

# Uji Aktivitas Peptida Bioaktif sebagai Antikolesterol secara *In-Silico*

Rohayah, Anggi Arumsari, Nety Kurniaty

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: royahhhh67@gmail.com, anggiarumsari@gmail.com, netykurniaty@yahoo.com*

**ABSTRACT:** High levels of cholesterol in the blood are one of the factors that cause various diseases such as heart disease, stroke, diabetes mellitus, and atherosclerosis. One of the receptors that can be used as a target for cholesterol is cholesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). The bioactive peptide compound lactostatin (IIAEK) derived from cow's milk, -lactotensin (HIRL) derived from cow's milk, enterostatin (VPDPR) and enterostatin fraction (DPR) derived from high-fat foods, and soystatin (VAWMY) derived from Soybean has potential as an anticholesterol. The aim of this study was to conduct a molecular docking study between the peptides lactostatin, -lactotensin, enterostatin and their fractions, and soystatin to the cholesterol-7 alpha-hydroxylase receptor (CYP7A1). The test was carried out using an in-silico test. The activity of bioactive peptides can be seen from the results of molecular bonding between bioactive peptide compounds and receptors. The parameter observed is the value of Atomic Contact Energy (ACE) score. The results showed that the bioactive peptide compounds -lactotensin (HIRL) and soystatin (VAWMY) had the best affinity when compared to receptors and other bioactive peptide compounds. -lactotensin (HIRL) has an ACE score of -397.86 kJ/mol and has 17 amino acid residues and the bioactive peptide compound soystatin (VAWMY) has an ACE score of -460.02 kJ/mol and has 13 amino acid residues.

**Keywords:** anticholesterol, cholesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1), bioactive peptide, *in-silico*.

## ABSTRAK:

Kadar kolesterol dengan jumlah yang tinggi didalam darah menjadi salah satu faktor penyebab berbagai penyakit yang timbul seperti jantung, stroke, diabetes mellitus, dan aterosklerosis. Salah satu reseptor yang dapat digunakan sebagai target pada kolesterol adalah kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Senyawa peptida bioaktif lactostatin (IIAEK) yang berasal dari susu sapi,  $\beta$ -lactotensin (HIRL) yang berasal dari susu sapi, enterostatin (VPDPR) dan pecahan enterostatin (DPR) yang berasal dari makanan tinggi lemak, dan soystatin (VAWMY) yang berasal dari kedelai memiliki potensi sebagai antikolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi molecular docking/ penambatan molekuler berbasis peptida antara peptida lactostatin,  $\beta$ -lactotensin, enterostatin dan pecahannya, dan soystatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Pengujian dilakukan menggunakan uji *in-silico*. Aktivitas peptida bioaktif dilihat dari hasil penambatan molekuler antara senyawa peptida bioaktif terhadap reseptor. Parameter yang diamati adalah nilai *Atomic Contact Energy (ACE) score*. Hasil penelitian menunjukkan senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin (HIRL) dan soystatin (VAWMY) memiliki afinitas yang paling baik apabila dibandingkan dengan reseptor dan senyawa peptida bioaktif lain.  $\beta$ -lactotensin (HIRL) memiliki nilai ACE score -397.86 kJ/mol dan memiliki 17 residu asam amino dan senyawa peptida bioaktif soystatin (VAWMY) memiliki nilai ACE score -460.02 kJ/mol dan memiliki 13 residu asam amino.

**Kata Kunci:** antikolesterol, kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1), peptida bioaktif, *in-silico*.

## 1 PENDAHULUAN

Kadar kolesterol dengan jumlah yang tinggi didalam darah menjadi salah satu faktor penyebab berbagai penyakit yang timbul seperti jantung, stroke, diabetes mellitus, dan aterosklerosis.

