Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: journaljoecy@gmail.com

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X (Printed)
6 (1) 2026, Page: 22028-22038

Studi In Silico Potensi Senyawa Aktif Daun Rambusa (*Passiflora Foetida* L.) Sebagai Antikolesterol

Anies Rohman Dwijayanti[1], Lindawati Setyaningrum[2], Mohammad Rofik Usman[3], Siti Aisyah[4]
[1234] Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi Jember, [2]Affiliation
Corresponding Author: Anies Rohman Dwijayanti, e-mail: aniesrohman@gmail.com

Published: April, 2026

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular diseases, associated with elevated blood cholesterol levels. The enzyme HMG-CoA reductase plays a crucial role in cholesterol biosynthesis and serves as a primary target for lipid-lowering therapy. Statins, such as simvastatin, are widely used to inhibit this enzyme; however, their long-term use may lead to adverse effects. Therefore, the exploration of natural compounds with potential antihypercholesterolemic activity is highly needed. Rambusa leaves (*Passiflora foetida* L.) are known to contain various secondary metabolites, particularly flavonoids, which are predicted to act as HMG-CoA reductase inhibitors. This study aimed to evaluate the potential of flavonoid compounds from rambusa leaves as antihypercholesterolemic agents using an *in silico* approach. The methodology included compound screening based on Lipinski's Rule of Five, ligand and receptor preparation, docking validation, and molecular docking analysis using AutoDockTools and PyRx. The target protein structure of HMG-CoA reductase was obtained from the Protein Data Bank (PDB ID: 3CCW), with simvastatin used as a positive control. The results showed that out of 12 identified flavonoid compounds, five met Lipinski's criteria and were further analyzed. All tested ligands exhibited negative binding energy values against HMG-CoA reductase. Luteolin demonstrated the best binding affinity with a binding energy of −5.62 kcal/mol and an inhibition constant of 76.52 μM, followed by 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one and naringenin. Molecular interaction analysis revealed hydrogen bonding and hydrophobic interactions with key amino acid residues at the enzyme's active site. In conclusion, flavonoids from *Passiflora foetida* L. show promising potential as HMG-CoA reductase inhibitors and may serve as candidates for natural antihypercholesterolemic drug development.

Keywords: Antyhyperholesterol, *Passiflora foetida* L., in silico, HMG-CoA Reductase

© The Author(s). 2025 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis dan penyakit jantung koroner, yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global saat ini (World Health Organization, 2025). Kolesterol darah yang tinggi bersifat patogenik karena memicu akumulasi plak pada dinding arteri dan mempercepat proses inflamasi vaskular, sehingga diperlukan strategi pengendalian kolesterol yang efektif dan aman.

Biosintesis kolesterol dalam tubuh terutama dikendalikan oleh enzim 3-hidroksi-3-metilglutaryl-koenzyme A (HMG-CoA) reduktase, yang merupakan target utama terapi hipokolesterolemik. Inhibitor HMG-CoA reduktase, seperti golongan statin (misalnya Simvastatin), telah digunakan secara luas dalam praktik klinis untuk menurunkan kadar kolesterol LDL dan risiko kardiovaskular yang terkait (Ulfiah & Siregar, 2020; American Heart Association, 2023).

Meskipun statin efektif dalam menghambat HMG-CoA reduktase, penggunaannya sering dikaitkan dengan efek samping seperti gangguan hepatik, nyeri otot, dan risiko rhabdomyolisis pada penggunaan jangka panjang, mendorong pencarian alternatif dari sumber alami yang memiliki profil keamanan lebih baik (Liza & Puspasari, 2023).

Salah satu pendekatan yang berkembang dalam pencarian obat antihiperlipidemik baru adalah melalui studi in silico, yang memanfaatkan teknik *molecular docking* dan *virtual screening* untuk mengevaluasi afinitas senyawa bioaktif terhadap target protein, termasuk HMG-CoA reduktase (Widya & Amin, 2025).

Flavonoid, kelas polifenol sekunder yang melimpah pada tanaman, telah menunjukkan aktivitas biologis yang luas termasuk antioksidan, antiinflamasi, dan potensi inhibitory terhadap HMG-CoA reduktase melalui interaksi dengan situs aktif enzim tersebut (*in silico*) (Indonesian Journal of Biological Pharmacy, 2026). Struktur flavonoid yang mengandung gugus hidroksil (-OH) dan gugus karbonil (C=O) memungkinkan pembentukan ikatan hydrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu aktif pada HMG-CoA reduktase, sehingga menjelaskan basis molekuler aktivitas antikolesterol yang diduga dimiliki oleh senyawa ini (Indonesian Journal of Biological Pharmacy, 2026).

Penelitian sebelumnya pada berbagai tanaman telah menunjukkan bahwa senyawa flavonoid seperti quercetin, myricetin, kaempferol, dan derivatifnya memiliki nilai afinitas yang kompetitif terhadap *binding site* HMG-CoA reduktase bahkan dibandingkan dengan kontrol Simvastatin dalam model *in silico* (Rhodomyrtus tomentosa study) (Lumbantoruan *et al*., 2024). Flavonoid yang lebih kompleks, termasuk quercetin 7,4'-diglucoside dan vitexin, menunjukkan energi pengikatan rendah terhadap HMG-CoA reduktase, menunjukkan potensi sebagai *lead compounds* antikolesterol dalam skrining virtual dibandingkan Simvastatin sebagai *positive control* (Lumbantoruan *et al*., 2024).

