



Potensi *Aegiceras corniculatum* (L.) Blanco sebagai inhibitor enzim HMGCoA reductase

Noor Annisa Rizkiyah¹, Elvina Astria Agustin² dan Samsul Hadi³

^{1,2,3}Prodi Farmasi, FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat

e-mail: annisarizkiyah2@gmail.com, elvinaastria18@gmail.com, samsul.hadi@ulm.ac.id

(*e-mail: samsul.hadi@ulm.ac.id)

Abstrak

Peningkatan kadar kolesterol adalah risiko utama faktor penyakit arteri koroner. Penyakit ini merupakan masalah besar di negara-negara maju dan saat ini mempengaruhi 13 hingga 14 juta orang. Tanaman yang berpotensi dikembangkan adalah *Aegiceras corniculatum*. Penelitian ini menggunakan metode docking. Software docking yang dipergunakan adalah Autodok4 pada mode rigid docking. Bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah senyawa yang terkandung dalam *A. corniculatum* yaitu Epigallocatechin, Gallocatechin, Epicatechin-3-Ogallate, Epicatechin, Quercetin, Kaempferol, Isorhamnetin dan Embelin. Visualisasi menggunakan Discovery studio. Analisis data menggunakan energi Gibbs dan adanya ikatan Hidrogen. Hasil skor docking Epicatechin-3-Ogallate dengan energi Gibbs -6.191 kcal/mol, terbentuk ikatan hidrogen dengan GLY860, GLU 559 dan ARG568. Isorhamnetin memiliki energi Gibbs -5.657 dan terbentuk ikatan hidrogen dengan residu HIS752, ASN 755 dan Glu 559. Quercetin memiliki energi GIBS -5.547 ketika berikata dengan enzim dan membentuk ikatan hidrogen dengan HIS752 dan GLU 559. Epicatechin membentuk ikatan hidrogen dengan GLU 559 dan ARG 568 sehingga diperoleh energi Gibbs sebesar -5.473. Berdasarkan penelitian yang dilakukan senyawa yang dari *Aegiceras corniculatum* yang berpotensi menghambat kerja enzim HGM CoA Reductase adalah Epicatechin-3-Ogallate.

Kata kunci: *A. corniculatum*, docking, HMG CoA

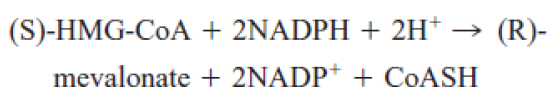
Abstract

Elevated cholesterol levels are a major risk factor for coronary artery disease. This disease is a major problem in developed countries and currently affects 13 to 14 million people. The plant that has the potential to be developed is *Aegiceras corniculatum*. This research uses the docking method. The docking software used is Autodok4 in rigid docking mode. The ingredients used in this research are compounds contained in *A. corniculatum*, namely Epigallocatechin, Gallocationchin, Epicatechin-3-Ogallate, Epicatechin, Quercetin, Kaempferol, Isorhamnetin and Embelin. Visualization using Discovery studio. Data analysis uses Gibbs energy and the presence of Hydrogen bonds. The docking score results for Epicatechin-3-Ogallate with a Gibbs energy of -6,191 kcal/mol, forming hydrogen bonds with GLY860, GLU 559 and ARG568. Isorhamnetin has a Gibbs energy of -5.657 and forms hydrogen bonds with residues HIS752, ASN 755 and Glu 559. Quercetin has a GIBS energy of -5.547 when combined with enzymes and forms hydrogen bonds with HIS752 and GLU 559. Epicatechin forms hydrogen bonds with GLU 559 and ARG 568 so that the Gibbs energy is -5.473. Based on research conducted, the compound from *Aegiceras corniculatum* which has the potential to inhibit the work of the HGM CoA Reductase enzyme is Epicatechin-3-Ogallate

Keywords: *A. corniculatum*, docking, HMG CoA

1. Pendahuluan

Peningkatan kadar kolesterol adalah risiko utama faktor penyakit arteri koroner. Penyakit ini merupakan masalah besar di negara-negara maju dan saat ini mempengaruhi 13 hingga 14 juta orang. Diet perubahan dan terapi obat mengurangi kadar kolesterol serum dan menurunkan risiko stroke dan kematian adalah Inhibitor HMGR, disebut dengan statin. Statin adalah obat yang efektif dan aman banyak diresepkan dalam menurunkan kolesterol terapi. Selain menurunkan kolesterol [1]. Statin memiliki efek dalam oksida nitrat-dimediasi promosi pertumbuhan pembuluh darah baru, stimulasi pembentukan tulang, perlindungan terhadap modifikasi oksidatif kepadatan rendah lipoprotein, serta efek anti-inflamasi dan pengurangan protein C-reaktif. Statin membatasi biosintesis kolesterol dengan menghambat langkah yang dilakukan biosintesis isoprenoid dan sterol. Langkah ini adalah reduktif empat elektron deasilasi HMG-CoA menjadi CoA dan mevalonat [2]. Ini dikatalisis oleh HMGR dalam suatu reaksi yang berlangsung sebagai berikut



