

## DETERMINATION OF POTENTIAL COMPOUNDS FROM WATERMELON (*Citrullus lanatus*) AS A CANDIDATE FOR DYSLIPIDEMIA DRUGS

Muhammad Fauzi, Effan Cahyati Junaedi, Agus Rusdin

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi,  
Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Korespondensi: Muhammad Fauzi (fauzi7163@gmail.com)

### ARTICLE HISTORY

Received: 24 November 2018

Revised: 10 Desember 2018

Accepted: 17 Januari 2019

### Abstract

Dyslipidemia is a disease caused by abnormalities in lipid metabolism. Simvastatin is the first line in the treatment of dyslipidemia to date. Besides using synthetic drugs, natural ingredients can also be utilized in dealing with high cholesterol as an alternative to lowering cholesterol levels. One of them is watermelon (*Citrullus lanatus*) which contains arginine, betaine, citrulline, cucurbitacin, lycopene, and pectin. This study uses molecular docking methods that are used to filter compounds based on their mechanism of action on target proteins and predict their bioavailability properties. The purpose of this study is to look for potential compounds from watermelon fruit to become candidates for dyslipidemia drugs. Molecular docking of simvastatin gives free energy of -9.05 kcal/mol with amino acids bound are LYS692, ALA751, LYS735, ARG590, SER684, LYS691, ASN755. Serine (SER684) is a key amino acid and often plays an important role in enzyme catalysts. The results of testing of 6 compounds contained in watermelon fruit, there are two potential compounds, namely citrulline and pectin. Citrulline compounds provide free energy -5.67 kcal/mol with amino acids bound are GLU559, ARG590, LYS735, SER684, LYS692, ASP690. Pectin compounds provide free energy -7.27 kcal/mol with amino acids bound are ARG590, SER684, LYS692, ASP690, LYS691. This means that these compounds can inhibit cholesterol biosynthesis. Determination of predictions of bioavailability shows that all compounds meet the Lipinski's rule of five parameters so that the two compounds are potential candidates for dyslipidemia drugs.

**Key words:** Watermelon Fruit, Dyslipidemia, Molecular Docking

## PENENTUAN SENYAWA POTENSIAL DARI BUAH SEMANGKA (*Citrullus Lanatus*) SEBAGAI KANDIDAT OBAT DISLIPIDEMIA

### Abstrak

Dislipidemia merupakan penyakit yang disebabkan oleh abnormalitas pada metabolisme lipid. Sampai saat ini simvastatin masih menjadi lini pertama dalam pengobatan dislipidemia. Namun selain menggunakan obat sintetis, bahan alam

juga dapat dimanfaatkan dalam mengatasi kolesterol tinggi sebagai alternatif menurunkan kadar kolesterol. Salah satunya adalah buah semangka (*Citrullus lanatus*) yang mengandung senyawa arginine, betain, sitrulin, kukurbitasin, likopen dan pekin. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode penambatan molekuler (*molecular docking*) yang digunakan untuk menyeleksi senyawa berdasarkan interaksinya dengan protein target dan prediksi bioavailabilitasnya.. Tujuan penelitian ini adalah mencari potensi senyawa dari buah semangka untuk dijadikan kandidat obat dislipidemia. *Molecular docking* terhadap simvastatin sebagai obat pembanding memberikan energi bebas sebesar -9.05 kkal/mol dengan asam amino yang terikat adalah LYS692, ALA751, LYS735, ARG590, SER684, LYS691, ASN755. Serin (SER684) merupakan asam amino kunci dan sering memainkan peran penting dalam katalisator enzim. Hasil pengujian terhadap 6 senyawa yang terkandung didalam buah semangka, terdapat dua senyawa potensial yaitu sitrulin dan pektin. Senyawa sitrulin memberikan energi bebas -5.67 kkal/mol dengan asam amino yang terikat adalah GLU559, ARG590, LYS735, SER684, LYS692, ASP690. Senyawa pektin memberikan energi bebas -7.27 kkal/mol dengan asam amino yang terikat adalah ARG590, SER684, LYS692, ASP690, LYS691. Artinya senyawa tersebut mampu menghambat biosintesis kolesterol. Penentuan prediksi sifat bioavailabilitas menunjukkan semua senyawa memenuhi parameter *Lipinski's rule of five* sehingga kedua senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat obat dislipidemia.