Aterosklerosis adalah penebalan pembuluh darah yang mengakibatkan penyempitan dan penyumbatan pada arteri. Dampak yang terjadi jika aterosklerosis terjadi pada pembuluh darah jantung mengakibatkan penyakit jantung koroner (PJK) (Anies, 2015). Berdasarkan hasil prediksi

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa pada tahun 2015, penyakit ini tetap menjadi penyebab utama kematian yang menyerang sekitar 20 juta orang di seluruh dunia. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa penduduk Indonesia yang berusia lebih dari 15 tahun memiliki kolesterol total abnormal 21,2%, HDL rendah 24,3%, LDL tinggi 9,0% dan sangat tinggi 3,4%. Prevalensi PJK di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter sebesar 1,5%. Salah satu provinsi yang memiliki angka tertinggi prevalensi PJK terdapat di provinsi Kalimantan Utara yaitu mencapai 2,2% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK) adalah tingginya kadar kolesterol dalam darah di atas nilai normal atau disebut sebagai hiperkolesterolemia (Fitranti & Marthandaru, 2016). Kadar kolesterol normal antara 160-200 mg/dL, jika kadar kolesterol melebihi 240 mg/dL atau lebih termasuk kadar kolesterol tinggi (Sihotang, 2014).

Reseptor target yang dapat digunakan pada hiperkolesterolemia adalah reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) adalah enzim pembatas laju untuk degradasi kolesterol (sintesis asam empedu). Ekspresi kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) yang berlebihan memperbaiki hiperkolesterolemia. Dengan demikian, regulasi ekspresi gen kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) sangat penting dalam strategi pencegahan dan penurunan hiperkolesterolemia (Nagaoka, 2019).

Beberapa cara pencegahan dan pengobatan yang dapat dilakukan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah antara lain dengan melakukan aktivitas fisik seperti olahraga secara teratur, mengurangi konsumsi makanan berlemak, dan mengkonsumsi obat-obatan tertentu (Aziza dan Fillah, 2015). Obat yang sering digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol yaitu obat sintetik, salah satunya atorvastatin. Atorvastatin adalah obat golongan statin dengan waktu paruh panjang dapat menginduksi asam empedu enzim sintetik kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dengan menekan pensinyalan reseptor farnesoid X (FXR) dihati dan diusus (Fu et al., 2014). Mengkonsumsi obat golongan statin dengan kondisi yang berlanjut dapat

mengakibatkan beberapa efek samping seperti disfungsi hati sedang/ berat, katarak, miopati sedang/ berat, dan gagal ginjal (Hippisley-Cox & Coupland, 2010).

Kadar kolesterol total dalam darah dapat dipengaruhi oleh asupan makanan. Makanan yang mengandung lemak tinggi, antioksidan, serat, dan protein dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Bahan makanan yang mengandung zat gizi tersebut adalah susu sapi dan kedelai. Peptida bioaktif lactostatin dan  $\beta$ -lactotensin yang berasal dari susu sapi dapat bertindak untuk menurunkan serum low-density-lipoprotein dan memiliki aktivitas hipokolesterolemik (Cabanos et al., 2013). Peptida bioaktif enterostatin dan pecahannya yang berasal dari makanan tinggi lemak dapat mengurangi kadar kolesterol dalam serum. Peptida bioaktif soystatin yang berasal dari kedelai dapat meningkatkan sekresi asam empedu dan menghambat peptida kolesterol yang diasup dari makanan sehingga dapat menurunkan kolesterol total (Fitranti & Marthandaru, 2016).

Berdasarkan latar belakang di atas dapat ditarik rumusan masalah pada penelitian ini yaitu apakah peptida lactostatin,  $\beta$ -lactotensin, enterostatin dan pecahannya, dan soystatin diprediksi akan mampu menginduksi reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi molecular docking/penambatan molekuler berbasis peptida antara peptida lactostatin,  $\beta$ -lactotensin, enterostatin dan pecahannya, dan soystatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Dari hasil penelitian ini diharapkan terbukti secara in-silico bahwa peptida bioaktif mampu menginduksi reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) sehingga dapat digunakan sebagai antikolesterol.

