

In Silico Study of Potential Anti-Cholesterol of Garlic (*Allium sativum* L.) Against the HMG-CoA Reductase Enzyme

Muhamad Ali Daffa, Vannisa Artasya Putri, Nisriinaa Ayu Dewanto, Sandya Amelia Febriliani, Bagus Adhinagoro, Shela Salsabila, Muchtaridi[□]

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21 Telp. (022) 84288828 Jatinangor 45363

Info Artikel

Diterima: 9-01-2026

Disetujui: 16-07-2026

Dipublikasikan: 03-08-2026

Keywords:

Garlic, anticholesterol, HMG-CoA reductase, molecular docking

Abstrak

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang ditandai oleh peningkatan kadar kolesterol total dan LDL. Statin sebagai terapi lini pertama memiliki keterbatasan, sehingga diperlukan kandidat alternatif yang lebih aman. Bawang putih (*Allium sativum* L.) diketahui mengandung senyawa bioaktif dengan potensi antikolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif bawang putih sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reductase melalui pendekatan *in silico*. Metode penelitian meliputi analisis *drug-likeness* berdasarkan Lipinski's Rule of Five, prediksi ADME-Toks, pemodelan farmakofor, serta penambatan molekul menggunakan AutoDock terhadap reseptor HMG-CoA reductase (PDB ID: 3CCW) dengan simvastatin sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan seluruh senyawa uji memenuhi kriteria *drug-likeness*. Prediksi ADME-Toks mengindikasikan profil absorpsi dan distribusi yang baik pada sebagian besar senyawa, meskipun terdapat potensi mutagenisitas. Hasil pemodelan farmakofor dan penambatan molekul menunjukkan bahwa tryptophan memiliki afinitas tertinggi dengan energi ikat $-6,39$ kkal/mol dan konstanta inhibisi $20,68 \mu\text{M}$, serta pola interaksi residu yang menyerupai simvastatin. Hasil ini menandakan bahwa tryptophan memiliki afinitas pengikatan yang kuat dan mampu bersaing secara kompetitif di situs aktif enzim, sehingga berpotensi menghambat sintesis kolesterol secara efektif. Dengan demikian, penelitian ini berhasil mengidentifikasi tryptophan sebagai kandidat antikolesterol terbaik dari bawang putih, namun memerlukan uji lanjutan *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.

Abstract

Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular diseases, characterized by elevated total cholesterol and LDL levels. Statins, as first-line therapy, have certain limitations, highlighting the need for safer alternative candidates. Garlic (*Allium sativum* L.) contains various bioactive compounds with potential cholesterol-lowering activity. This study aimed to evaluate the potential of garlic active compounds as inhibitors of HMG-CoA reductase using an *in silico* approach. The methods included Lipinski's Rule of Five analysis, ADME-Tox prediction, pharmacophore modeling, and molecular docking using AutoDock against the HMG-CoA reductase receptor (PDB ID: 3CCW), with simvastatin as a positive control. The results showed that all tested compounds met the *drug-likeness* criteria. ADME-Tox prediction indicated favorable absorption and distribution profiles for most compounds, although potential mutagenicity was observed. Pharmacophore modeling and molecular docking results revealed that tryptophan exhibited the best binding affinity with a binding energy of -6.39 kcal/mol and an inhibition constant of $20.68 \mu\text{M}$, along with amino acid interactions similar to simvastatin. These results signify that tryptophan has a strong binding affinity and can compete competitively at the enzyme's active site, potentially inhibiting cholesterol synthesis effectively. Therefore, this study successfully identified tryptophan as the best cholesterol-lowering drug candidate from garlic, although further *in vitro* and *in vivo* studies are required to address its safety and efficacy profile.

© 2026 Universitas Negeri Semarang

[□] Alamat korespondensi:
Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Jatinangor, Jawa Barat, 45363
E-mail: muchtaridi@unpad.ac.id

Pendahuluan

Dislipidemia merupakan kondisi kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total (hiperkolesterolemia), kolesterol *low-density lipoprotein* (hiper-LDL), dan/atau trigliserida (hipertrigliseridemia), serta penurunan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (hipo-HDL) dalam plasma (PERKENI, 2019). Kondisi ini menjadi faktor risiko signifikan bagi penyakit kardiovaskular (KV), terutama akibat peningkatan LDL-C dan kolesterol sisa yang dibawa oleh lipoprotein kaya trigliserida. Kedua bentuk kolesterol non-optimal ini merupakan jenis dislipidemia utama di seluruh dunia dan berkontribusi besar terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD) (Sandesara *et al.*, 2019).

Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi dislipidemia di Asia Tenggara dan Pasifik Barat secara berurutan mencapai 30,3% dan 36,7% (Lin *et al.*, 2018). Pada tahun 2018, WHO melaporkan bahwa prevalensi dislipidemia pada orang dewasa di Indonesia adalah 36% (33,1% pada pria dan 38,2% pada wanita) (Purwanti & Syauqy, 2022). Tingginya prevalensi dislipidemia ini juga sejalan dengan tingginya kejadian penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung iskemik, stroke iskemik, dan penyakit jantung koroner (Dong, 2021). Oleh karena itu, urgensi terbesar penelitian ini adalah menemukan agen terapi alternatif dari bahan alam yang lebih aman, minim efek samping, dan efektif untuk penggunaan jangka panjang guna mengatasi keterbatasan terapi konvensional.

Aterosklerosis terbukti berkaitan secara kausal dengan retensi LDL di lapisan intima arteri, yang menginduksi aktivasi sel endotel, rekrutmen monosit ke ruang subendotel, serta peningkatan aktivasi makrofag dan respons inflamasi, yang kemudian membentuk sel busa dan menyebabkan lesi aterosklerotik progresif hingga memicu penyakit jantung iskemik, stroke iskemik, dan bentuk lain dari penyakit kardiovaskular. Kolesterol sisa dari lipoprotein kaya trigliserida juga diketahui berperan dalam mekanisme *atherogenesis* serupa dengan LDL-C, sehingga kolesterol lipoprotein non-densitas tinggi (non-HDL-C) yang mencakup LDL-C dan kolesterol sisa telah banyak digunakan sebagai target utama dalam terapi penurunan lipid (Borén *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2022; Ference *et al.*, 2017).

Statin merupakan terapi lini pertama untuk dislipidemia yang bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase secara kompetitif, sehingga mengurangi sintesis kolesterol di hati (Ferri & Corsini, 2020). HMG-CoA merupakan suatu polipeptid yang mengkatalisis proses sintesis kolesterol dan isoprenoid non-sterol esensial di retikulum endoplasma glikoprotein (Chen *et al.*, 2022). Beberapa studi besar menunjukkan bahwa penurunan kadar LDL-C dengan statin mampu menurunkan risiko kejadian kardiovaskular secara signifikan. Namun demikian, masih terdapat risiko residual yang cukup tinggi, dan penggunaan statin jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti miopati serta interaksi obat yang disebabkan oleh metabolisme melalui isoenzim sitokrom P450 (PERKI, 2022).

Untuk mengatasi keterbatasan terapi konvensional, penelitian terhadap bahan alam sebagai kandidat obat antihiperkolesterolemia terus dikembangkan. Di era teknologi saat ini, metode *in silico* menjadi pendekatan penting dalam *drug discovery* karena dapat mempercepat proses penemuan obat secara efisien dan hemat biaya. Pendekatan *in silico* telah terbukti sangat efektif dalam tahap awal penemuan obat karena mampu memprediksi interaksi molekuler secara akurat, sehingga menghemat waktu, biaya, dan sumber daya sebelum pengujian eksperimental dilakukan (Chang *et al.*, 2023). Pada proses desain obat, terdapat beberapa pendekatan, salah satunya adalah *Structure-Based Drug Design* (SBDD) yang menggunakan struktur molekul target untuk merancang obat baru. Tujuan dari SBDD adalah untuk memprediksi ΔG_{bind} , afinitas pengikatan ligan dengan situs pengikatan, dan mensimulasikan interaksinya (Chang *et al.*, 2023).

Salah satu bahan alam yang paling banyak diteliti saat ini adalah bawang putih (*Allium sativum* L.) yang diketahui memiliki aktivitas antikolesterol. Bawang putih merupakan tanaman berumbi yang dikenal luas sebagai tanaman obat dengan berbagai efek farmakologis. Senyawa bioaktif utama dalam bawang putih adalah allicin, yang terbentuk dari alliin melalui aktivitas enzim allinase saat bawang putih dihancurkan (Abdel-Daim *et al.*, 2015). Selain allicin, senyawa lain seperti *diallyl disulfide*, ajoene, 1,3-dithiane, dan beberapa asam amino (arginine, threonine, valine, serine, dan tryptophan) juga diduga memiliki potensi sebagai agen hipolipidemik (Jiang *et al.*, 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif spesifik yang terkandung dalam umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) sebagai kandidat obat dislipidemia melalui pendekatan *in silico*, khususnya sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reduktase. Senyawa-senyawa yang diuji meliputi senyawa organosulfur (allicin, *diallyl disulfide*, ajoene, aniline, 1,3-dithiane) serta asam amino (arginine, threonine, valine, serine, dan tryptophan). Aktivitas pengikatan senyawa-senyawa tersebut dianalisis terhadap reseptor HMG-CoA reduktase (PDB ID: 3CCW). Simvastatin digunakan sebagai senyawa pembanding karena telah terbukti secara luas sebagai inhibitor efektif enzim tersebut.