NADP adalah bentuk teroksidasi dari nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH adalah bentuk tereduksi dari NADP, dan CoASH bentuk tereduksi dari CoA. Beberapa statin tersedia atau dalam tahap akhir perkembangan klinis [3]. HMG merupakan bentuk lakton yang tidak aktif. Secara *in vivo*, obat-obatan ini dihidrolisis secara enzimatis menjadi obat-obatan tersebut bentuk asam hidroksi aktif. Statin berbagi kelompok yang kaku dan hidrofobik terikat secara kovalen dengan gugus mirip HMG. Lovastatin, pravastatin, dan simvastatin menyerupai struktur cincin stikerin tersubstitusi compactin (juga dikenal sebagai mevastatin). kelompok inhibitor ini sebagai tipe 1 statin. Fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, dan rosuvastatin merupakan penghambat HMGR sintetik. Hal ini disebut sebagai inhibitor tipe 2 statin. Gugus tambahan mempunyai karakter yang bervariasi dari sangat hidrofobik (misalnya, cerivastatin) hingga sebagian hidrofobik (misalnya, rosuvastatin) [4].

Ketidakeimbangan antara pembentukan ROS (seperti $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , $\bullet\text{OH}$) dan detoksifikasi dalam sel dan jaringan menyebabkan stres oksidatif yang timbul sebagai produk sampingan dari proses metabolisme dalam sistem biologis [5]. Sebuah penelitian menemukan bahwa ekstrak yang berasal dari *A. corniculatum*, yaitu nhexane, EtOAc, dan MeOH, menunjukkan kemampuan dalam menetralkan berbagai radikal bebas (seperti $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , $\bullet\text{OH}$) secara efisien dalam lebih dari satu uji eksperimental *in vitro*. Penjelasan potensial untuk sifat antioksidan daun *A. corniculatum* mungkin disebabkan oleh kandungan total fenoliknya yang relatif lebih tinggi [6]. Korelasi penting diamati antara kandungan total fenol dan hasil berbagai pengujian antioksidan, termasuk pengujian pengakapan radikal DPPH dan ABTS, serta pengujian FRAP dan fosfomolibdenum. Konstituen fenolik utama yang ditemukan di *Aegiceras corniculatum* sebagian besar terdapat dalam ekstrak etil asetat, termasuk flavonoid seperti kaempferol, senyawa Flavonol seperti quercetin dan isorhamnetin, senyawa asam polifenol termasuk asam galat dan syringic, dan senyawa sterol seperti resveratrol [7]. Sifat antioksidan juga ditunjukkan oleh ekstrak MeOH tanaman yang mungkin terkait dengan fenol dan tanin (seperti gallocationchin, epicatechin, epigallocationchin-3-Ogallate, dan epigallocationchin) yang ada di dalamnya *A. corniculatum*. Berdasarkan urian diatas *A. corniculatum* berpotensi sebagai inhibitor HMGCoA reductase.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode docking. Software doking yang dipergunakan adalah Autodok4 pada mode rigid docking. Bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah

senyawa yang terkandung dalam *A. corniculatum* yaitu Epigallocatechin, Gallocatechin, Epicatechin-3-Ogallate, Epicatechin, Quercetin, Kaempferol, Isorhamnetin dan Embelin. Visualisasi menggunakan Discovery studio. Analisis data menggunakan energi Gibbs dan adanya ikatan Hidrogen.

3. Hasil dan Pembahasan

Semua statin adalah penghambat kompetitif HMGR berkenaan dengan pengikatan substrat HMG- CoA, namun tidak berkenaan dengan pengikatan NADPH . Ki (Konstanta Penghambatan) nilai kompleks statin-enzim berkisar antara 0,1 hingga 2,3 nM, sedangkan konstanta Michaelis, untuk HMG-CoA adalah 4 M. Proteinnya membentuk tetramer yang terkait erat dengan situs aktif bi-partit, yang bertetangga monomer menyumbangkan residu menjadi aktif situs. Kantong pengikat HMG ditandai dengan lingkaran (residu 682–694, disebut sebagai “cis loop”) [8]. Karena statin bersifat kompetitif sehubungan dengan HMG-CoA, itu sepertinya bagiannya mirip pengikatan HMG pada situs aktif enzim. Namun, dalam mode pengikatan ini, kelompok hidrofobiknya yang besar akan berbenturan dengan residu yang menyusunnya kantong sempit yang menampung bagian asam pantotenat dari CoA; dengan demikian, mekanisme penghambatannya masih belum terselesaikan [9].