Tanaman tropis Indonesia menyediakan sumber biodiversitas yang kaya untuk pencarian senyawa bioaktif; salah satunya adalah daun Rambusa (*Passiflora foetida L.*), yang secara empiris digunakan oleh masyarakat untuk aplikasi tradisional termasuk sebagai terapi penurun kolesterol (Mulyani, 2019). Studi fitokimia terhadap daun Rambusa menunjukkan keberadaan berbagai kelas metabolit sekunder seperti alkaloid, fenolik, flavonoid, saponin, dan tanin yang diketahui berkontribusi dalam aktivitas biologis tanaman tersebut termasuk potensi antioksidan dan aktivitas metabolik lain yang relevan dengan homeostasis lipid (Tandoro, 2017) .

Data *in vitro* awal menunjukkan bahwa ekstrak daun Rambusa mampu menurunkan kadar kolesterol standar secara signifikan dalam model enzimatik bila dibandingkan kontrol positif Simvastatin, menunjukkan bukti awal aktivitas antikolesterol (Mulyani, 2019). Meskipun bukti awal menunjukkan aktivitas antikolesterol, mekanisme molekuler yang mendasarinya belum dieksplorasi secara menyeluruh, khususnya dalam konteks interaksi flavonoid spesifik dari daun Rambusa dengan HMG-CoA reduktase melalui pendekatan *in silico*.

Pendekatan *in silico* yang memanfaatkan 12 senyawa flavonoid utama yang diidentifikasi pada ekstrak daun Rambusa akan membantu memetakan profil interaksi molekuler serta membandingkan afinitas mereka terhadap HMG-CoA reduktase dengan Simvastatin sebagai kontrol positif, sehingga memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan kandidat antikolesterol berbasis produk alam.

Selain itu, studi semacam ini juga mengintegrasikan aspek *drug likeness*, profil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*), serta prediksi interaksi reseptor-ligan yang lebih luas, sehingga memberikan gambaran holistik tentang potensi terapeutik flavonoid tanaman sebagai alternatif terapi dislipidemia (teori umum *in silico* docking) (Dagar Sheetal *et al*., 2025).

Oleh karena itu, artikel ini menyajikan kajian latar belakang ilmiah yang komprehensif terkait potensi daun Rambusa sebagai antikolesterol melalui pendekatan *in silico*, menempatkan penelitian ini dalam konteks riset biofarmasi modern yang menggabungkan tradisi etnobotani dengan teknologi komputasi untuk menemukan kandidat obat baru yang efektif dan aman.

METODE PENELITIAN

Alat

Untuk uji in silico mengunakan perangkat keras (hardware) dan perangkat lunak (software) dengan spesifikasi windows 11 64 bit. Perangkat keras menggunakan perangkat lunak yang digunakan adalah Autodoc Tools- (1.5.6.), Molegro Moleculer viewer (2.5), notepad++ (v8.6.4), PyRx (0.8), Discovery Studio visualizer 2024, MarvinSketch versi (24.1.0), dan beberapa website seperti PDB (Protein Data Bank), PubChem, pkCSM.

Bahan

Kontrol positif Simvastatin, reseptor (HMG-CoA) (PDB : 3CCW) , native ligan untuk (HMG-CoA) **(3R,5R)-7-[4-(benzylcarbamoyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-1H-imidazol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid (4HI)**, dan 12 senyawa uji dari daun rambusa.

Prediksi Sifat Fisikokimia *Lipinski's Rule of Five*

Prediksi sifat fisikokimia berdasarkan Lipinski's Rule of Five diawali dengan identifikasi senyawa aktif yang terkandung dalam daun kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*), menggunakan data yang diperoleh dari sumber pustaka primer berupa hasil penelitian terdahulu. Senyawa-senyawa aktif yang diperoleh kemudian dikerucutkan berdasarkan sifat fisikokimia *Lipinski's Rule of Five* pada website (http://www.scfbio-iitd.res.in/software /drugdesign/lipinski.jsp) sehingga dapat diketahui senyawa-senyawa aktif yang memiliki efek dalam mengatasi hiperkolesterol dan ditetapkan sebagai senyawa uji dalam penelitian ini. Senyawa harus memenuhi aturan *Lipinski*.

Preparasi Ligan

File 2D ligan di unduh dari website pubchem. Preparasi ligan menggunakan software MarvinSketch, kemudian struktur senyawa ligan diprotonasi dan konformasi dengan memilih conformer ligan yang memiliki nilai energi ikatan paling rendah. Protonasi dilakukan dengan pH 7.4. File di simpan dalam bentuk .pdb dan .mol2.

Preparasi protein

Pengunduhan struktur 3D reseptor pada RCSB Protein Data Bank dengan kode PDB 3CCW. Protein target HMG-CoA reduktase dipersiapkan terlebih dahulu sebelum proses docking, dengan cara menghapus molekul air serta ligan pengganggu yang tidak terlibat dalam proses docking menggunakan perangkat lunak Molegro Molecular Viewer dan disimpan dalam format .pdb. Kemudian penambahan atom hidrogen pada ligan alami dan protein dengan menggunakan software Discovery Studio Visualizer.