Metode

Penelitian ini merupakan studi *in silico* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif bawang putih (*Allium sativum* L.) sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reductase. Penelitian dilakukan menggunakan perangkat keras berupa laptop dengan sistem operasi Windows 11. Perangkat lunak yang digunakan meliputi PubChem, SwissADME, Pre-ADMET, ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, DUD.E (*A Database of Useful Decoys: Enhanced*), LigandScout, RCSB Protein Data Bank, BIOVIA Discovery Studio, AutoDock Tools 1.5.6, dan AutoDock 4.2. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi protein target HMG-CoA reductase dengan PDB ID 3CCW, ligan alami rantai B (4HI1), simvastatin sebagai kontrol positif, serta senyawa uji dari bawang putih yang terdiri dari senyawa organosulfur (allicin, *diallyl disulfide*, ajoene, aniline, 1,3-dithiane) dan asam amino (arginine, threonine, valine, serine, dan tryptophan). Seluruh senyawa uji diperoleh dari database literatur dan PubChem berdasarkan profil fitokimia bawang putih yang telah terdokumentasi.

Prediksi *drug-likeness* dilakukan berdasarkan Lipinski's Rule of Five menggunakan situs SwissADME untuk mengevaluasi parameter fisikokimia berupa bobot molekul, nilai log P, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Selanjutnya, prediksi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa uji dilakukan menggunakan Pre-ADMET. Langkah ini dilakukan secara terintegrasi untuk menilai kelayakan farmakokinetik melalui parameter *Human Intestinal Absorption* (HIA), permeabilitas Caco-2, ikatan protein plasma (PPB), penetrasi *Blood-Brain Barrier* (BBB), serta potensi toksisitas (mutagenisitas dan karsinogenisitas) (Nursamsiar *et al.*, 2016).

Pemodelan dan skrining farmakofor dilakukan menggunakan perangkat lunak LigandScout dengan database *active* dan *decoy* yang diperoleh dari DUD.E. Model farmakofor dibangun melalui proses *clustering* terhadap senyawa *active* hingga diperoleh model farmakofor, yang kemudian divalidasi berdasarkan kemampuannya dalam membedakan senyawa *active* dan *decoy* melalui analisis kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (Wolber & Langer, 2005). Model farmakofor dengan performa terbaik selanjutnya digunakan untuk melakukan skrining terhadap database senyawa uji guna memperoleh senyawa *hit*.

Penambatan molekul dilakukan menggunakan AutoDock 4.2. AutoDock 4.2 dipilih karena keunggulannya dalam menggunakan algoritma *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) yang terbukti andal, akurat, dan efisien dalam memprediksi konformasi pengikatan ligan serta afinitasnya, serta bersifat *open-source* sehingga banyak terverifikasi dalam studi penambatan molekul (Morris *et al.*, 2009). Struktur reseptor target diunduh dari RCSB Protein Data Bank dan ligan standar dipisahkan menggunakan BIOVIA Discovery Studio. Struktur reseptor dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen polar dan muatan Kollman menggunakan AutoDock Tools, kemudian disimpan dalam format .pdbqt. Ligan uji diperoleh dari database PubChem, dioptimasi menggunakan Chem3D, serta ditambahkan parameter torsi, atom hidrogen, dan muatan Gasteiger menggunakan AutoDock Tools sebelum disimpan dalam format .pdbqt. Proses penambatan molekul dilakukan dengan pembuatan *grid box* dan parameter *docking*, kemudian dijalankan menggunakan AutoGrid4 dan AutoDock4. Konformasi terbaik ditentukan berdasarkan energi ikat terendah, sedangkan interaksi ligan–reseptor dianalisis dan divisualisasikan menggunakan AutoDock Tools dan BIOVIA Discovery Studio.

Hasil dan Pembahasan

Studi *in-silico* dengan metode simulasi penambatan molekuler merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk pencarian kandidat obat baru dari senyawa metabolit bahan alam. Metode penambatan molekul dilakukan terhadap sepuluh senyawa metabolit umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) meliputi allicin, *diallyl disulfide*, ajoene, aniline, 1,3-dithiane, arginine, threonine, valine, serine, dan tryptophan. HMG-CoA reductase (PDB ID 3CCW) digunakan sebagai reseptor target untuk mendapatkan gambaran interaksi senyawa uji dengan reseptor. Pemilihan reseptor sangat penting untuk memperoleh hasil relevan sehingga perlu dipastikan reseptor berasal dari spesies manusia (*Homo sapiens*). Reseptor ini juga memiliki resolusi yang baik yakni sebesar 2.1 Å, dimana semakin kecil nilai resolusi menunjukkan semakin tinggi tingkat kemiripannya dengan struktur asli protein (Kreutzer *et al.*, 2016). Enzim HMG-CoA reduktase merupakan enzim yang berperan mengkatalisis HMG-CoA menjadi mevalonat yang diperlukan dalam biosintesis kolesterol sehingga inhibisi enzim ini dapat membantu menurunkan kadar kolesterol (Oktavelia & Kusuma, 2022).