**Kata kunci:** Buah Semangka, Dislipidemia, Molecular Docking

---

## Pendahuluan

Dislipidemia merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya abnormalitas pada metabolisme lipid atau transportasi lipid plasma atau gangguan dalam sintesis dan degradasi lipoprotein plasma.<sup>1</sup> Kondisi ini ditandai dengan peningkatan konsentrasi kolesterol total, kolesterol LDL (*Low-Density Lipoprotein*), atau trigliserida, dan/atau penurunan kolesterol HDL (*High-Density Lipoprotein*).<sup>2</sup>

Menurut data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar Nasional) tahun 2013 35,9 persen penduduk Indonesia dengan usia lebih dari 15 tahun memiliki kadar kolesterol total di atas normal. Dimana nilai gabungan dari kolesterol total *border line* yaitu 200-239 mg/dl, dengan nilai kolesterol total tinggi yaitu lebih dari 240 mg/dl, berdasarkan *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III). Selain itu sebanyak 22,9 persen penduduk Indonesia dengan usia lebih dari 15 tahun memiliki kadar HDL dibawah nilai normal pada, sebanyak lebih dari 15,9 persen memiliki kadar LDL tinggi dan sangat tinggi, dan sebanyak 11,9 persen kadar trigliserida tinggi dan sangat tinggi.<sup>3</sup> Tingginya kadar kolesterol, merupakan salah satu faktor resiko utama terjadinya stroke dan PJK selain karena hipertensi, abnormalitas glukosa darah, merokok, dan inaktivitas fisik. Selain itu, hiperkolesterolemia juga dapat menyebabkan aterosklerosis.<sup>4</sup>

Statin merupakan obat utama yang direkomendasikan oleh ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) 2013 untuk pencegahan primer dan sekunder dari penyakit aterosklerosis kardiovaskular.<sup>5</sup> Namun, tidak hanya dengan menggunakan pengobatan medis, terapi untuk mengatasi kolesterol tinggi juga dapat dilakukan dengan menggunakan tanaman obat. Indonesia dengan beragam kekayaan alamnya, sejak dahulu hingga kini seringkali memanfaatkan

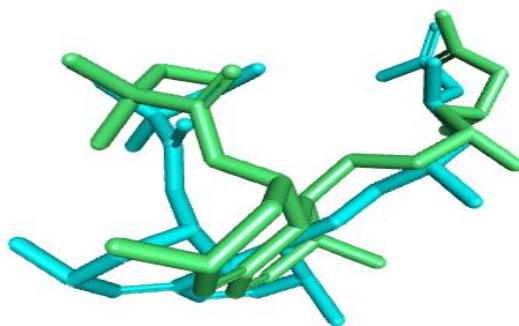
tanaman obat sebagai alternatif mengobati berbagai penyakit, termasuk untuk menurunkan kadar kolesterol. Salah satunya adalah buah semangka.

Semangka (*Citrullus lanatus*) merupakan salah satu tanaman penghasil buah yang banyak terdapat di Indonesia. Buah semangka mengandung berbagai zat yang sangat berguna bagi kesehatan tubuh manusia. Manfaat dari kandungan buah semangka antara lain melindungi jantung, memperlancar pengeluaran urine, dan menjaga kesehatan kulit. Buah semangka memiliki kandungan antioksidan yang tinggi sehingga bermanfaat untuk mengurangi kerusakan sel dalam tubuh karena dapat menetralkan radikal bebas. Buah semangka dapat menurunkan plasma kolesterol total dan kolesterol LDL tanpa mengubah kadar trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol VLDL pada orang dewasa yang mengalami obesitas atau yang memiliki dislipidemia, prehipertensi, dan kadar glukosa darah mendekati batas atas.<sup>6,7</sup>

Penentuan target senyawa secara *molecular docking*, nantinya akan menentukan senyawa mana yang terkandung didalam buah semangka yang memiliki aktivitas sebagai penurun kolesterol. Sehingga senyawa yang berpotensi sebagai penurun kolesterol akan menjadi kandidat obat dislipidemia dan dilanjutkan untuk pengujian tahap berikutnya.

## Hasil dan Pembahasan

Metode *in silico* merupakan salah satu metode dalam penemuan obat baru. Metode ini memerlukan protocol yang telah tervalidasi . Validasi proses *docking* dilakukan dengan *redocking* menggunakan autodock 4.2. Validasi dilakukan terhadap sisi aktif ligan *co-crystal* yaitu simvastatin pada hasil kristalografi.<sup>8</sup> Hasil *redocking* menunjukkan nilai RMSD sebesar 1.755 Å, yang menunjukkan bahwa posisi atom-atom pada ligan dari hasil *redocking* tidak berbeda terlalu jauh dengan posisi pada ligan hasil kristalografi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa reseptor 1HW9 dapat digunakan untuk proses *docking*.



