat meminimalkan risiko efek samping neurologis (Pires et al., 2015; Daina et al., 2017).

Plasma Protein Binding (PPB) menggambarkan persentase senyawa yang berikatan dengan protein plasma dan berpengaruh terhadap distribusi, konsentrasi obat bebas, serta durasi kerja obat (Smith et al., 2010). Seluruh senyawa uji memiliki nilai PPB <90%, yang menunjukkan ikatan terhadap protein plasma relatif lemah. Kondisi ini mengindikasikan bahwa fraksi obat bebas dalam sirkulasi relatif lebih besar sehingga lebih mudah mencapai target farmakologis, meskipun juga dapat meningkatkan laju eliminasi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Smith et al. (2010) yang melaporkan bahwa senyawa dengan ikatan



protein plasma rendah hingga sedang umumnya memiliki distribusi jaringan yang lebih baik dibandingkan senyawa dengan ikatan protein plasma yang sangat tinggi.

Pada metabolisme ligan kontrol positif dan Malic acid sebagai senyawa kandidat terbaik dinilai dapat menghambat aktivitas enzim CYP2D19 dan CYP2D9 namun tidak dapat menghambat aktivitas enzim CYP2D6 dan CYP3A4. Sama halnya dengan ligan alami, citric acid, dan hidroxicitric acid dan quinic acid di mana tidak dapat menghambat aktivitas enzim CYP2C912, CYP2D6, CYP4A4 namun dapat menghambat inhibitor CYP2C9. Sedangkan pada ligan 4-Oxoproline dinilai tidak dapat menghambat semua metabolisme. Hal ini menunjukkan bahwa ligan kontrol positif dan ligan terbaik (quinic acid) sama-sama memiliki fungsi penghambatan enzim yang sama.

Dapat diamati pada (tabel 2), Berdasarkan hasil prediksi ADMET, seluruh lima senyawa kandidat diprediksi memiliki potensi mutagenik. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi menyebabkan perubahan materi genetik sehingga aspek keamanannya perlu dievaluasi lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* maupun *in vivo*, karena prediksi *in silico* hanya berfungsi sebagai skrining awal dan belum dapat menggantikan uji toksisitas eksperimental (Pires et al., 2015; Benfenati et al., 2013).

Pada parameter karsinogenisitas, diperoleh hasil bahwa tiga senyawa diprediksi bersifat karsinogenik pada tikus, sedangkan empat senyawa diprediksi non-karsinogenik pada mencit tetapi menunjukkan potensi karsinogenik pada tikus. Perbedaan hasil antara tikus dan mencit menunjukkan adanya variasi spesies dalam respons terhadap senyawa kimia, sehingga hasil prediksi tidak dapat langsung diekstrapolasi ke manusia dan memerlukan konfirmasi melalui studi toksikologi lanjutan (Benfenati et al., 2013).

Meskipun beberapa senyawa menunjukkan potensi mutagenik dan karsinogenik, hasil tersebut tidak secara otomatis menggugurkan kelayakannya sebagai kandidat obat. Prediksi toksisitas merupakan tahap awal dalam proses penemuan obat untuk mengidentifikasi potensi risiko sejak dini. Senyawa yang memiliki aktivitas biologis baik masih dapat dikembangkan melalui optimasi struktur kimia guna menurunkan toksisitas tanpa mengurangi aktivitas farmakologinya (Pires et al., 2015; Daina et al., 2017). Oleh karena itu, hasil prediksi toksisitas pada penelitian ini perlu dijadikan dasar dalam menentukan prioritas senyawa untuk pengujian keamanan lebih lanjut.