## 2 METODOLOGI

Pada penelitian ini dilakukan studi in-silico antara reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dengan senyawa peptida bioaktif yaitu lactostatin (IIAEK) berasal dari susu sapi,  $\beta$ -lactotensin (HIRL) berasal dari susu sapi, enterostatin (VPDPR) dan pecahan enterostatin (DPR) berasal dari makanan tinggi lemak, dan soystatin (VAWWMY) berasal dari kedelai. Kemudian dilakukan pengunduhan struktur kristal kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) yang digunakan sebagai reseptor uji pada proses

docking yang diunduh melalui website Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan kode PDB 3SN5. Selanjutnya dilakukan pemodelan senyawa uji dengan menggunakan server PEP-FOLD pada sekuensing senyawa uji. Kemudian dilakukan penghapusan molekul air, selanjutnya dipisahkan preparasi pada ligan alami dan protein menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019. Setelah dilakukan preparasi, kemudian dilakukan validasi metode docking reseptor uji yaitu kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dan dilakukan simulasi docking antara kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dengan senyawa peptida bioaktif yaitu lactostatin,  $\beta$ -lactotensin, enterostatin, pecahan enterostatin, dan soystatin. menggunakan server algoritma PatchDock (<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/>).

Selanjutnya dilakukan analisis interaksi hasil docking dan ditentukan berdasarkan nilai PatchDock score dan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019.

### 3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### Senyawa Peptida Bioaktif

Terdapat beberapa senyawa peptida bioaktif yang memiliki aktivitas terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) yang dapat berpotensi sebagai antikolesterol. Pada penelitian ini, senyawa uji yang digunakan yaitu peptida bioaktif lactostatin dengan sekuensing IIAEK yang berasal dari susu sapi,  $\beta$ -lactotensin dengan sekuensing HIRL yang berasal dari susu sapi, enterostatin dengan sekuensing VPDPR dan pecahan enterostatin dengan sekuensing DPR yang berasal dari makanan tinggi lemak, dan soystatin dengan sekuensing VAWWY yang berasal dari kedelai.

#### Makromolekul Reseptor

Dilakukan pengunduhan makromolekul reseptor struktur kristal makromolekul kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) yang membentuk kompleks dengan cholest-4-en-3-one melalui web Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB 3SN5 yang akan digunakan pada tahap selanjutnya yaitu preparasi makromolekul. Digunakan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) karena merupakan reseptor yang spesifik digunakan sebagai antikolesterol, sehingga diharapkan pada senyawa

uji peptida bioaktif dapat berikatan dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) sebagai antikolesterol.

#### Pemodelan Senyawa Peptida Bioaktif

Dilakukan identifikasi pada interaksi antara senyawa peptida bioaktif dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) secara in-silico. Model konformasi peptida bioaktif dapat dipilih berdasarkan nilai energi sOPEP (Optimized Potential for Efficient Structure Prediction) yang merupakan energi yang terintegrasi dalam server PEP-FOLD.

Tabel 1. Nilai energi sOPEP (Optimized Potential for Efficient Structure Prediction) senyawa peptida bioaktif

Susunan Asam Amino	Sekuensing Senyawa Peptida Bioaktif	Energi sOPEP
Lactostatin	IIAEK	-1.49
$\beta$ -lactotensin	HIRL	-14.86
Enterostatin	VPDPR	-0.91
Pecahan Enterostatin	DPR	-15.40
Soystatin	VAWWY	-7.91

Nilai energi sOPEP yang sudah terintegrasi pada server PEP-FOLD dapat menggambarkan konformasi pada struktur peptida bioaktif yang dimodelkan dengan mendekati keadaan aslinya, sehingga dapat diharapkan ketika berinteraksi dengan reseptor target mampu menghasilkan afinitas dan interaksi yang stabil. Berdasarkan hasil yang terdapat pada Tabel 1 didapatkan nilai sOPEP pada senyawa peptida bioaktif lactostatin yaitu -1.49, senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin yaitu -14.86, senyawa peptida bioaktif enterostatin yaitu -0.91, senyawa peptida pecahan enterostatin yaitu -15.40, dan senyawa peptida bioaktif soystatin yaitu -7.91. Dari hasil tersebut bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut dapat diprediksi akan berinteraksi dengan baik pada bagian sisi aktif reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1).