Untuk menentukan bagaimana statin mencegah pengikatan HMG-CoA, enam kristal struktur bagian katalitik manusia HMGR terikat pada enam inhibitor statin yang berbeda pada batas resolusi 2,3 Å atau lebih tinggi [10]. Untuk setiap struktur, inhibitor terikat didefinisikan dengan baik dalam kerapatan elektron [11]. Meluas ke tempat yang sempit saku tempat HMG biasanya terikat dan tertekuk pada gugus O5-hidroksil dari bagian mirip HMG, yang menggantikan atom oksigen tio-ester yang ditemukan di HMG-CoA substrat. Struktur cincin hidrofobik dari statin menghubungkan residu dalam heliks L1 dan L10 dari domain besar enzim . Tidak ada bagian yang memanjang Situs pengikatan NADP(H) ditempati oleh statin [12].

Tabel 1. Skor docking

Senyawa	skor docking
Epigallocatechin	-5.350
Gallocatechin	-5.363
Epicatechin-3-Ogallate	-6.191
Epicatechin	-5.473
Quercetin	-5.547
Kaempferol	-5.396
Isorhamnetin	-5.657
Embelin	-4.268
Native	-6.080

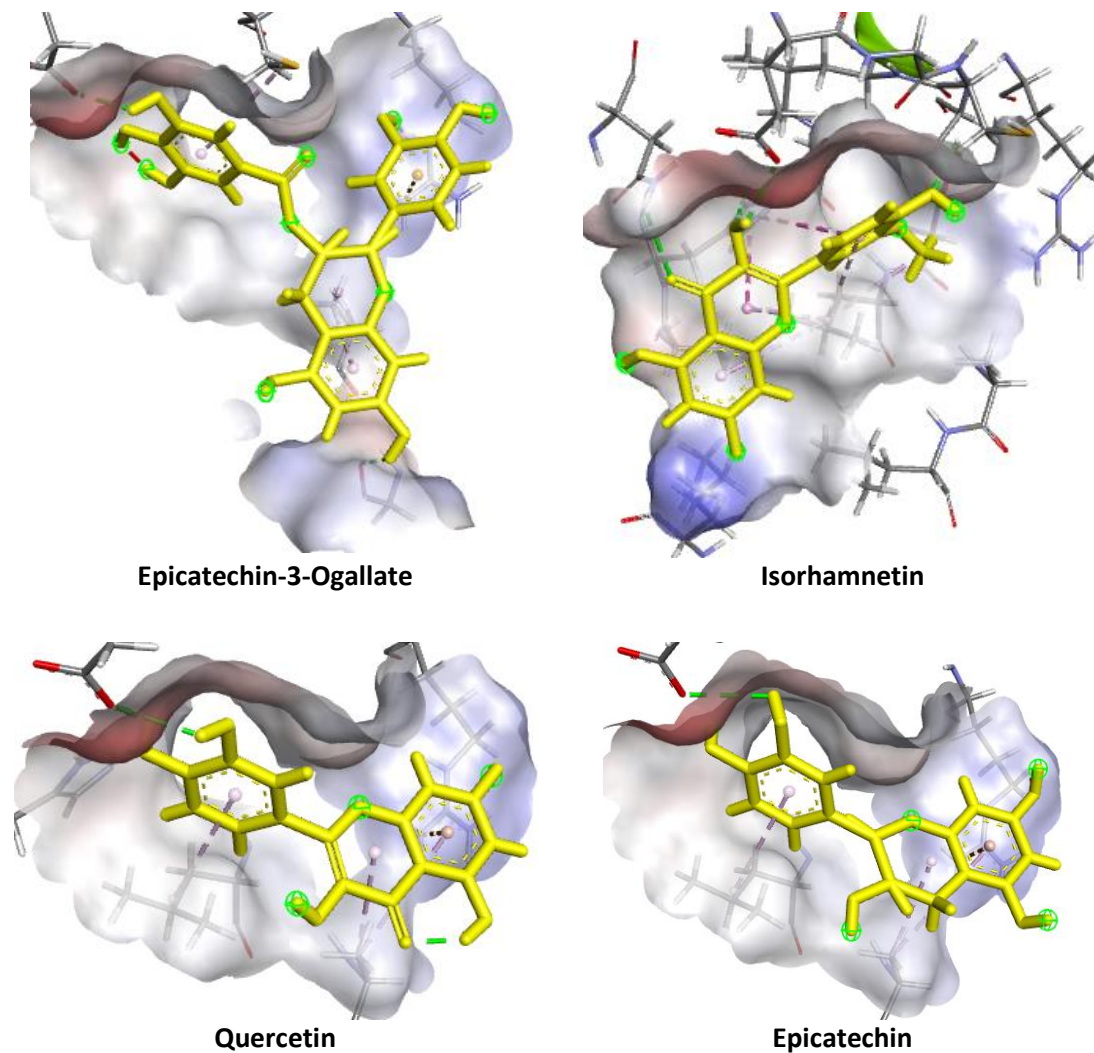
Berdasarkan Tabel 1 dan 2 Serta Gambar 1. Skor docking Epicatechin-3-Ogallate dengan energi Gibbs -6.191 kcal/mol, terbentuk ikatan hidrogen dengan GLY860, GLU 559 dan ARG568. Isorhamnetin memiliki energi Gibbs -5.657 dan terbentuk ikatan hidrogen dengan residu HIS752, ASN 755 dan Glu 559. Quercetin memiliki energi GIBS -5.547 ketika berikata dengan enzim dan membentuk ikatan hidrogen dengan HIS752 dan GLU 559. Epicatechin membentuk ikatan hidrogen dengan GLU 559 dan ARG 568 sehingga diperoleh energi Gibbs sebesar -5.473.