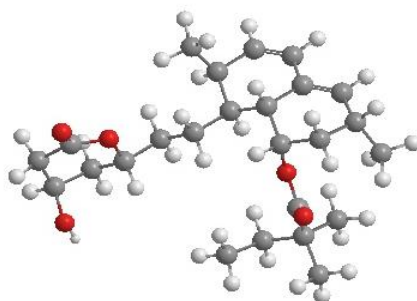
**Gambar 1.** Overlay posisi ligan hasil redocking simvastatin dengan hasil kristalografi (Hijau = hasil kristalografi dan Biru = hasil *redocking*)

Parameter lain yang diamati dalam proses validasi adalah energi bebas, konstanta inhibisi dan asam amino yang berinteraksi dan membentuk ikatan. Ikatan yang terbentuk antara enzim HMG-CoA reduktase dan simvastatin ditampilkan pada tabel 1 yang menunjukkan terdapat 6 residu asam amino yang berinteraksi dengan membentuk ikatan hidrofobik dan 7 residu asam amino merupakan ikatan hidrogen.

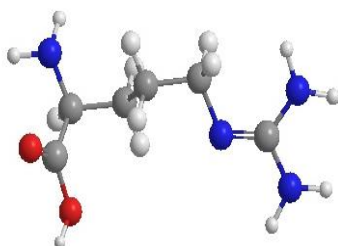
**Tabel 1.** Hasil validasi simvastatin dengan enzim HMG-CoA reduktase

Nama Senyawa	Interaksi Dengan Asam Amino		RMSD (Å)	Ki (nM)	(ΔG) (kkal/mol)
	Ikatan Hidrogen	Van Der Waals (Hidrofobik)			
Simvastatin	LYS692, ALA751, LYS735, ARG590, SER684, LYS691, ASN755	ASN658, SER565, GLY560, ASP690, ASN686, LEU857	1.755	233.98	-9.05

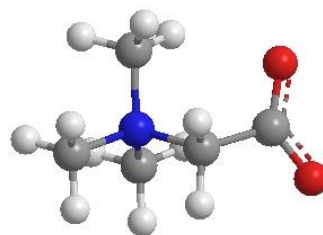
Seluruh ligan uji sebagai ligan pembanding disketsa dan dioptimasi geometri dengan menggunakan pendekatan *ab initio* dengan tingkat kepercayaan yang relatif tinggi untuk pengerjaan secara *in silico*.<sup>9</sup>



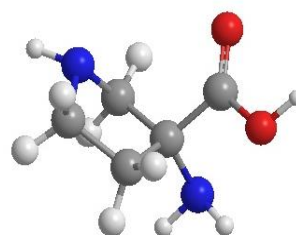
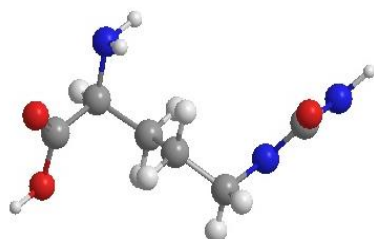
Simvastatin

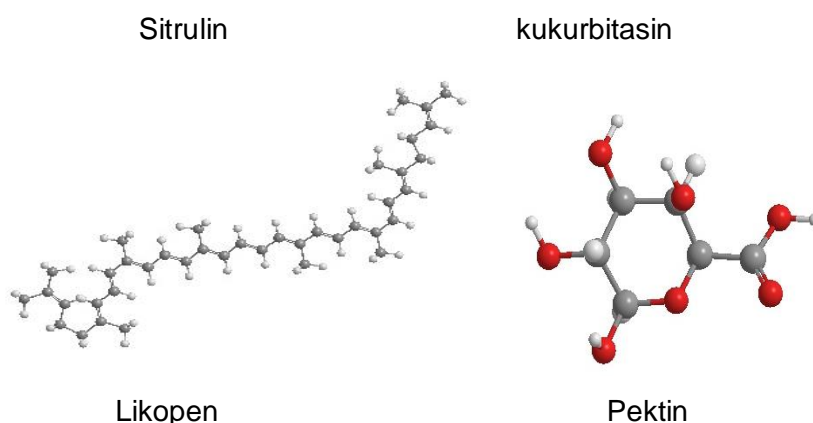


Arginin



Betain





**Gambar 2.** Struktur tiga dimensi kandungan senyawa pada buah semangka (*Citrullus lanatus*)

*Molecular docking* dilakukan terhadap seluruh ligan yang telah dioptimasi menggunakan Autodock 4.2 pada sisi aktif yang sama dengan yang digunakan pada proses *redocking* simvastatin. Hasil *docking* dari seluruh ligan uji terhadap enzim HMG-CoA reduktase ditampilkan pada tabel 2.