Hasil prediksi Lipinski's Rule-of-Five (RO5) disajikan pada Tabel 1. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui sifat *drug-likeness* dari suatu senyawa yang dinilai mirip senyawa obat berdasarkan parameter fisikokimianya untuk mengetahui bioavailabilitas senyawa secara oral. Berdasarkan data yang diperoleh, semua senyawa uji memenuhi parameter fisikokimia RO5 meliputi berat molekul, nilai koefisien partisi,

serta kapasitas ikatan hidrogen sehingga dapat dikembangkan menjadi sediaan obat oral dengan melakukan uji lanjutan.

Tabel 1. Hasil Hasil Prediksi Lipinski's *Rule of Five*

Nama Senyawa	Berat Molekul < 500 Da	Nilai koefisien partisi (LogP) <5	Ikatan Hidrogen Donor <5	Ikatan Hidrogen Akseptor <10	Pelanggaran RO5	Drug-likeness
Allicin	162.27	1.61	1	0	0	Memuhi
Diallyl Disulfide	146.27	2.39	0	0	0	Memuhi
Ajoene	234.40	2.52	0	1	0	Memuhi
Aniline	93.13	0.90	1	0	0	Memuhi
1,3-Dithiane	120.20	1.86	0	0	0	Memuhi
Arginine	174.20	-4.20	4	4	0	Memuhi
Threonine	119.12	-2.90	3	4	0	Memuhi
Valine	117.15	-0.78	2	3	0	Memuhi
Serine	105.09	-1.97	3	4	0	Memuhi
Tryptophan	204.23	0.17	3	3	0	Memuhi

Senyawa yang masuk ke dalam tubuh akan menghadapi tantangan dalam menembus pencernaan atau membran sel; suatu senyawa dikatakan ideal jika berat molekulnya <500 Dalton. Besarnya nilai log P berkaitan erat dengan sifat polaritas suatu senyawa. Semakin besar nilai log P maka senyawa tersebut semakin bersifat hidrofobik. Suatu senyawa yang memiliki sifat hidrofobisitas terlalu tinggi dapat meningkatkan secara signifikan kemampuannya untuk menyebar secara luas ke seluruh tubuh. Akibatnya, selektivitas pengikatan protein target akan berkurang sehingga meningkatkan kadar toksisitas. Idealnya suatu senyawa memiliki nilai log P <5 (Lipinski et al., 2001). Semakin besar jumlah ikatan donor dan akseptor menyebabkan energi yang dibutuhkan dalam proses absorpsi semakin tinggi. Secara umum, Lipinski's rule of five menggambarkan solubilitas senyawa tertentu untuk dapat menembus membran sel oleh difusi pasif (Benet et al., 2016; Syahputra, 2014).

Pengujian lanjutan dilakukan dengan prediksi ADME-Tox berbasis situs yang bertujuan untuk mengetahui absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dari tiap senyawa uji. Langkah ini membantu menyaring senyawa potensial agar uji *in vitro* difokuskan pada kandidat paling potensial sehingga menghemat biaya pengembangan. Hasil prediksi ADME-Tox disajikan pada Tabel 2.

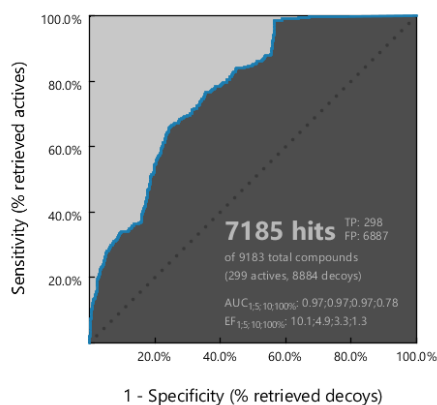
Prediksi kemampuan absorpsi suatu senyawa dapat dilihat melalui nilai Human Intestinal Absorption (%HIA) dan Human Colon Adenocarcinoma (Caco-2). Nilai %HIA membantu memprediksi persen penyerapan obat dalam usus manusia yang diklasifikasikan menjadi tiga jenis (0–20% Buruk; 20–70% Sedang; 70–100% Baik) (Nursamsiar et al., 2016). Senyawa yang termasuk diabsorpsi kategori sedang (Arginine, Threonine, Serine) dan diabsorpsi dengan baik (Allicin, Diallyl Disulfide, Ajoene, Aniline, 1,3-Dithiane, Valine, dan Tryptophan). Berdasarkan hasil skrining diketahui bahwa tidak ada senyawa yang termasuk kategori buruk dan diperoleh nilai %HIA paling tinggi yakni senyawa aniline. Nilai Caco-2 digunakan untuk memprediksi permeabilitas senyawa obat dalam usus besar yang diklasifikasikan menjadi tiga jenis (<4 Rendah; 4 – 70 Sedang; >70 Tinggi) (Adress et al., 2021). Berdasarkan hasil skrining, tidak ada senyawa yang termasuk kategori permeabilitas tinggi. Senyawa dengan permeabilitas rendah yakni Tryptophan, sedangkan 9 senyawa lainnya tergolong sedang. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa senyawa pada bawang putih, khususnya tryptophan, memiliki profil drug-likeness dan farmakokinetik awal yang baik untuk dikembangkan sebagai obat oral.