Struktur yang disajikan di sini menggambarkan hal itu statin menghambat HMGR dengan mengikat aktif situs enzim, sehingga mencegah secara sterik substrat dari pengikatan. Ini sangat

sesuai dengan studi kinetik yang menunjukkan bahwa statin mengandug secara petitif menghambat HMG-CoA tetapi tidak mempengaruhi Pengikatan NADPH [13]. Perbandingan antara terikat substrat dan struktur HMGR yang terikat inhibitor dengan jelas menggambarkan penataan ulang kantong pengikat substrat untuk mengakomodasi molekul statin. Strukturnya berbeda pada terminal COOH 28 asam amino protein. Dalam peta kepadatan elektron dari kompleks statin struktur, residu terminal COOH ke Gly860 hilang [14]. Dalam struktur kompleks substrat, residu ini mencakup bagian helix L10 dan semua helix L11, lipat di atas media, dan berpartisipasi dalam pembentukan yang sempit kantong pengikat asam. Di dalam struktur yang terikat statin, residu ini tidak teratur, menunjukkan hidrofobik yang dangkal alur yang menampung hidrofobik bagian dari statin [15].

Tabel 2. Residu yang terlibat dalam interaksi

Senyawa	skor docking
Epigallocatechin	A GLU 559 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A ASN 755 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856
Gallocatechin	A GLU 559 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A ASN 755 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856
Epicatechin-3-Ogallate	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856 A GLY 860 A HIS 861
Epicatechin	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A LEU 853 A ALA 856
Quercetin	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A LEU 853 A ALA 856
Kaempferol	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A LYS 735 A ALA 751 A HIS 752 A ASN 755 A LEU 853 A LEU 857
Isorhamnetin	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A LYS 735 A ALA 751 A HIS 752 A ASN 755 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856 A LEU 857
Embelin	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A SER 565 A ARG 568 A HIS 752 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856
Native	A GLU 559 A GLY 560 A CYS 561 A LEU 562 A ALA 564 A SER 565 A ARG 568 A LYS 735 A ALA 751 A HIS 752 A ASN 755 A SER 852 A LEU 853 A ALA 856 A LEU 857 A GLY 860 A HIS 861



Gambar 1. Struktur tiga dimensi antara ligand dan enzim HMGCoA reductase

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan senyawa yang dari *Aegiceras corniculatum* yang berpotensi menghambat kerja enzim HGM CoA Reductase adalah Epicatechin-3-Ogallate