Validasi Docking

Validasi metode molekular docking dilakukan dengan men-docking-kan kembali protein ACE tanpa ligan dengan *native ligand* yang telah dipisahkan sebelumnya dengan menggunakan program Autodock tools (Ihsan *et al.,* 2024). Validasi docking di lakukan sebanyak 100 runs. Hasil dari proses ini diperoleh data berupa parameter *grid box*.

Reseptor dan ligan yang telah di re-docking kemudian dicari nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang paling rendah dan dicatat pula binding energy serta running. Ligan alami dilakukan konformasi run terbaik sehingga didapatkan ligan alami dengan RMSD <2 Å dengan menggunakan software Autodocktools dan disimpan dalam format .pdb (Ruswanto *et al.,* 2022). Dilakukan juga visualisasi menggunakan *software* Discovery Studio Visualizer dengan cara memasukkan file ligan alami sebelum dan sesudah proses redocking, lalu melakukan overlay pada keduanya.

Docking Ligan Uji terhadap Reseptor

Docking dilakukan dengan Autodocktools dengan cara mengatur *grid box* pada sisi aktif reseptor. Pengaturan *grid box* meliputi ukuran (size x,y,z) dan koordinat (center x,y,z). Koordinat grid box ditetapkan berdasarkan posisi koordinat ligan LPR yang terdapat pada berkas reseptor yang digunakan selama proses validasi. Selanjutnya, dilakukan proses penambatan (docking) menggunakan AutoDock Wizard. Proses docking dilakukan sebanyak 100 kali (100 run) untuk setiap ligan uji. Hasil proses docking antara protein target dan ligan diperoleh dalam format .dlg. Sesudah tahapan docking selesai, langkah akhir yang dilakukan adalah analisis konformasi dari hasil running terbaik menggunakan AutoDockTools untuk memvisualisasikan interaksi residu asam amino pada aplikasi Discovery Studio Visualizer (Gymnastiar *et al.,* 2024).

Analisis dan Visualisasi Hasil Docking

Penentuan konformasi ligan hasil proses docking dilakukan dengan memilih struktur ligan yang menunjukkan energi ikatan terendah. Selanjutnya, hasil docking dengan pose paling optimal dianalisis lebih lanjut menggunakan Discovery Studio Visualizer untuk mengamati interaksi molekuler yang terbentuk.. Parameter yang dianalisis meliputi residu asam amino, ikatan hidrogen, konstanta inhibisi (KI) dan energi ikatan bebas (ΔG). Energi bebas ikatan (*binding free energy*) berfungsi sebagai indikator afinitas senyawa aktif terhadap protein target dan memiliki hubungan berbanding lurus dengan nilai konstanta inhibisi (Ki). Kemiripan residu asam amino antara ligan uji dan ligan native (LPR) menunjukkan bahwa keduanya berinteraksi pada situs pengikatan (*binding site*) yang sama pada protein target (Gymnastiar *et al.,* 2024).

Analisis Protein

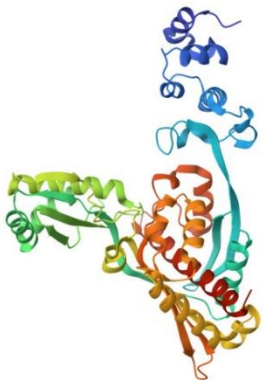
Analisis protein dilakukan dengan menggunakan web server PROCHECK (https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/) dengan menganalisis plot *Ramachandran.* Plot Ramachandran digunakan sebagai salah satu parameter analisis karena mampu memvisualisasikan distribusi residu asam amino pada struktur enzim dalam bentuk representasi dua dimensi (Hanifitri *et al.,* 2023). Hasil analisis protein dikatakan baik dan stabil jika *Most favoured regions* (Kuadran I) ≥50% dan *disallowed regions* (Kuadran IV) ≤15% (Yuliana *et al.,* 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Reseptor

Sebelum proses molecular docking dilakukan, tahap awal yang harus disiapkan adalah reseptor yang akan digunakan. Pada tahap preparasi reseptor, struktur makromolekul diunduh dari Protein Data Bank (PDB) sebagai sumber data. Selanjutnya, protein target dipersiapkan dengan cara menghapus molekul air serta ligan pengganggu yang tidak terlibat dalam proses docking, guna memastikan hasil penambatan yang lebih akurat.

Kemudian penambahan atom hidrogen pada ligan alami. Pada penelitian ini menggunakan enzim HMG-CoA Reduktase dengan kode PDB 3CCW.



Gambar 1. Protein HMG-CoA Reduktase (Kode PDB 3CCW)

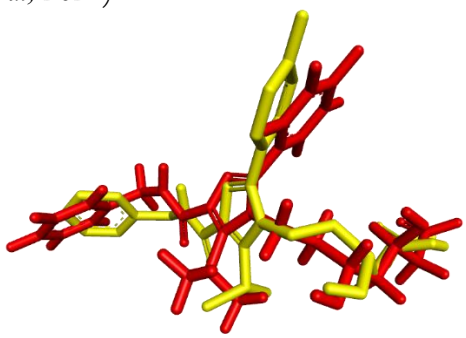
Validasi Metode Docking

Setelah tahap preparasi reseptor selesai dilakukan, langkah selanjutnya adalah melaksanakan validasi metode docking untuk memastikan keakuratan dan keandalan prosedur yang digunakan. Validasi metode docking terhadap ligan asli bertujuan untuk menentukan konformasi ligan asli. Konformasi ligan yang dihasilkan dari proses docking kemudian disejajarkan dengan konformasi ligan asli yang diperoleh melalui kristalografi, dan perbandingan tersebut dinilai menggunakan nilai RMSD (Pratama *et al.,* 2021).