### Preparasi Ligan dan Reseptor

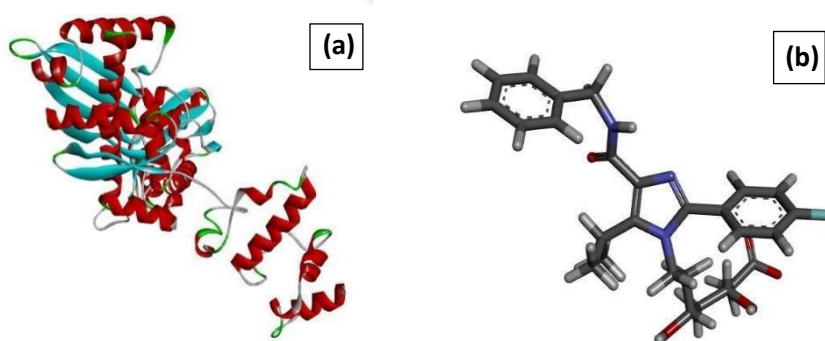
Preparasi ligan menghasilkan struktur molekul yang telah terprotonasi pada pH fisiologis ( $\pm 7,4$ ) dan dioptimasi sehingga diperoleh konformasi dengan energi terendah. Konformasi ini dipilih karena memiliki stabilitas yang lebih tinggi dan secara teoritis lebih merepresentasikan keadaan molekul saat berinteraksi dengan target biologis. Penggunaan konformasi berenergi minimum juga dapat meningkatkan akurasi prediksi afinitas ikatan pada proses *molecular docking* karena meminimalkan pengaruh regangan struktur (*strain energy*) terhadap hasil simulasi (Morris et al., 2009; Forli et al., 2016).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

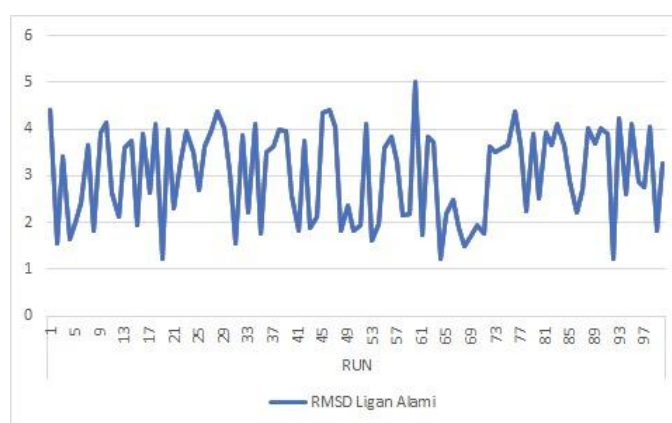
Hasil preparasi reseptor HMG-CoA reductase menunjukkan bahwa *native ligand*, molekul air, dan komponen lain yang tidak berperan dalam proses pengikatan telah berhasil dipisahkan dari struktur protein, sehingga hanya tersisa reseptor yang siap digunakan untuk proses *docking*. Preparasi ini penting untuk memastikan bahwa interaksi yang terbentuk selama simulasi hanya berasal dari senyawa uji dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor, sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya gangguan akibat molekul lain (Ferreira et al., 2015).

Keberhasilan preparasi ligan dan reseptor menjadi tahap penting dalam meningkatkan keandalan hasil molecular docking, karena struktur yang telah dioptimasi mampu menghasilkan prediksi orientasi ikatan (*binding pose*) dan energi ikatan yang lebih akurat. Oleh karena itu, hasil *docking* yang diperoleh diharapkan dapat merepresentasikan interaksi molekuler yang mendekati kondisi biologis sebenarnya (Pagadala et al., 2017).



Gambar 2. HMG-CoA Reduktase (a) dan Native ligannya (b)

### Validasi *Molecular Docking*



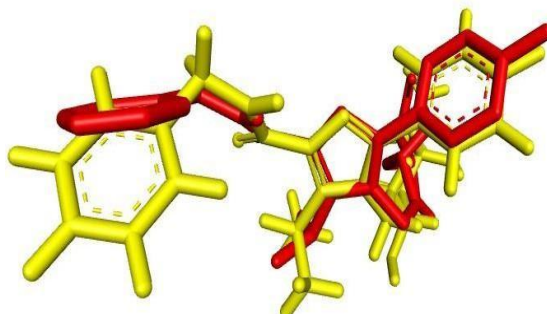
Gambar 3. Grafik RMSD ligan alami

Pada Gambar 3. menunjukkan kurva nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) dari ligan alami yang dilakukan dengan serangkaian run 1 hingga 100. Nilai RMSD digunakan untuk mengukur kualitas hasil suatu ikatan yang diketahui dengan membandingkan bentuk ligan yang diperoleh dengan bentuk ligan



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

eksperimen (16). Pada grafik, ligan alami (garis biru) memiliki nilai RMSD yang sangat rendah dan stabil, berkisar di bawah 2 Å. Hal ini menunjukkan bahwa ligan alami memiliki ikatan yang sangat kuat dan stabil dengan target protein.



Gambar 4. Overlay Antara Ligan Sebelum (Merah) dan Sesudah (Kuning) Melalui Proses Validasi Docking.