Tabel 2. Hasil Prediksi ADME-Tox

Nama Senyawa	%HIA	Caco-2 (nm/sec)	%PPB	BBB	Mutagen	Karsinogen
Allicin	98.31	21.72	4.35	1.22	Positive	Mouse (+) Rat (-)
Diallyl Disulfide	98.17	22.02	98.04	1.37	Positive	Mouse (+) Rat (+)
Ajoene	99.31	21.72	70.80	70.80	Positive	Mouse (+) Rat (-)
Aniline	100.00	19.10	90.48	0.64	Positive	Mouse (+) Rat (+)
1,3-Dithiane	97.83	57.83	63.89	1.23	Positive	Mouse (-) Rat (+)
Arginine	27.90	20.96	15.35	0.08	Positive	Mouse (+) Rat (+)
Threonine	52.07	9.94	80.95	0.16	Positive	Mouse (+) Rat (-)
Valine	75.26	20.05	88.62	0.41	Positive	Mouse (+) Rat (+)
Serine	50.63	6.97	78.05	0.13	Positive	Mouse (+) Rat (-)
Tryptophan	85.32	0.25	29.78	0.43	Positive	Mouse (-) Rat (-)

Pada parameter distribusi, kemampuan suatu senyawa dapat dilihat melalui nilai *Plasma Protein Binding* (%PPB) dan *Blood Brain Barrier* (BBB). Nilai %PPB digunakan untuk memprediksi persen suatu obat yang terikat dengan protein plasma. Hanya obat yang bebas yang sesuai untuk difusi atau transpor yang dapat masuk ke dalam membran dan berikatan dengan sel target, PPB diklasifikasikan menjadi dua jenis (>90% Terikat Kuat; <90% Terikat Lemah) (Prasetyawati *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil skrining, senyawa dengan ikatan kuat yakni Diallyl Disulfide dan Aniline, sedangkan 8 senyawa lainnya tergolong lemah. Nilai BBB digunakan untuk memprediksi kemampuan senyawa uji untuk dapat menembus sawar darah otak yang diklasifikasikan menjadi tiga jenis (>2,0 Tinggi; 0,1-2,0 Sedang; <0,1 Rendah) (Janicka *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil skrining, senyawa dengan penyerapan tinggi yakni Ajoene. Sementara itu, senyawa dengan penyerapan rendah yakni arginine, sedangkan 8 senyawa lainnya tergolong sedang.

Pada bagian toksisitas terdapat dua parameter yaitu mutagen dan karsinogen. Mutagen adalah agen kimia atau fisik yang mampu menginduksi perubahan DNA yang disebut mutasi. Karsinogen adalah zat, organisme atau agen yang mampu menyebabkan kanker (Basu, 2018). Berdasarkan hasil skrining, sebagian besar senyawa teridentifikasi sebagai mutagenik (*Positive*). Hal ini menandakan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi untuk menginduksi perubahan DNA (mutasi) pada uji Ames secara komputasi. Meskipun demikian, tryptophan tidak menunjukkan potensi karsinogenik pada tikus dan mencit, yang mengindikasikan bahwa meskipun terdapat peringatan mutagenisitas, risiko karsinogenisitasnya relatif lebih rendah dan masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut untuk memastikan keamanannya.

**Gambar 1.** Visualisasi Model Farmakofor 5

Tahapan penting yang perlu dilakukan untuk memperoleh informasi mengenai gugus kromofor dalam senyawa bahan alam yang memiliki aktivitas farmakologis diperlukan pemodelan farmakofor dengan menggunakan perangkat lunak LigandScout dan metode *Based-Structured* untuk memodelkan farmakofor. Berdasarkan hasil pemodelan farmakofor, diperoleh 7 model farmakofor yang kemudian dilakukan validasi. Validasi farmakofor bertujuan untuk membedakan senyawa aktif dan senyawa tidak aktif (*decoy*). Validasi farmakofor dilakukan dengan menggunakan sebanyak 299 senyawa aktif dan 8.884 senyawa *decoy*. Hasil validasi farmakofor yang baik dinilai dari nilai *Areas Under the Curve* (AUC) pada kurva *Receiver Operating*

Characteristic (ROC). Nilai AUC-ROC yang mendekati 1 menunjukkan bahwa model farmakofor yang didapat semakin baik dalam membedakan antara senyawa aktif dan senyawa tidak aktif atau senyawa pengecoh (*decoy*) (Aulifa *et al.*, 2024). Model farmakofor 5 dipilih sebagai model terbaik dengan nilai AUC 100% sebesar 0.7 dengan senyawa *hit* yaitu tryptophan dengan nilai *Pharmacophore-Fit Score* sebesar 33.99 yang kemudian digunakan untuk skrining senyawa uji. Tryptophan dipilih sebagai senyawa *hit* karena senyawa ini memiliki nilai *Pharmacophore-Fit Score* tertinggi, yang menunjukkan bahwa gugus fungsi dan karakteristik stereokimia tryptophan paling sesuai dan mampu memenuhi seluruh fitur kimia serta spasial yang disyaratkan oleh Model Farmakofor 5. Hasil visualisasi model farmakofor 5 dapat dilihat pada Gambar 1.