Tahapan awal dalam proses validasi docking adalah penentuan ukuran grid box. Pengaturan grid box meliputi penyesuaian koordinat pusat (*grid center*) serta ukuran grid (*grid size*) yang akan digunakan dalam proses penambatan molekul. (Kilo *et al.,* 2024). Protein 3CCW memiliki ukuran grid center x = -15.927, center y = 8.300 dan center z = 44.720 dengan ukuran grid point xyz masing-masing 40-40-40. Hasil redocking antara protein dan ligan native (LPR) menunjukkan nilai RMSD

sebesar 1,26 Å, yang diperoleh pada running ke-1 dari total 100 kali proses docking, dengan nilai energi ikatan (binding energy) sebesar –5,05 kkal/mol.

Nilai RMSD yang berada di bawah 2 Å dianggap dapat diterima (*acceptable*) dan menunjukkan bahwa metode yang digunakan valid, karena menunjukkan tingkat kesesuaian yang tinggi antara jarak serta konformasi ligan hasil simulasi dengan ligan awal (native ligand) (Ruswanto *et al.,* 2022). Nilai RMSD menggambarkan tingkat deviasi atau kesalahan yang terjadi sebelum dan sesudah proses docking. Semakin kecil nilai RMSD, semakin rendah tingkat kesalahan atau deviasi dalam proses docking tersebut (Frimayanti *et al,* 2021).



Gambar 2. Overlay *native ligand* LPR sebelum (merah) dan sesudah (kuning) docking

Hasil penambatan ulang (*re-docking*) *native ligand* dengan ACE membuktikan bahwa parameter valid karena nilai RMSD <2 Å dan siap digunakan untuk *molecular docking* ligan uji.

Preparasi Ligan Uji

Secara umum, hasil kajian literatur menunjukkan bahwa daun rambusa mengandung berbagai senyawa aktif yang didominasi oleh kelompok flavonoid. Berdasarkan berbagai penelitian yang menggunakan GC-MS, LC-MS, HPLC, maupun LC-HRMS, jumlah senyawa yang telah teridentifikasi pada daun rambusa meliputi sekitar 20–35 senyawa volatil (GC-MS), 8–12 senyawa flavonoid (HPLC dan LC-MS), serta lebih dari 30 metabolit sekunder total melalui pendekatan metabolomik LC-HRMS (Tremmel *et al.* 2021). Pencarian jurnal dilakukan dengan website database *Google scholar*, PubMed dengan kata kunci "*Passiflora foetida L.* identification". Tetapi tidak semua senyawa dapat dilakukan *docking* karena terdapat parameter fisikokimia yang harus terpenuhi. Tahapan awal pengujian dilakukan dengan memprediksi sifat fisikokimia senyawa berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* (RO5). Parameter fisikokimia yang memenuhi kriteria Lipinski digunakan untuk menilai kemampuan senyawa dalam berdifusi secara pasif melalui lapisan lipid bilayer pada tubuh target. Adapun kriteria dalam aturan Lipinski meliputi: berat molekul (BM) ≤ 500 Da, koefisien partisi (logP) ≤ 5, jumlah donor ikatan hidrogen < 5, serta jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 (Riyaldi *et al.,* 2022).

Hasil yang diperoleh dari analisis sifat fisikokimia senyawa tersebut menunjukkan bahwa, hanya 5 senyawa dari total 12 senyawa flavonoid dalam daun rambusa yang memenuhi aturan Lipinski dan dapat dilihat pada (**Tabel 1**). Hanya 5 senyawa yang diuji ke tahap selanjutnya. Donor dan akseptor ikatan hidrogen mencerminkan kapasitas ikatan hidrogen suatu senyawa. Semakin besar kapasitas ikatan hidrogen, semakin tinggi pula energi yang diperlukan untuk proses absorpsi. Aturan Lipinski digunakan sebagai acuan dalam menilai kelayakan senyawa aktif untuk administrasi oral. Oleh karena itu, senyawa yang tidak memenuhi kriteria Lipinski tidak dapat dijadikan sebagai sediaan oral (Wulandari *et al.,* 2023).