#### Preparasi Makromolekul

Makromolekul reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) harus dapat dilakukan preparasi terlebih dahulu dengan menghilangkan molekul air dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019. Dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu pada saat proses penambatan molekuler, karena pada makromolekul reseptor tersebut terdapat banyak mengandung molekul air. Tahapan preparasi makromolekul reseptor bertujuan untuk memastikan bahwa molekul senyawa peptida

bioaktif dapat menghasilkan afinitas yang paling baik pada bagian sisi aktif pengikatan makromolekul protein dan membentuk interaksi yang paling stabil.

### Identifikasi Sisi Pengikatan Makromolekul

Setelah dilakukan preparasi makromolekul, kemudian dilakukan identifikasi sisi pengikatan makromolekul dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019 sehingga pada sifat dan karakteristik dari area pengikat pada reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dapat diketahui secara detail. Ligan alami yang berperan pada reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) yaitu (8 Alpha, 9 Beta)-Cholest-4-En-3-One. Ligan alami dapat digunakan untuk memprediksi pada sisi aktif dari reseptor tersebut. Selain itu, molekul yang telah membentuk kompleks dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) dapat digunakan sebagai senyawa pembanding untuk dapat mengamati interaksi dan afinitasnya pada senyawa peptida bioaktif.

### Penambatan Molekuler Berbasis Protein-Peptida

Pada penambatan molekuler berbasis protein-peptida dengan menggunakan server PatchDock yang dapat dilakukan untuk mengamati afinitas yang paling baik dari senyawa peptida bioaktif tersebut, dan mengidentifikasi interaksi yang terlibat pada reseptor target kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Model dengan konformasi paling baik dari hasil penambatan molekuler dapat dipilih berdasarkan dari nilai PatchDock score, kemudian senyawa peptida bioaktif tersebut dapat dibandingkan dengan berdasarkan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score. Nilai PatchDock score adalah nilai komplementaris dengan bentuk geometris dari suatu system yang kompleks, sedangkan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score adalah nilai yang dapat mendefinisikan energi desolvasi atom sehingga nilai keduanya dapat berpengaruh terhadap afinitas dan interaksi dari suatu sistem.

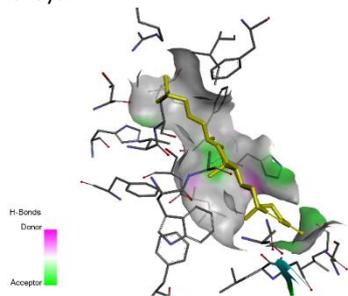
Tabel 2. Energi bebas ikatan hasil penambatan molekuler berbasis protein-peptida

Senyawa uji	PatchDock score	ACE score (kJ/mol)
Ligan alami	5854	-256.50
Lactostatin	7034	-121.99
$\beta$ -lactotensin	7896	-397.86
Enterostatin	7102	-178.02
Pecahan enterostatin	8258	155.92
Soystatin	8328	-460.02

Dari hasil yang terdapat pada Tabel 2 didapatkan hasil energi bebas ikatan hasil penambatan molekuler pada ligan alami dengan nilai ACE score yaitu -256.50 kJ/mol. Didapatkan hasil energi bebas ikatan hasil penambatan molekuler pada senyawa peptida bioaktif lactostatin yaitu -121.99 kJ/mol, senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin yaitu -397.86 kJ/mol, senyawa peptida bioaktif enterostatin yaitu -178.02 kJ/mol, senyawa peptida pecahan enterostatin yaitu 155.92 kJ/mol, dan senyawa peptida bioaktif soystatin yaitu -460.02 kJ/mol. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan sekuensing HIRL yang berasal dari susu sapi dan senyawa peptida bioaktif soystatin dengan sekuensing VAWWY yang berasal dari kedelai memiliki afinitas yang paling baik yaitu senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score adalah -397.86 kJ/mol dan senyawa peptida bioaktif soystatin dengan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score adalah -460.02 kJ/mol apabila dibandingkan dengan ligan alami dan peptida bioaktif lainnya. Hal tersebut berbeda dengan senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin dengan sekuensing DPR yang memiliki nilai Atomic Contact Energy (ACE) score positif adalah 155.92 kJ/mol. Hal tersebut dapat disebabkan karena pada senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin terdapat adanya interaksi yang tidak diinginkan (unfavorable bond) antara senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin terhadap target reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1).