Pada Gambar 5, dapat dilihat bahwa hasil validasi re-docking protein antara ligan sebelum (merah) dan sesudah (kuning) dengan ukuran kotak grid  $40 \times 40 \times 40$  Å dan koordinat x, y, z (-15, 927, 8.300, 44.720) terhadap 4HI sebagai ligan alami dengan nilai RMSD sebesar 1,48 Å pada run ke-92. Nilai RMSD dikatakan baik jika nilai  $< 2$  Å. Semakin besar penyimpangan, maka kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan protein semakin besar pula (17). Hasil *re-docking* menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,48 Å pada run ke-92, yang merupakan konformasi dengan penyimpangan terkecil terhadap posisi ligan pada struktur kristal. Nilai RMSD yang berada di bawah ambang batas 2,0 Å menunjukkan bahwa protokol *docking* mampu mereproduksi orientasi ligan alami secara akurat sehingga parameter *docking* yang digunakan dinilai valid untuk proses *docking* senyawa uji (18; 19).

Keberhasilan validasi ini menunjukkan bahwa ukuran grid box, koordinat pusat, serta parameter pencarian yang digunakan telah mampu mengidentifikasi kembali binding site alami pada enzim HMG-CoA reductase. Dengan demikian, nilai afinitas ikatan (*binding affinity*) dan pola interaksi yang diperoleh dari proses *molecular docking* senyawa uji memiliki tingkat kepercayaan yang lebih tinggi karena dihasilkan menggunakan protokol yang telah tervalidasi (20). Selain itu, nilai RMSD yang rendah mengindikasikan bahwa algoritma *docking* mampu memprediksi posisi ligan yang mendekati konformasi biologis sebenarnya, sehingga hasil perbandingan afinitas dan interaksi residu asam amino antara senyawa uji dengan *native ligand* dapat diinterpretasikan secara lebih reliabel. Oleh karena itu, hasil validasi ini menjadi dasar bahwa proses *molecular docking* yang dilakukan layak digunakan untuk mengevaluasi potensi kelima senyawa kandidat sebagai inhibitor **HMG-CoA reductase**.



## Docking Ligan Uji

Tabel 4. Data Hasil Docking Senyawa Uji

| Senyawa                       | Run | KI             | $\Delta G$<br>(kcal/mol) | RMSD<br>lower<br>bound/up<br>per bound | Asam Amino                                     |                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|-----|----------------|--------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |     |                |                          |                                        | Hydrogen<br>Bond                               | Hydrofobic Bond                                                                                                                                  |
| 4HI                           | 68  | 262.14 $\mu$ M | -4.89                    | 1.48                                   | SER A: 565,<br>GLU A: 559                      | ARG A:568, SER A:<br>852, CYS A:561, LEU<br>A: 857, ALA A: 751,<br>ASN A:755, LEU A:<br>562, HIS A: 752, ALA<br>A: 856, LEU A: 853,<br>LYS A:735 |
| <i>Pravastatin</i>            | 94  | 708.94 $\mu$ M | -4,30                    | 43,87                                  | ASN A:755,<br>ALA A:751,<br>GLY A:560          | CYS A:561, LEU<br>A:562, LEU A:853,<br>HIS A:752, LEU A:857,<br>LYS A:735, SER A:565,<br>GLU A:559                                               |
| <i>Hydroxycitric<br/>acid</i> | 10  | 31,38 mM       | -2,05                    | 41,06                                  |                                                | <b>HIS A:752, ALA:751,<br/>LYS A:735, LEU<br/>A:853, LEU A:857</b>                                                                               |
| <i>4-Oxoproline</i>           | 13  | 3,22 mM        | -3,27                    | 41,24                                  | <b>GLY A:560,<br/>SER A:565,<br/>LEU A:562</b> | <b>LEU A:853, HIS A:752,<br/>CYS A:561, GLU:559</b>                                                                                              |
| <i>Malic acid</i>             | 4   | 1,60 mM        | -3,81                    | 42,52                                  | <b>ALA A:751</b>                               | <b>LEU A: 853, LYS<br/>A:735, HIS A:752, LEU<br/>A:857, ASN A:755,<br/>GLU A:559</b>                                                             |
| <i>Citrit acid</i>            | 40  | 12,86 mM       | -2,58                    | 41,11                                  |                                                | <b>LYS A:735, LEU<br/>A:857, ALA A:751,<br/>LEU A:853, HIS A:752</b>                                                                             |
| <i>Quinic acid</i>            | 86  | 8,98 mM        | -2,79                    | 40,53                                  | <b>ALA A:751,<br/>LYS A:735</b>                | <b>HIS A:752, LEU A:857,<br/>LEU A:853</b>                                                                                                       |