Penambatan molekul merupakan metode yang dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana protein (reseptor) berinteraksi dengan senyawa (ligan) untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil (Tallei *et al.*, 2020). Tujuan utama dalam penambatan molekul adalah untuk mencapai konformasi yang optimal sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan. Sebelum dilakukan penambatan molekul perlu dilakukan validasi metode penambatan molekul yang berfungsi untuk mengukur kemampuan metode penambatan molekul untuk menghasilkan konformasi ligan yang mirip dengan hasil eksperimen (Morris *et al.*, 2009).

Tabel 3. Hasil Penambatan Molekul

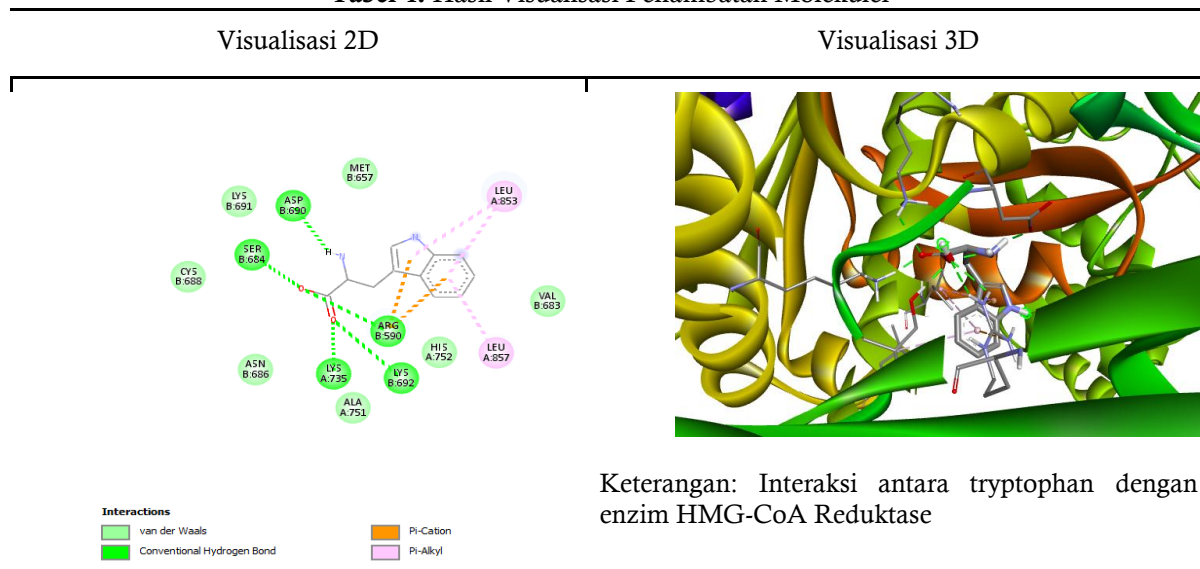
Nama Senyawa	Interaksi Asam Amino	Free Energy (ΔG)	Konstanta Inhibisi (Ki)	HBR
Simvastatin (+)	ARGB590, LYSB692, LYSA735, ALAA856, CYSA561, VALB683, HISA752, LEUA853, LEUA562	-7.76 kkal/mol	2.06 μM	0,5
Allicin	LYS735, LYSB692, ASNB686, SERB684, ASPB690, HISA752, LYSB691	-4.08 kkal/mol	1.03 μM	0,75
Diallyl Disulfide	ALAA751, LYSB691, HISA752, LEUA853	-3.02 kkal/mol	6130 μM	0
Ajoene	SERB684, LYSB692, ASNA755, LEUA853, LEUA562, LEUA857, HISA752	-5.05 kkal/mol	198.27 μM	0,4
Aniline	GLYA560, GLUA555, LEUA562	-4,66 kkal/mol	3090 μM	2
1,3-Dithiane	LYSA735, ASPA890	-3.26 kkal/mol	4070 μM	1
Arginine	GLYA560, GLUA559, LEUA562	-6.28 kkal/mol	24.96 μM	2
Threonine	SERB684, LYSA735, LYSB692, ARGB590, ASPB690, LEUA853	-5.98 kkal/mol	41.46 μM	5
Valine	LYSA735, LYSB692, ASPB690, ALAA751, LEUA853	-5.49 kkal/mol	95.16 μM	4
Serine	SERB684, LYSA735, ALAA751, ARGB590, ASPB690	-5.57 kkal/mol	82.43 μM	5
Tryptophan	SERB684, LYSA735, LYSB692, ARGB590, ASPB690, LEUA853, LEUA857, ARGB590	-6.39 kkal/mol	20.68 μM	1,6