Tabel 1. Hasil Aturan Lipinski RO5

Nama Senyawa	Formula	*Molecular Weight* (g/mol)	LogP <5	*Hydrogen Acceptors* <10	Hydrogen Donors <5	Surface Area
Diosmetin	$C_{16}H_{12}O_6$	300.266	2,5854	6	3	123.998
5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	$C_{15}H_{10}O_5$	270:24:00	2,5768	5	3	112.519
Luteolin	$C_{15}H_{10}O_6$	286.239	2,2824	6	4	117.313
Naringenin	$C_{15}H_{12}O_5$	272.256	2,5099	5	3	114.235
Okanin 3,4,3',4'-tetramethyl ether	$C_{19}H_{20}O_6$	344.363	3,3227	6	1	145.763
Simvastatin	$C_{25}H_{38}O_5$	418.574	4,5856	5	1	180.446

Hasil Docking Ligan Uji Dengan Reseptor

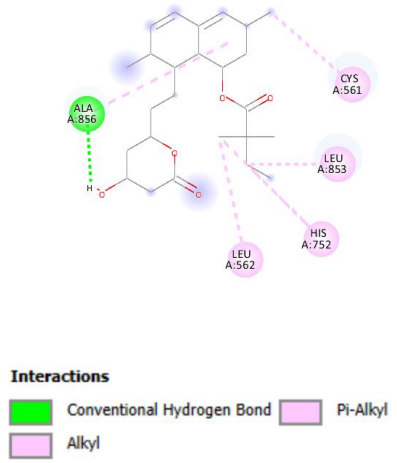
Setelah dilakukan validasi docking, dilakukan juga docking pada ke-enam belas ligan uji untuk melihat interaksinya dengan reseptor menggunakan aplikasi PyRx. *Grid box* yang digunakan sama dengan *grid bo*x yang diterapkan selama validasi metode, sehingga nilai RMSD tetap konsisten dan hasilnya lebih akurat. Posisi *grid box* points (x : 40; y : 40; z : 40) dan grid center (x : -15.927; y : 8.300; z : 44.720). Grid box berfungsi untuk menentukan area aktif pada reseptor yang akan menjadi lokasi penambatan, dengan mengacu pada koordinat x, y, dan z dari senyawa pembanding. Tujuan utama penentuan grid box ini adalah untuk mengidentifikasi konformasi dengan energi ikatan terendah selama proses docking (Wulandari *et al.,* 2023). Proses docking dilakukan sebanyak 100 kali (100 run) untuk setiap ligan uji dan diambil konformer dengan hasil terbaik. Terdapat 5 senyawa yang memiliki nilai afinitas ikatan lebih baik atau lebih rendah dibandingkan simvastatin (*Native ligand*). Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan sebagai terapi antikolesterol dengan mentargetkan HMG-CoA *reductase inhibitor*. Senyawa-senyawa tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2.** Hasil interaksi antara protein target dan ligan menghasilkan nilai *binding affinity* atau energi bebas ikatan (ΔG), serta menggambarkan jenis interaksi molekuler yang terbentuk antara keduanya. Setiap proses penambatan menghasilkan beragam konformasi ligan, yang kemudian diurutkan berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) untuk menentukan konformasi paling stabil dan memiliki afinitas terbaik terhadap protein target. Nilai ΔG yang lebih kecil menunjukkan bahwa ligan memiliki stabilitas ikatan yang lebih tinggi dengan protein target (reseptor). Parameter ΔG merepresentasikan energi yang dibutuhkan ligan untuk berikatan dengan situs aktif pada protein target, sehingga menjadi indikator kestabilan kompleks ligan-protein. Dengan demikian, semakin rendah nilai ΔG, maka semakin stabil pula interaksi yang terbentuk antara ligan dan protein target (Gymnastiar *et al*., 2024). Hasil docking dari ke-enam belas ligan uji menunjukkan bahwa semua ligan uji mempunyai nilai *binding energy* yang negatif. Hal ini menandakan bahwa 5 ligan uji dapat berikatan secara langsung dengan reseptor HMG-CoA Reduktase. Nilai terbaik terdapat pada senyawa Luteolin = -5,62 kcal/mol. Kemudian diikuti dengan dua senyawa terbaik lainnya yaitu 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one = -5,36 kcal/mol dan naringenin = -5.20 kcal/mol. Nilai yang didapat lebih rendah *binding energy* nya dari simvastatin yang berarti senyawa ini memiliki potensi dalam menghambat HMG-CoA Reduktase. Sementara itu, konstanta inhibisi merujuk pada parameter yang menggambarkan kekuatan atau efektivitas inhibisi yang dilakukan oleh suatu ligand terhadap protein target. Nilai konstanta inhibisi yang lebih rendah menunjukkan bahwa ligand memiliki kemampuan yang lebih besar untuk menghambat protein target. Sedangkan, semakin rendah nilai energi afinitasnya (lebih negatif), semakin kuat interaksi antara protein dan ligandnya (Fiona *et al.,* 2024). Hasil KI dari *native ligand* adalah 243.99 µM, untuk tiga senyawa uji terbaik yaitu, Luteolin 76.52 µM , 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one 117.53 µM dan naringenin 154.12 µM.