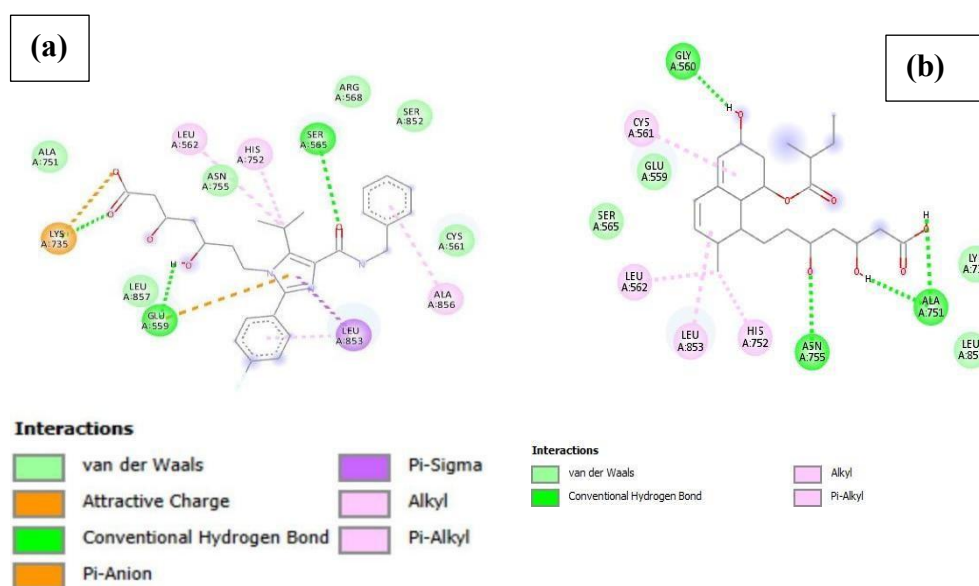
Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa malic acid memiliki nilai  $\Delta G$  paling rendah di antara seluruh senyawa kandidat, yaitu  $-3,81$  kcal/mol, dengan nilai Ki sebesar 1,60 mM. Hasil tersebut menunjukkan bahwa malic acid memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan kandidat lainnya. Namun demikian, afinitasnya masih lebih rendah dibandingkan native ligand ( $\Delta G = -4,89$  kcal/mol; Ki = 262,14  $\mu$ M) maupun pravastatin sebagai kontrol positif ( $\Delta G = -4,30$  kcal/mol; Ki = 708,94  $\mu$ M), sehingga kemampuan penghambatannya terhadap HMG-CoA reduktase diperkirakan belum menyamai inhibitor yang telah digunakan secara klinis.



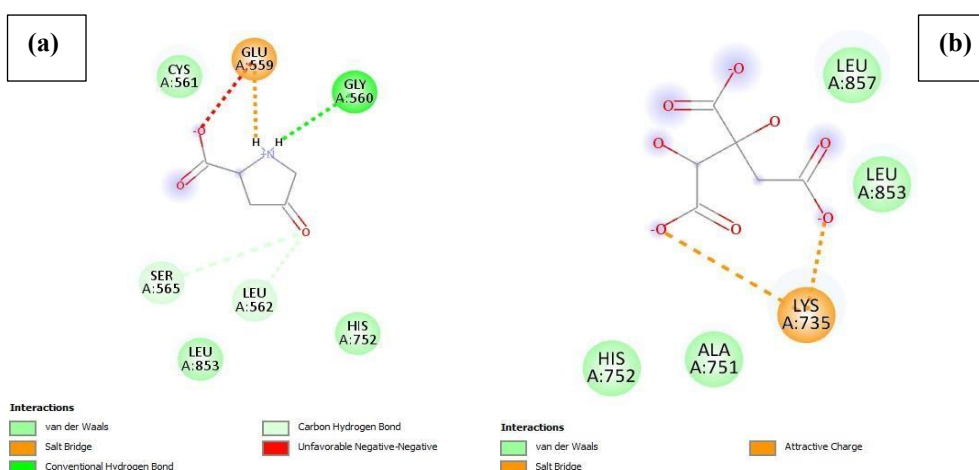
This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Hal ini juga tercermin dari nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ), di mana malic acid memiliki nilai 1,60 mM, lebih kecil dibandingkan senyawa kandidat lainnya, tetapi masih lebih besar dibandingkan native ligand (262,14  $\mu$ M) dan pravastatin (708,94  $\mu$ M). Nilai  $K_i$  yang lebih kecil menunjukkan bahwa konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk menghambat aktivitas enzim semakin rendah, sehingga afinitas ligan terhadap reseptor semakin tinggi. Dengan demikian, meskipun malic acid merupakan senyawa dengan afinitas terbaik di antara seluruh metabolit yang diuji, potensi penghambatannya terhadap HMG-CoA reduktase masih berada di bawah ligan alami dan kontrol positif. Hasil ini mengindikasikan bahwa malic acid berpotensi sebagai *lead compound* awal yang masih memerlukan optimasi struktur atau validasi secara in vitro dan in vivo untuk meningkatkan aktivitas inhibisinya (18).