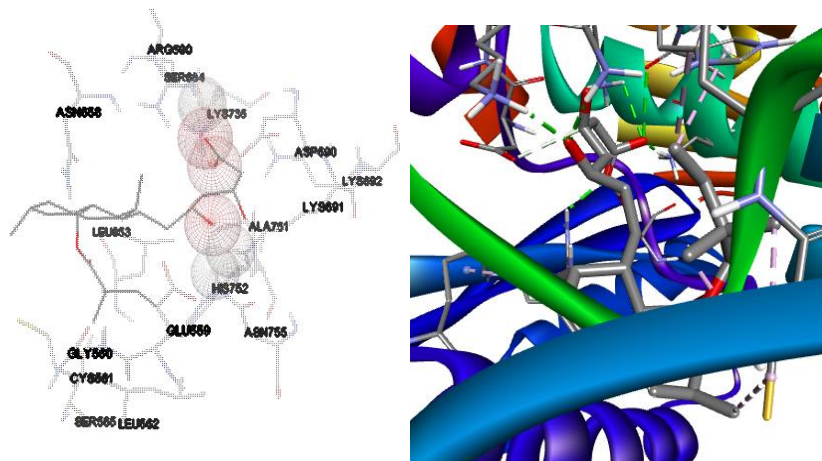
**Tabel 2.** Hasil penambatan ligan uji terhadap enzim HMG-CoA reduktase

Nama Senyawa	Interaksi Dengan Asam Amino		Ki (nM)	$(\Delta G)$ (kkal/mol)
	Ikatan Hidrogen	Van Der Waals (Hidrofobik)		
Arginin	LYS735, SER684, ARG590, HIS752, ASN755, GLU559, ASP690, ALA751	ASN686, LYS692, LEU853, CYS561, GLY560, SER565, LEU562, LYS691	95.07	-5.49
Betain	SER686	LEU853, ASN755, HIS752, ALA751, ASN686	618.37	-4.38
Sitrulin	GLU559, ARG590, LYS735, SER684, LYS692, ASP690	ASN755, LYS691, HIS752, LEU853, ALA751, ASN686, MET657	70.23	-5.67
Kukurbitasin	GLU556, SER661, ARG590, ASN658	ASN755, LYS691, MET657	2.35	-3.59
Likopen	Not	ALA682,	-	+1.76

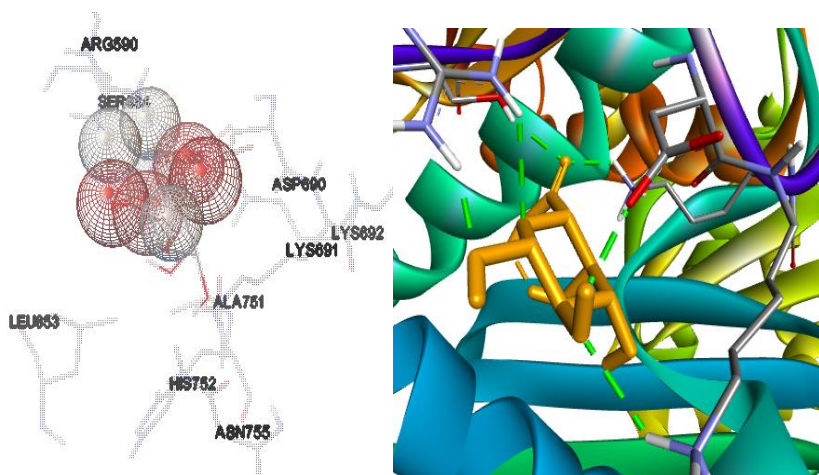
	Bonding	LEU681, GLY860		
Pektin	ARG590, SER684, LYS692, ASP690, LYS691	LEU857, LYS735, LEU853, ALA751, ASN686, HIS752, ASN755, MET657	4.66	-7.27