Parameter penting yang harus diamati dan dianalisis dari hasil penambatan molekul adalah jumlah ikatan hidrogen, nilai energi bebas Gibbs (ΔG), dan nilai konstanta inhibisi (Ki) (Klara *et al.*, 2023). Semakin banyak jumlah ikatan hidrogen menunjukkan aktivitas senyawa uji semakin poten terhadap reseptor. Nilai energi bebas Gibbs dan konstanta inhibisi yang semakin kecil atau minus menunjukkan afinitas ligan yang semakin tinggi sehingga terjadi kestabilan dan kekuatan non-kovalen (Guedes *et al.*, 2014). Setiap senyawa uji memiliki aktivitas terhadap reseptor target dengan interaksi hidrogen dan residu asam amino spesifik yang berbeda. Interaksi ikatan hidrogen dan residu asam amino tersebut yang kemudian dapat dibandingkan antara kontrol positif dan senyawa uji. Semakin mirip interaksi ikatan antara senyawa uji dengan kontrol positif simvastatin, maka senyawa uji tersebut berpotensi sebagai kandidat obat dislipidemia atau kolesterol. Penambatan molekul dilakukan terhadap 10 senyawa uji dan 1 senyawa pembanding (kontrol positif) yakni senyawa simvastatin dimana hasil didapatkan dapat dilihat pada Tabel 3.

Melalui hasil skrining farmakofor yang telah dilakukan sebelumnya didapatkan senyawa uji yang *hit* sehingga dapat berinteraksi dengan reseptor 3CCW yakni Tryptophan. Hasil penambatan molekul senyawa uji tryptophan memiliki nilai Energi Gibbs (ΔG) -6.39 kkal/mol dan konstanta inhibisi 20.68 μM . Nilai Energi Gibbs (ΔG) tersebut paling kecil dibandingkan 10 senyawa uji lainnya menunjukkan ikatan yang terbentuk antara reseptor dan ligan uji tryptophan paling kuat. Akan tetapi, nilai Energi Gibbs tidak lebih baik dari senyawa pembanding simvastatin yakni -7.76 kkal/mol.

Selanjutnya membandingkan kemiripan interaksi simvastatin sebagai kontrol positif. Penambatan molekul simvastatin terhadap reseptor HMG-CoA (3CCW) terbentuk interaksi yang dapat diamati pada visualisasi 2D yakni ikatan hidrogen (*hydrogen bond*), ikatan van der Waals, dan ikatan lain dengan residu asam amino. Berdasarkan hasil interaksi, ikatan yang terjadi dan mendominasi antara ligan tryptophan dan reseptor adalah ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik (van der Waals). Simvastatin memiliki ikatan hidrogen dengan asam amino ARGB590 (arginin), LYSB692 (Lisin), LYSA735 (Lisin). Tryptophan memiliki 2 ikatan hidrogen dengan asam amino yang sama yakni LYSA735, LYSB692 dan 1 ikatan lain sama selain ikatan hidrogen yakni LEUA853. Dominasi ikatan hidrogen dengan residu kunci di situs aktif ini menstabilkan kompleks ligan-reseptor, yang secara langsung akan memblokir akses substrat alami (HMG-CoA) ke situs katalitik. Hal ini berkaitan erat dengan aktivitasnya sebagai obat, yaitu menghambat kerja enzim HMG-CoA reduktase secara kompetitif sehingga sintesis kolesterol dapat ditekan secara efektif. Hasil interaksi tersebut dapat dilihat pada visualisasi Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler



Simpulan

Berdasarkan hasil studi *in silico*, seluruh senyawa aktif bawang putih yang diuji memenuhi kriteria *drug-likeness* dan memiliki potensi sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reductase. Di antara kesepuluh senyawa tersebut, tryptophan menunjukkan potensi terbaik dengan afinitas pengikatan tertinggi ($\Delta G = -6,39$ kkal/mol; $K_i = 20,68 \mu\text{M}$) dan pola interaksi ikatan hidrogen yang menyerupai simvastatin, khususnya dengan residu LYSA735 dan LYSB692. Senyawa lain seperti allicin dan ajoene juga menunjukkan afinitas yang baik namun memiliki skor afinitas yang lebih rendah atau potensi toksisitas yang lebih tinggi. Tryptophan juga memenuhi kriteria *drug-likeness* berdasarkan aturan Lipinski sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Kesimpulan ini sejalan dengan tujuan penelitian untuk mengevaluasi dan menemukan kandidat obat dislipidemia dari bawang putih. Meskipun tryptophan berpotensi sebagai kandidat antikolesterol, prediksi ADME-Toks yang mengindikasikan potensi risiko mutagenisitas pada beberapa senyawa memerlukan konfirmasi melalui pengujian eksperimental *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya secara klinis.