Tabel 3. menunjukkan keenam senyawa yang diuji memiliki nilai yang melebihi 100  $\mu$ M, dimana hasil ini termasuk dalam kategori lemah menurut parameter literatur.



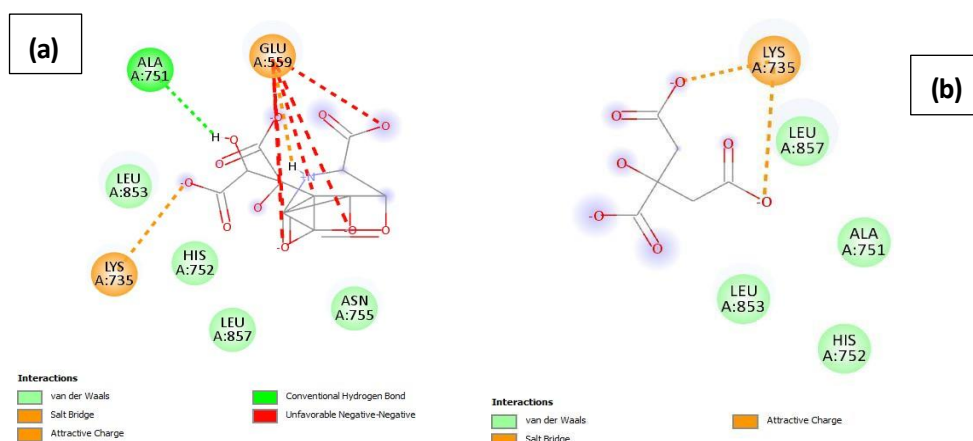
Gambar 5. Ikatan pada ligan alami (a) dan ikatan pada ligan kontrol positif (b)



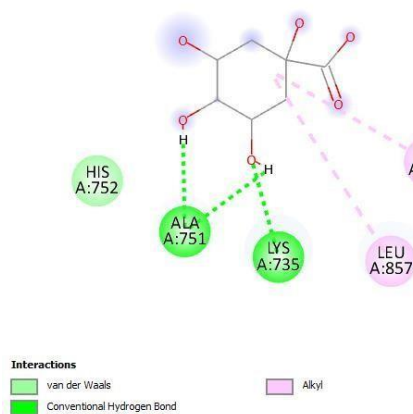
Gambar 6. Ikatan pada ligan Hydroxycitric Acid (a) dan Ikatan pada ligan 4-Oxoproline (b)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)



Gambar 7. Ikatan pada ligan Malic Acid (a) dan ligan Citric Acid (b)



Gambar 8. Ikatan pada ligan Quinic Acid

Ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals merupakan ikatan yang penting dalam interaksi reseptor dengan ligan (21). Residu asam amino yang sama pada ligan uji dan reseptor target menunjukkan bahwa senyawa uji berinteraksi secara stabil dengan tempat pengikatan reseptor dan memiliki aktivitas kompetitif. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa uji berinteraksi dengan residu asam amino yang sama seperti **native ligand**, antara lain **GLU559, GLY560, CYS561, LEU562, SER565, ALA751, HIS752, ASN755, LEU857, dan LYS735**. Kesamaan residu yang terlibat dalam interaksi tersebut mengindikasikan bahwa senyawa uji berpotensi menempati sisi aktif (*binding site*) yang sama dengan ligan alami, sehingga mekanisme penghambatannya diperkirakan bersifat kompetitif terhadap substrat atau ligan referensi (18).