Daftar Pustaka

- [1] P. Rinthong, P. Pulbutr, and C. Mudjupa, "Molecular docking studies of Triphala with catalytic portion of HMG-CoA reductase enzyme," *J. Herbmед Pharmacol.*, vol. 12, pp. 262–270, Mar. 2023, doi: 10.34172/jhp.2023.28.
- [2] C. Jenkinson, A. Podgorny, C. Zhong, and B. Oakley, "Computer-Aided, Resistance Gene-Guided Genome Mining for Proteasome and HMG-CoA Reductase Inhibitors," *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 50, Dec. 2023, doi: 10.1093/jimb/kuad045.
- [3] F. Salabi and M. Baradaran, *Identification and characterization of HMG-CoA reductase inhibitor in venom glands of different Iranian scorpion species using transcriptome analysis*. 2023.
- [4] T. Tien, N. Ardiansyah, C. Sabandar, L. Kardin, and P. Aritrina, "Inhibition of HMG-CoA Reductase Activity by Kersen Leaves (*Muntingia calabura* L.) to Prevent

- Hypercholesterolemia: Inhibisi HMG-CoA Reduktase Menggunakan Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) Untuk Mencegah Hiperkolesterolemia,” *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)*, vol. 9, pp. 102–113, Mar. 2023, doi: 10.22487/j24428744.2023.v9.i1.16086.
- [5] G. Saputra, T. Budhy, M. Rahayu, and B. Santosa, “The Potential of Mangrove Stem Extract (*Aegiceras corniculatum*) on the Haematocrit Value,” *J. Biosains Pascasarj.*, vol. 24, pp. 122–127, Dec. 2022, doi: 10.20473/jbp.v24i2.2022.122-127.
- [6] R. A. B. Tangkery, D. S. Paransa, and A. Rumengan, “Uji Aktivitas Antikoagulan Ekstrak Mangrove *Aegiceras Corniculatum*,” *J. Pesisir dan Laut Trop.*, vol. 1, no. 1, 2013, doi: 10.35800/jplt.1.1.2013.1278.
- [7] N. Hu, L. Wei, Y. Zhou, M. Wu, and J. Feng, “Restoration of *Aegiceras corniculatum* Mangroves May Not Increase the Sediment Carbon, Nitrogen, and Phosphorus Stocks in Southeastern China,” *Forests*, vol. 15, p. 149, Jan. 2024, doi: 10.3390/f15010149.
- [8] F. Fatchiyah, H. Meidinna, and E. Suyanto, “The cyanidin-3-O-glucoside of Black Rice inhibits the interaction of HMG-CoA and HMG-CoA Reductase: three-and two-dimension structure,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1665, p. 12005, Oct. 2020, doi: 10.1088/1742-6596/1665/1/012005.
- [9] A. Setiawansyah, M. Arsul, N. Adliani, and L. Wismayani, “HMG-CoA Reductase Inhibitory Activity Potential of Iota-, Kappa-, and Lambda-carrageenan: A Molecular Docking Approach,” *ad-Dawaa J. Pharm. Sci.*, vol. 5, pp. 17–25, Dec. 2022, doi: 10.24252/djps.v5i2.32721.
- [10] J. Junaidin, D. Lestari, M. Fariez Kurniawan, and N. Khairul Ikram, “Ligand-based pharmacophore modeling, molecular docking, and molecular dynamic studies of HMG-CoA reductase inhibitors,” *Informatics Med. Unlocked*, vol. 32, p. 101063, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.imu.2022.101063.
- [11] W. Yuan *et al.*, “Effect and mechanism of HMG-CoA reductase inhibitor on the improvement of elderly essential hypertension-induced vascular endothelial function impairment based on the JAK/STAT pathway,” *Diagn. Pathol.*, vol. 18, Sep. 2023, doi: 10.1186/s13000-023-01393-x.
- [12] T. Wresdiyati, M. C. Papilaya, S. R. Lailia, M. Darawati, S. Sadiyah, and M. Astawan, “3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitory activity of Indonesian *Cajanus cajan* leaves and *Zingiber officinale* extracts,” *Food Res.*, vol. 7, pp. 139–144, Jun. 2023, doi: 10.26656/fr.2017.7(S1).26.
- [13] J. Zhou *et al.*, “An acetate-independent pathway for isopropanol production via HMG-CoA in *Escherichia coli*,” *J. Biotechnol.*, vol. 359, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.jbiotec.2022.09.011.
- [14] A. Rizqi, D. Oktaviani, V. Aprillia, T. Najmia, E. Suhartono, and N. Komari, “Hesperidin Interaction with HMG-CoA-Reductase Enzyme in Hypercholesterolemia: A Study in Silico,” *Berk. Kedokt.*, vol. 17, pp. 173–178, Oct. 2021, doi: 10.20527/jbk.v17i2.11692.
- [15] B. Divya *et al.*, “Pharmacophore Identification of Alternative HMG-CoA Reductase Inhibitor: A Computational Approach,” vol. 12, pp. 186–190, Oct. 2023.