Tabel 2. Hasil Docking Ligan Uji

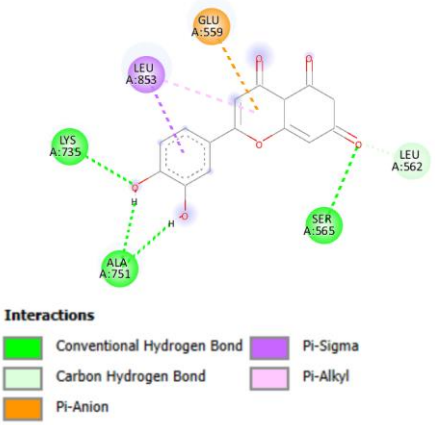
Senyawa	RUN	*Binding Energy* (kkal/mol)	KI (µM)
Lutoelin	27	-5,62	76.52
Simvastatin	18	-5,47	243.99
5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	5	-5,36	117.53
Naringenin	92	-5.20	154.12
Diosmetin	10	-5.25	298.15
Okanin 3,4,3',4'-tetramethyl ether	88	-4.22	801.58

Visualisasi Molecular Docking

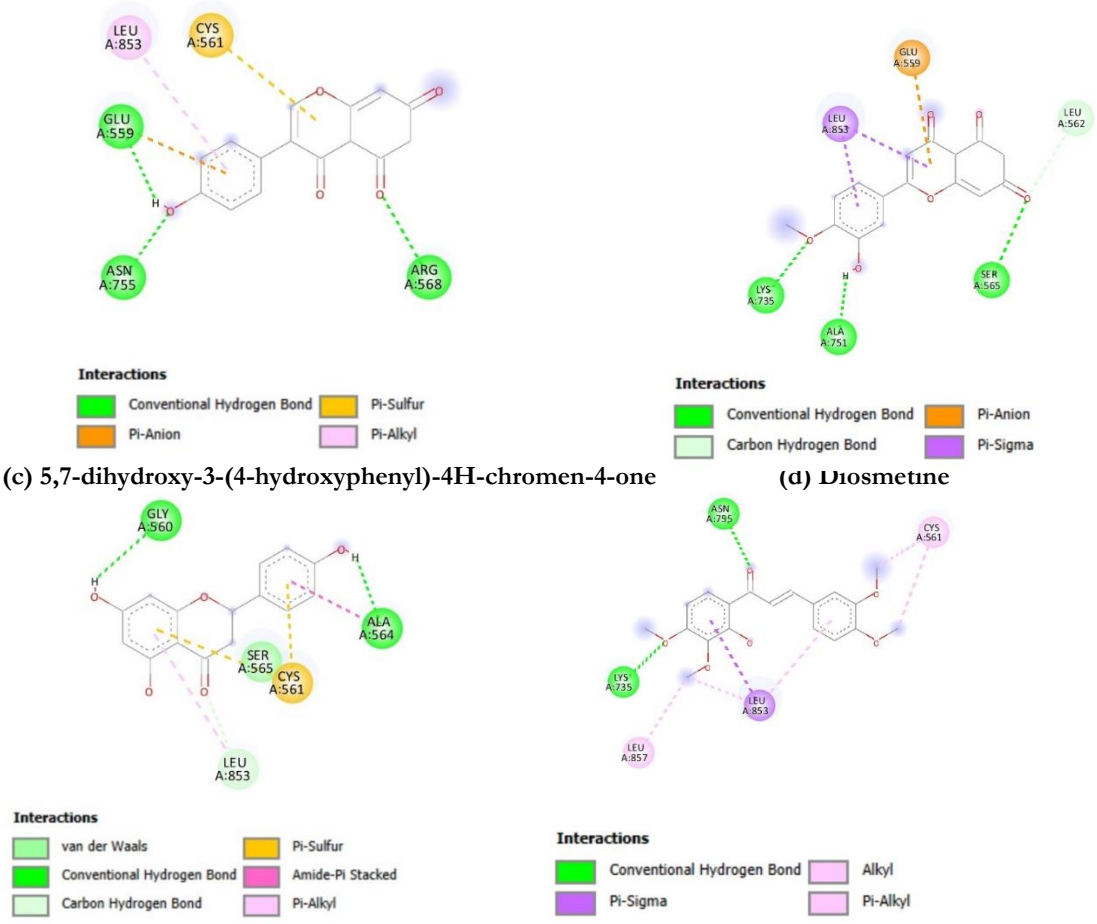
Visualisasi dan analisis interaksi hasil docking dilakukan untuk mengamati proses penambatan antara ligan pembanding dan ligan uji. Hasil visualisasi memperlihatkan pola interaksi antara residu asam amino dengan ligan, di mana keterlibatan residu-residu tersebut menunjukkan adanya kontak langsung antara ligan dan reseptor ACE, yang berpotensi memicu aktivitas penghambatan enzim. Selain itu, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik berperan penting dalam menstabilkan kompleks ligan–reseptor serta mendukung aktivasi respons biomolekul seperti protein (Kharisma *et al.,* 2020). Setiap ligan uji pada penelitian ini menunjukkan interaksi dengan minimal satu residu asam amino pada situs aktif reseptor. Keterlibatan residu asam amino aktif tersebut mengindikasikan adanya potensi aktivitas biologis ligan terhadap target molekul, yang berperan dalam mekanisme pengikatan dan penghambatan (Gholam *et al.,* 2022). Interaksi 2D ligan-residu asam amino ditunjukkan pada **gambar 3.**