Terdapat ikatan hidrogen antara enzim HMG-CoA reduktase dengan ligan-ligan pada asam amino yang berperan dalam memberikan aktivitas (Gambar 4, 5, dan 6). Senyawa pektin dan sitrulin berikatan dengan gugus asam amino yang sama yang berinteraksi dengan simvastatin (Gambar 4, 5 dan 6). Serin (SER684) merupakan asam amino penyusun enzim dan sering memainkan peran penting dalam fungsi katalisator enzim.<sup>10</sup>

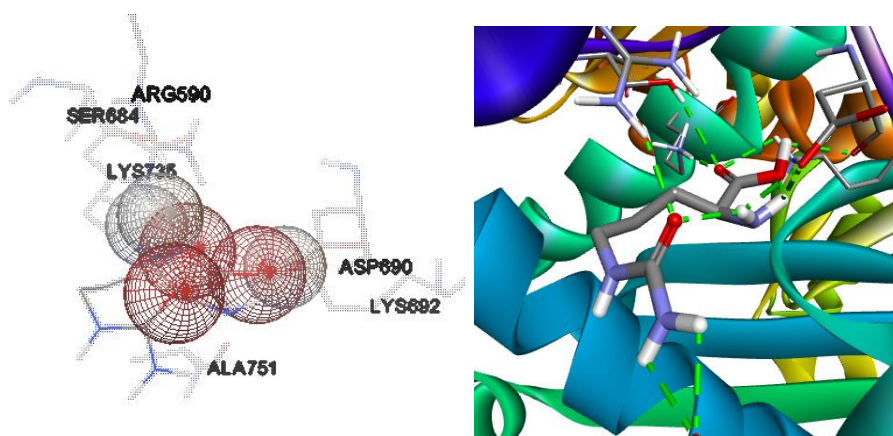
HMG-CoA reduktase merupakan perantara biosintesis sterol. Secara umum simvastatin bekerja dengan memperlambat produksi kolesterol dan meningkatkan kemampuan hati untuk mengeluarkan kolesterol dari dalam darah. Simvastatin merupakan analog struktural dari HMG-CoA yang bekerja menghambat HMG-CoA reduktase secara kompetitif dengan membentuk sejenis asam mevalonat cincin terbuka. Keadaan ini menyebabkan terhambatnya sintesis kolesterol, sehingga meningkatkan ekspresi reseptor LDL dan menurunkan degradasi reseptor LDL.<sup>11</sup> Hasil pengujian menunjukkan kedua ligan yaitu pektin dan sitrulin berpotensi sebagai bahan kandidat obat penurun kadar kolesterol darah.



**Gambar 4.** Visualisasi hasil *docking* simvastatin 2D (a) simvastatin 3D (b) terhadap enzim HMG-CoA reduktase



**Gambar 5.** Visualisasi hasil *docking* senyawa pektin 2D (a) dan pektin 3D (b) terhadap enzim HMG-CoA reduktase



**Gambar 6.** Visualisasi hasil *docking* senyawa sitrulin 2D (a) dan sitrulin 3D (b) terhadap enzim HMG-CoA reduktase

**Tabel 3.** Hasil Penapisan Senyawa Berdasarkan aturan *Lipinski's Rule Of Five*.

NO	Senyawa	Berat Molekul	Log P	Hidrogen Donor	Hidrogen Akseptor
1.	Simvastatin	439.613	4.67	2	4
2.	Arginin	174.11	-1.71	4	2
3.	Betain	117.08	-2.26	0	2
4.	Sitrulin	175.10	-1.97	3	3
5.	Kukurbitasin	130.07	-1.70	2	2
6.	Likopen	563.095	11.11	0	0
7.	Pektin	193.131	-2.42	4	7

Terdapat empat parameter yang secara global dihubungkan dengan kelarutan dan permeabilitas, yaitu berat molekul, Log P, jumlah donor ikatan hidrogen dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. *Lipinski rule of five* menyatakan bahwa absorpsi dan permeasi yang kurang baik ketika suatu senyawa memiliki lebih dari lima donor ikatan hidrogen (ditunjukkan dengan jumlah OH dan NH), berat molekul lebih dari 500, logP lebih dari 5 (atau MlogP lebih dari 4.15), terdapat lebih 10 akseptor ikatan hidrogen

(ditunjukkan oleh jumlah N dan O). Kelas senyawa yang merupakan substrat untuk transporter biologis merupakan pengecualian untuk aturan tersebut.<sup>12</sup>

Dari 6 senyawa hasil virtual screening pada buah semangka dari hasil penambatan molekul maka diambil prediksi yang berpotensi sebagai kandidat obat adalah senyawa pektin dan sitrulin, hasil pengujian parameter bioavailabilitas senyawa tersebut memenuhi aturan Lipinski. Sehingga dapat diprediksikan senyawa tersebut dapat diberikan secara oral. Hasil dapat dilihat pada tabel 3.