### Analisis Hasil Penambatan Molekuler

Selanjutnya dilakukan analisis hasil penambatan molekuler terhadap visualisasi kompleks molekul peptida bioaktif dan makromolekul reseptor target dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019. Analisis hasil penambatan molekuler dilakukan untuk mengamati residu asam amino pada senyawa peptida bioaktif lactostatin,  $\beta$ -lactotensin, enterostatin, pecahan enterostatin, dan soystatin dengan cara menampilkan visualisasi dari kelima senyawa peptida bioaktif tersebut yang berikatan dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Interaksi yang didapatkan pada analisis hasil penambatan molekuler berupa ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik.



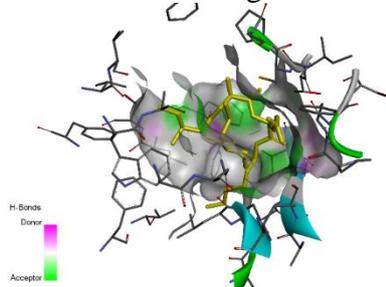
Gambar 1. Ikatan residu asam amino ligan alami dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

Berdasarkan hasil visualisasi antara ligan alami dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa ligan alami tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 3. Hasil interaksi antara ligan alami terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	LEU361	3.01498	Ikatan Hidrogen
2	LEU104	5.31534	Interaksi Hidrofobik
3	ALA285	4.42481	Interaksi Hidrofobik
4	LEU104	4.49671	Interaksi Hidrofobik
5	ILE114	4.69436	Interaksi Hidrofobik
6	VAL281	3.35306	Interaksi Hidrofobik
7	HIS101	5.23144	Interaksi Hidrofobik
8	HIS101	4.55150	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 3, interaksi yang terjadi antara ligan alami terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 8 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino LEU361 dan interaksi hidrofobik pada residu asam amino LEU104, ALA285, LEU104, ILE114, VAL281, HIS101, HIS101. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan ligan alami dan protein.



Gambar 2. Ikatan residu asam amino senyawa peptida bioaktif lactostatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

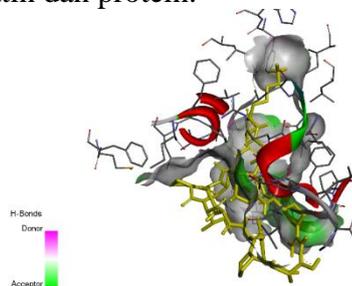
Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa peptida bioaktif lactostatin dengan

reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil interaksi antara senyawa lactostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	LEU361	2.37194	Ikatan Hidrogen
2	ASN362	3.30341	Ikatan Hidrogen
3	LEU361	5.08445	Interaksi Hidrofobik
4	CYS444	4.83086	Interaksi Hidrofobik
5	HIS101	4.92196	Interaksi Hidrofobik
6	TRP284	4.81884	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 4, interaksi yang terjadi antara senyawa peptida bioaktif lactostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 6 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino LEU361, ASN362 dan interaksi hidrofobik pada residu asam amino LEU361, CYS444, HIS101, TRP284. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan senyawa peptida bioaktif lactostatin dan protein.