(a) Visualisasi 2D *Native ligand*



(b) N-acetyl-L-ornithine



(c) 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one **(d) Diosmetine**

(e) Naringenin **(f) Okanin 3,4,3',4'-tetramethyl ether**

Gambar 3. Visualisasi 2D ligan uji dan *native ligand*

Tabel 3. Ikatan Asam Amino Ligan Uji

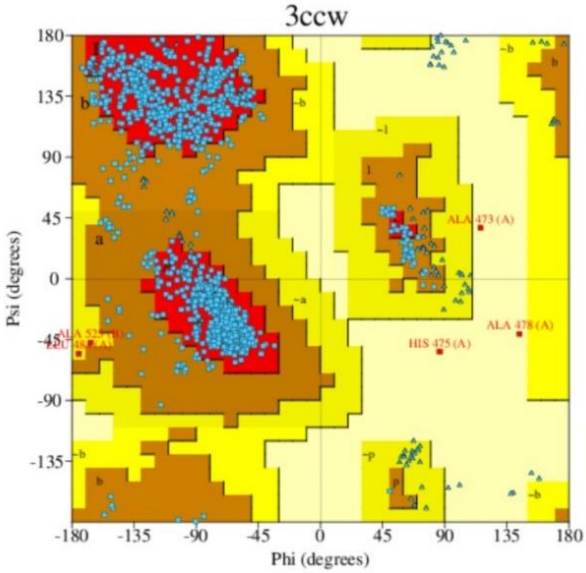
Senyawa	Protein Target	Interaksi Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	**Ikatan Hidrofobik**
Lutoelin	HMG-CoA Reduktase	LYS A:735, ALA A:751, SER A:565	LEU A:853, LEU A:562
Simvastatin	HMG-CoA Reduktase	ALA A:856	LEU A:853, LEU A:562, HIS A:752, CYS A:561
5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	HMG-CoA Reduktase	ASN A:755, ARG A:568	LEU A:853
Naringenin	HMG-CoA Reduktase	GLY A:560, ALA A:564	LEU A:853
Diosmetin	HMG-CoA Reduktase	LYS A:735, ALA A:751, SER A:565	LEU A:853
Okanin 3,4,3',4'-tetramethyl ether	HMG-CoA Reduktase	ASN A:735, LYS A:735	LEU A:853, LEU A:857

Kemiripan pola interaksi residu asam amino antara senyawa aktif dan *ligan native* menunjukkan bahwa ligan tersebut memiliki kemampuan potensial untuk menghambat aktivitas protein target. Namun, jumlah residu asam amino yang berinteraksi secara serupa tidak secara langsung memengaruhi nilai energi bebas ikatan (ΔG), karena nilai tersebut lebih dipengaruhi oleh kekuatan dan jenis interaksi molekuler yang terbentuk antara ligan dan reseptor (Gymnastiar *et al.,* 2024). Hasil docking 5 senyawa aktif didapatkan bahwa ligan uji hampir sekuat ligan alami dilihat dari banyaknya kemiripan residu asam amino yang terbentuk. Ikatan hidrogen merupakan jenis ikatan antarmolekul yang paling kuat dan stabil serta merupakan kontributor yang signifikan terhadap stabilitas ikatan antara kompleks ligan dan target. Oleh karena itu, interaksi antara ligan dan protein yang memiliki lebih banyak ikatan hidrogen akan membentuk ikatan interaksi yang lebih kuat dan lebih stabil (Ningrum *et al.,* 2023). Hasil residu asam amino senyawa aktif *Passiflora foetida L.* memiliki beberapa kesamaan pada ikatan tertentu dengan *native ligand* simvastatin. Senyawa aktif yang mempunyai kesamaan residu asam amino paling mendekati ikatan *native ligand* adalah senyawa Luteolin dan 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one. Pada hasil *molecular docking protein* HMG-CoA Reduktase dengan senyawa Luteolin memiliki kesamaan residu asam amino pada ikatan hidrogen (LYS A:735, ALA A:751, SER A:565) serta ikatan hidrofobik (LEU A:853, LEU A:562). Senyawa 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one memiliki kesamaan residu asam amino pada ikatan hidrogen (ASN A:755, ARG A:568) serta ikatan hidrofobik (LEU A:853). Selain itu, senyawa Naringenin juga memiliki kesamaan residu asam amino pada ikatan hidrogen (GLY A:560, ALA A:564) serta ikatan hidrofobik (LEU A:853). Dilihat dari ikatan yang terbentuk, Luteolin diperkirakan memiliki ikatan yang stabil dan juga binding energy nya yang paling rendah dari *native ligand*. Berdasarkan data penambatan molekuler, maka Luteolin memiliki potensi digunakan sebagai kandidat obat antikolesterol dengan menghambat HMG-CoA Reduktase.

Uji Analisis Protein dengan *Ramachandran Plot*

Analisis plot Ramachandran digunakan untuk menilai kestabilan struktur protein reseptor atau target. Plot ini terbagi menjadi empat kuadran, yaitu daerah yang paling disukai (Kuadran I), daerah tambahan (Kuadran II), daerah yang banyak dibolehkan (Kuadran III), dan daerah yang tidak disukai (Kuadran IV). Semakin kecil persentase residu asam amino yang berada di daerah yang tidak dibolehkan, semakin stabil dan berkualitas struktur protein tersebut. Hal ini karena keberadaan residu asam amino non glisin di daerah kuadran yang tidak dibolehkan dapat menyebabkan obstruksi sterik yang mengganggu konformasi protein dalam membentuk ikatan stabil dengan ligan atau senyawa selama *molecular docking* (Ningrum *et al.,* 2023). Analisis plot Ramachandran ditunjukkan pada **Gambar 4**.