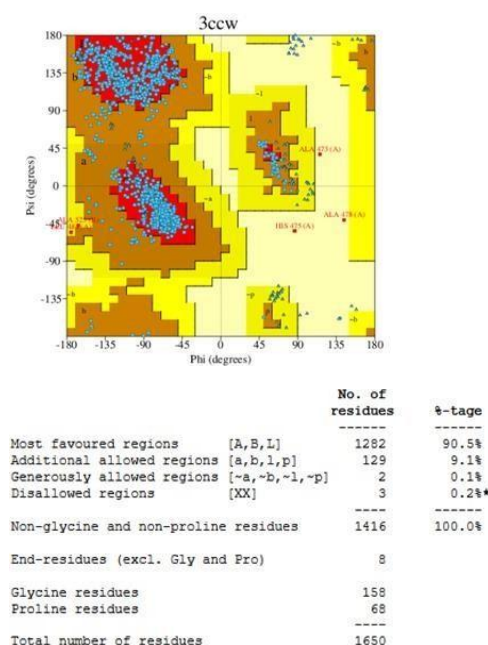
Pada senyawa ligan alami dan senyawa malic acid memiliki ikatan hidrogen (ALA A:751) dan ikatan hidrofobik yang sama dengan ligan kontrol positif (LEU A:853, LYS A:735, HIS A:752, LEU A:857, ASN A:755, GLU A:559). Dari data yang didapatkan, diketahui senyawa malic acid memiliki kemiripan jumlah ikatan asam amino dengan pravastatin yang lebih banyak dibandingkan dengan kandidat senyawa yang lain. Kemiripan pola interaksi ini menunjukkan bahwa malic acid diperkirakan menempati sisi aktif



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

(*binding site*) yang sama dengan ligan alami, sehingga berpotensi menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase melalui mekanisme pengikatan yang serupa. Interaksi dengan residu-residu kunci pada sisi aktif berperan dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan–reseptor dan mendukung terjadinya penghambatan enzim (18). Nilai  $\Delta G$  yang lebih negatif menunjukkan bahwa pembentukan kompleks ligan–reseptor berlangsung lebih spontan dan stabil secara termodinamika, sehingga afinitas pengikatan malic acid lebih baik dibandingkan senyawa kandidat lainnya. Meskipun demikian, nilai  $\Delta G$  malic acid masih lebih tinggi dibandingkan native ligand ( $-4,89$  kcal/mol) dan pravastatin ( $-4,30$  kcal/mol), yang mengindikasikan bahwa potensi inhibisinya masih lebih rendah daripada inhibitor referensi. Oleh karena itu, malic acid dapat dipertimbangkan sebagai senyawa *lead* yang prospektif untuk dikembangkan lebih lanjut melalui optimasi struktur maupun validasi eksperimental *in vitro* dan *in vivo*.

### Analisis Simulasi Molekuler Dinamis



Gambar 9. Plot Ramachadran 3CCW

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) berpotensi sebagai sumber senyawa kandidat inhibitor HMG-CoA reduktase (PDB ID: 3CCW) untuk terapi antihiperkolesterolemia. Protokol *molecular docking* telah tervalidasi dengan nilai RMSD 1,48 Å. Dari lima senyawa hasil skrining, malic acid menunjukkan hasil terbaik dengan nilai  $\Delta G$   $-3,81$  kcal/mol dan  $K_i$  1,60 mM, serta memiliki kemiripan pola interaksi residu asam amino dengan pravastatin, yang mengindikasikan potensi pengikatan pada sisi aktif HMG-CoA reduktase. Meskipun demikian, penelitian ini masih terbatas pada pendekatan *in silico*, sehingga diperlukan validasi lebih lanjut melalui *molecular*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