Daftar Referensi

- Abdel-Daim, M. M., Abdelkhalek, N. K. M., & Hassan, A. M. (2015). Antagonistic activity of dietary allicin against deltamethrin-induced oxidative damage in freshwater Nile tilapia; *Oreochromis niloticus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 111, 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.10.019>
- Adress, H. M., Hasan, Khalid, H. A. A., & Abdulsayid, F. (2021). Infrared(IR) Charactizations and physicochemical properties of Schiff base compound obtained by the reaction between 4-Hydroxy-3-methoxy benzaldehyde and 2-Amino-3-methylbutanoic acid. *Quest Journals Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 7(3), 2347–2995. www.questjournals.org
- Aulifa, D. L., Amirah, S. R., Rahayu, D., Megantara, S., & Muchtaridi, M. (2024). Pharmacophore Modeling and Binding Affinity of Secondary Metabolites from *Angelica keiskei* to HMG Co-A Reductase. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(13). <https://doi.org/10.3390/molecules29132983>
- Basu, A. K. (2018). DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijms19040970>
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>
- Borén, J., Chapman, M. J., Krauss, R. M., Packard, C. J., Bentzon, J. F., Binder, C. J., Daemen, M. J., Demer, L. L., Hegele, R. A., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Watts, G. F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B. A., Graham, I., Horton, J. D., Landmesser, U., Laufs, U., ... Ginsberg, H. N. (2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 41(24), 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., & Lai, F. (2023). A Guide to In Silico Drug Design. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 1, p. 49). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>
- Chen, H., Qi, X., Faulkner, R. A., Schumacher, M. M., Donnelly, L. M., DeBose-Boyd, R. A., & Li, X. (2022). Regulated degradation of HMG CoA reductase requires conformational changes in sterol-sensing domain. *Nature Communications*, 13(1), 4273. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32025-5>
- Chen, W., Schilperoord, M., Cao, Y., Shi, J., Tabas, I., & Tao, W. (2022). Macrophage-targeted nanomedicine for the diagnosis and treatment of atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 19(4), 228–249. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00629-x>
- Dong, Z. (2021). Epidemiological Features of Cardiovascular Disease in Asia. *JACC: Asia*, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.007>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M.-R., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Ferri, N., & Corsini, A. (2020). Clinical Pharmacology of Statins: an Update. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(7), 26. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00844-w>
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6(1), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>
- Indah Kurnia Klara, Purwono, R. M., & Achmadi, P. (2023). Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperglikemik. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 11(3), 210–219. <https://doi.org/10.29244/avi.11.3.210-219>
- Janicka, M., Sztanke, M., & Sztanke, K. (2020). Predicting the Blood-Brain Barrier Permeability of New Drug-Like Compounds via HPLC with Various Stationary Phases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/molecules25030487>

- Jiang, X. Y., Liang, J. Y., Jiang, S. Y., Zhao, P., Tao, F., Li, J., Li, X. X., & Zhao, D. S. (2022). Garlic polysaccharides: A review on their extraction, isolation, structural characteristics, and bioactivities. *Carbohydrate Research*, 518. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2022.108599>
- Kreutzer, A. G., Hamza, I. L., Spencer, R. K., & Nowick, J. S. (2016). X-ray Crystallographic Structures of a Trimer, Dodecamer, and Annular Pore Formed by an A β 17–36 β -Hairpin. *Journal of the American Chemical Society*, 138(13), 4634–4642. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b01332>
- Lin, C.-F., Chang, Y.-H., Chien, S.-C., Lin, Y.-H., & Yeh, H.-Y. (2018). Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. *International Journal of Gerontology*, 12(1), 2–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijge.2018.02.010>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). in-Silico Study Chalcone and Pyrimidine Analog Derivatives As Anti-Inflammation: Prediction of Absorption, Distribution, and Toxicity. *Pharmacy*, 13(01), 92–100. <http://www.chemaxon.com/>
- Oktavelia, W., & Kusuma, S. A. F. (2022). Terapi Dislipidemia: Tanaman Penghambat HMG-CoA Reduktase. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(3), 159. <https://doi.org/10.24198/ijbp.v2i3.41376>
- PERKENI. (2019). Panduan Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. In *Perkeni*. PB Perkeni.
- PERKI. (2022). *Panduan Tatalaksana Dislipidemia 2022*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Prasatiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>
- Purwanti, R., & Syauqy, A. (2022). Hubungan Antara Parameter Antropometri Dan Profil Lipid Pada Wanita Sehat Di Semarang. *Gizi Indonesia*, 45(2), 91–100. <https://doi.org/10.36457/gizindo.v45i2.666>
- Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2019). The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine Reviews*, 40(2), 537–557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
- Syahputra, G. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1).
- Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Fatimawali, Kepel, B. J., Idroes, R., Effendi, Y., Sakib, S. A., & Emran, T. Bin. (2020). Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6307457>