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penambatan dapat disimpulkan bahwa senyawa yang terkandung didalam buah semangka (*Citrullus lanatus*) secara *in silico* mampu berinteraksi dengan enzim HMG-CoA reduktase. Senyawa yang berpotensi untuk menjadi kandidat obat dislipidemia adalah pektin dan sitrulin, dimana kedua senyawa tersebut mengikat asam amino kunci yang sama seperti obat pembanding, simvastatin, yaitu serin (SER684). Hasil prediksi *Lipinski rule of five* menunjukkan kedua senyawa tersebut memenuhi aturan. Namun kedua senyawa tersebut perlu dilakukan modifikasi lebih lanjut untuk mendapatkan kandidat obat yang lebih baik dari simvastatin.

## Daftar Pustaka

1. Jang, E., Choi, M., Ju, U., Kim, M., Kim, H., Jeon, S., ... Lee, M. (2008). *Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat – fed hamsters*. 57, 1576–1583. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.06.014>
2. Dewinta Hayudanti<sup>1</sup>, Inggita Kusumastuty<sup>1</sup>, Kanthi Permainingtyas Tritisari<sup>1</sup>. Pengaruh Pemberian Jus Jambu Biji Merah (*Psidium guajava*) dan Jeruk Siam (*Citrus nobilis*) terhadap Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) pada Pasien Dislipidemia (2016). *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 3(1), 41–48.
3. Isnawati, A., & Adelina, R. (2015). Dislipidemia, O., Docking, M., Gallate, C., Gallate, E., *Studi Docking Molekuler Catechin Gallate , Epicatechin Gallate , Gallocatechin Gallate , dan Epigallocatechin Gallate*. 5(1), 25–32.
4. Richardson, P. E., Manchekar, M., Dashti, N., Jones, M. K., Beigneux, A., Young, S. G., ... Segrest, J. P. (2005). *Assembly of Lipoprotein Particles Containing Apolipoprotein-B: Structural Model for the Nascent Lipoprotein Particle*. 88(April). <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.046235>
5. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Merz, C. N. B., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... Shen, W. (2014). *ACC / AHA Prevention Guideline 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. 1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
6. Massa, N. M. L., Silva, A. S., Oliveira, C. V. C. De, Costa, M. J. C., Persuhn, D. C., Barbosa, C. V. S., ... Oliveira, C. V. C. De. (2016). *Journal of the American College of Nutrition Supplementation with Watermelon Extract*



- Reduces Total Cholesterol and LDL Cholesterol in Adults with Dyslipidemia under the Influence of the MTHFR C677T Polymorphism Supplementation with Watermelon Extract Reduces Total Cholesterol and LDL Cholesterol in Adults with Dyslipidemia under the Influence of the MTHFR C677T Polymorphism.* 5724(March). <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1065522>
7. Mariani, S., Rahman, N., & Pembahasan, H. (2018). *Uji aktivitas antioksidan ekstrak buah semangka.* 7(May), 96–101.
  8. Bissantz, C., Folkers, G., & Rognan, D. (2000). *Protein-Based Virtual Screening of Chemical Databases . 1 . Evaluation of Different Docking / Scoring Combinations.* 4759–4767.
  9. Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A. L., Harris, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2010). *Virtual screening with AutoDock : theory and practice.* 597–607.
  10. Keeling, M. J., Census, H., As-, N., Agency, S., Grenfell, B., Keeling, M., ... Riley, S. (2001). *Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase.* 292(May), 1160–1165
  11. Made Ryan Kharmayani., Haris Lutfi., Danu Soesilowati.(2013). Pengaruh Simvastatin Terhadap Kadar Proliferasi Limfosit Mencit Balb/C Yang Diinduced Sepsis Dengan LP. *Jurnal Anestesiologi Indonesia.* V, 193–202.
  12. Å, C. A. L. (2004). *Lead profiling Lead- and drug-like compounds : the rule-of-five revolution.* 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>