Hasil analisis pada protein dalam penelitian ini yang disajikan melalui **Tabel 4**, menunjukkan bahwa protein 3CCW memiliki struktur yang stabil dan berkualitas baik. Hal ini didukung oleh distribusi residu asam amino nonglisin di daerah yang paling disukai (Kuadran I) ≥50% dan di daerah yang tidak disukai (Kuadran IV) ≤15% (Yuliana *et al.,* 2020).



Gambar 4. Plot *Ramachandran* protein 3CCW

Tabel 4. Hasil Analisis Protein Menggunakan Plot *Ramachandran*

Kode PDB Protein	***Most Favourable Regions***	***Dissalowed Regions***	***Result***
HMG-CoA Reduktase (3CCW)	95,8%	0,0%	Baik Stabil

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dari 5 senyawa aktif daun rambusa yang didapat telah memenuhi persyaratan fisikokimia *Lipinski's Rule of Five*. Senyawa yang paling baik yaitu Luteolin, memiliki *binding energy* yang paling rendah yaitu -5,62 kkal/mol dan KI 76,52 µM. Selain itu senyawa tersebut memiliki kemiripan ikatan asam amino dengan Simvastatin yaitu dengan ikatan hidrogen ALA 751 serta ikatan hidrofobik LEU 853, LEU 562. Sehinga dapat disimpulkan bahwa Luteolin merupakan senyawa uji dalam daun *Passiflora foetida L* yang paling potensial sebagai kandidat obat baru antikolesterol dalam menghambat HMG-CoA Reduktase.

DAFTAR PUSTAKA

American Heart Association. (2023). *Heart disease and cholesterol overview*. AHA Publications.

Dagar Sheetal, *et al.* (2025). *In-silico* identification of phytochemicals as potential therapeutic agents to inhibit the HMG-CoA reductase activity using computational approach. *Aspects of Molecular Medicine.*

Gholam, G. M. 2022. Molecular docking of the bioactive compound Ocimum sanctum as an inhibitor of Sap 1 Candida albicans. *Sasambo Journal of Pharmacy*. *3*(1): 18-24.

Gymnastiar, A. P., Damayanti, D. S., & Tilaqza, A. 2024. Studi In Silico Potensi Antihipertensi Senyawa Fitokimia Daun Pepaya (*Carica Papaya*) Terhadap Angiotensin Converting Enzyme Dan Reseptor Angiotensin II. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*. *12*(1).

Ihsan, M., Fauzi, H. I., Oktaviani, S. U., & Ruswanto, R. 2024. Molecular Docking Senyawa Ar-Tumeron Pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa Linn*.) Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Silico. In *Prosiding Seminar Nasional dan Penelitian Kesehatan 2018*.

Indonesian Journal of Biological Pharmacy. (2026). *Terapi Dislipidemia: Tanaman Penghambat HMG-CoA Reduktase* (Vol. X). Universitas Padjadjaran.

Kharisma, V. D., Ansori, A. N. M., Widyananda, M. H., Utami, S. L., & Nugraha, A. P. 2020. Molecular simulation: The potency of conserved region on E6 HPV-16 as a binding target of black tea compounds against cervical cancer. Biochemical and Cellular Archives, 20: 2795–2802.

Lamtiur Lumbantoruan, et al. (2024). *Potential of Flavonoid Compounds from Rhodomyrtus tomentosa as Anticholesterol: An In Silico Study*. Journal of Tropical Biodiversity.

Mulyani, E. (2019). *Studi In Vitro: Efek Anti Kolesterol Ekstrak Daun Rambusa (Passiflora foetida L)*. Jurnal Surya Medika.

Ningrum, D. W. C., Kusumaningtyas, T. A., Febriansah, R., Junianda, M., Tasminatun, S., & Krisridwany, A. 2023. Bioinformatics and Molecular Docking Study of Amentoflavone and 3, 8-Biapigenin as Inhibitors on Cervical Cancer Proteins. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. *14*(2): 105-116.

Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. 2021. Studi docking molekuler senyawa dalam minyak atsiri pala (*Myristica fragrans H.*) dan senyawa turunan miristisin terhadap target terapi kanker kulit. *Majalah Farmaseutik*. *17*(2): 233-242.

Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Yanuar, A. 2022. Computational studies of thiourea derivatives as anticancer candidates through inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. *25*(3): 87-96.

Tandoro, Y. (2017). *Identifikasi fitokimia dan aktivitas antioksidan akstrak daun rambusa (Passiflora foetida)*. Widya Mandala Surabaya Catholic University Repository.

Tremmel, M., Kiermaier, J., & Heilmann, J. (2021). In vitro metabolism of six C-glycosidic flavonoids from *Passiflora incarnata*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6566. https://doi.org/10.3390/ijms22126566.

Widya, A. A., & Amin, S. (2025). *Senyawa Alam Kandidat Terapi Kolesterol: Telaah Energi Ikatan pada NPC1L1 dan HMG-CoA Reduktase*. Journal of Public Health Science.

World Health Organization. (2025). *Global health estimates: Cardiovascular diseases and risk factors*.

Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S. S., Prameswari, N., Aulifa, D. L. 2023. In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*. *12*(2): 212-224.