dynamics, pengujian in vitro dan in vivo, serta optimasi struktur untuk mengonfirmasi potensi malic acid sebagai kandidat obat antihiperkolesterolemia.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Ucapan terimakasih kepada Universitas dr Soebandi dan Laboratorium Terpadu Universitas dr Soebandi yang telah memfasilitasi dalam kelancaran pelaksanaan penelitian ini. Sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar sampai selesai.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Morika. Pengaruh Pemberian Jus Tomat Terhadap Kadar Kolesterol. J Kesehat Saintika Meditory J Kesehat Saintika Meditory. 2020;2(2):113–20.
2. Rahmawati, Y., Ramadanty, D. D., Rahmawati, F., & Perwitasari, E. (2022) 'Hiperkolesterolemia Pada Pasien Lanjut Usia : Studi Kasus Puskesmas Seyegan', Universitas Pahlawan, 3, 157–163.
3. Putri, S. S., Larasati, T. A., Kedokteran, F., Lampung, U., Ilmu, B., Komunitas, K. Kedokteran, F., & Lampung, U. (2020). Penatalaksanaan Holistik Hiperkolesterolemia Pada Ibu Rumah Tangga Holistic Management In A Hypercholesterolemic Housewife. 9, 73– 83.
4. Luo, J., Yang, H., & Song, B. L.(2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. In Nature Reviews Molecular Cell Biology (Vol. 21, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
5. Ferri, N., dan Corsini, A. Clinical Pharmacology of Statins: an Update. Current Atherosclerosis Reports. 2020;(7):22.
6. Patel, J.R., Joshi, H.V., Shah, U.A., Patel, J.K., 2022. A review on computational software tools for drug design and discovery. Indo Global J. Pharmaceut. Sci. 12, 53–81. <https://doi.org/10.35652/IGJPS.2022.12006>.
7. Agustira, A., & Trijayanthi, W. (2019). Tanaman Sambung Nyawa(*Gynura procumbens*)Sebagai Antihiperglikemi. Jurnal Medula, 9(1), 1–5.
8. Chandradevan, M., S. Simoh, A. Mediani, N.H. Ismail, I.S. Ismail dan F. Abas. (2020). UHPLC-ESI-Orbitrap-MS Analysis of Biologically Active Extracts from *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. and *Cleome gynandra* L. Leaves. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2020:1-14.
9. Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., dan Kesuma,D.(2020) Reverse Docking, Molekular Docking, Absorpsion, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti- diabetic Candidate.Molekul,15(2),88-96.
10. Raj, V., Lee, J.-H., Shim, J.-J., & Lee, J. (2022). Antiviral activities of 4H-chromen- 4-one scaffold-containing flavonoids against SARS–CoV–2 using computational and in vitro approaches. In Journal of Molecular Liquids (Vol. 353). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.11877>
11. Lee K, Jang J, Seo S, Lim J, dan Kim WY, 2022. Drug-likeness Scoring Based on Unsupervised Learning. Chem Sci; 13(2): 554-565. DOI: 10.1039/d1sc05248a.
12. Kalontong PK, Safithri M, Tarman K. 2022. Penambatan molekul senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor TMPRSS2 untuk mencegah infeksi SARSCOV-2. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia. 25(2):253–267.
13. Sen DJ, Nandi K, dan Saha D, 2021. Rule of Five: The Five Men Army to Cross The Blood Bran Barrier for Therapeutically Potent. World J Adv Healthc Res; 5(3): 206-211.
14. Soares, A. C. G., Sousa, G. H. M., Calil, R. L., & Trossini, G. H. G. (2023). *Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals*. Molecular Informatics, 42(11), e202300115. <https://doi.org/10.1002/minf.202300115>
15. Preeti, Sambhakar, S., Saharan, R., et al. (2023). *Exploring lipids for their potential to improve bioavailability of lipophilic drug candidates: A review*. Saudi Pharmaceutical Journal, 31(12), 101870. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101870>



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

16. Akbar, M. K. dkk. (2022). Identifikasi Metabolit Sekunder Air Seduhan Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan Bawang Dayak (*Sisyrinchium palmifolium* L.) yang Berpotensi sebagai Inhibitor  $\alpha$ - Glukosidase. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 15, 116-121.
17. Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M. and Lauschke, V. (2017), Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 102: 688-700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
18. Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
19. Pagadala, N.S., Syed, K. & Tuszynski, J. Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev* 9, 91–102 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
20. Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), 905–919. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>
21. Ratu, B. D. P. M., Bodhi, W., Budiarto, F., Kepel, B. J., Fatimawati, & Manampiring, A. (2021). Molecular Docking Senyawa Gingerol dan Zingiberol pada Tanaman Jahe sebagai Penanganan COVID-19. *EBiomedik*, 9(1), 126–130. <https://doi.org/10.35790/ebm.9.1.2021.323> 61



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)