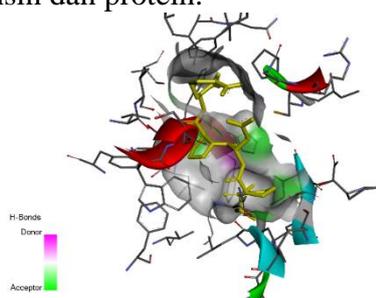
Gambar 3. Ikatan residu asam amino senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 5. Hasil interaksi antara senyawa  $\beta$ -lactotensin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	ASP118	2.86541	Ikatan Hidrogen, Interaksi Elektrostatik
2	ASP115	5.44595	Interaksi Elektrostatik
3	ASP385	4.60653	Interaksi Elektrostatik
4	ASP118	4.13567	Interaksi Elektrostatik
5	ASP115	3.03592	Ikatan Hidrogen
6	ASP118	2.78501	Ikatan Hidrogen
7	SER113	2.73879	Ikatan Hidrogen
8	TYR75	2.55822	Ikatan Hidrogen
8	ASP384	2.74914	Ikatan Hidrogen
10	SER113	2.37329	Ikatan Hidrogen
11	ASP115	3.16504	Ikatan Hidrogen
12	VAL220	3.11998	Ikatan Hidrogen
13	TYR41	2.75248	Ikatan Hidrogen
14	LYS99	3.31743	Interaksi Hidrofobik
15	ALA103	4.67928	Interaksi Hidrofobik
16	ALA103	5.43241	Interaksi Hidrofobik
17	TYR41	4.59180	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 5, interaksi yang terjadi antara senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 17 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino ASP118, ASP115, ASP118, SER113, TYR75, ASP384, SER113, ASP115, VAL220, TYR41, interaksi hidrofobik pada residu asam amino LYS99, ALA103, ALA103, TYR41, dan interaksi elektrostatik pada residu asam amino ASP118, ASP115, ASP385, ASP118. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dan protein.



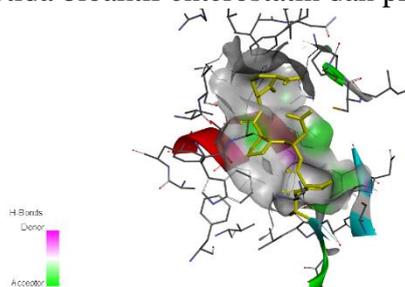
Gambar 4. Ikatan residu asam amino senyawa peptida bioaktif enterostatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa peptida bioaktif enterostatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 6. Hasil interaksi antara senyawa enterostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	LEU361	3.63396	Ikatan Hidrogen
2	PRO445	3.57335	Ikatan Hidrogen
3	LEU361	4.76912	Interaksi Hidrofobik
4	LEU104	5.10896	Interaksi Hidrofobik
5	VAL282	5.25704	Interaksi Hidrofobik
6	ALA285	4.17525	Interaksi Hidrofobik
7	TRP284	5.36434	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 6, interaksi yang terjadi antara senyawa peptida bioaktif enterostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 7 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino LEU361, PRO445 dan interaksi hidrofobik pada residu asam amino LEU361, LEU104, VAL282, ALA285, TRP284. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan senyawa peptida bioaktif enterostatin dan protein.



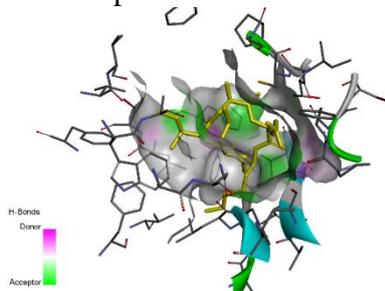
Gambar 5. Ikatan residu asam amino senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 7. Hasil interaksi antara senyawa pecahan enterostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	LEU361	3.17455	Ikatan Hidrogen
2	PHE129	3.94354	Interaksi Elektrostatik
3	VAL220	5.30890	Interaksi Hidrofobik
4	LEU361	4.82539	Interaksi Hidrofobik
5	LEU104	4.06549	Interaksi Hidrofobik
6	ILE125	4.86934	Interaksi Hidrofobik
7	PHE129	4.34813	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 7, interaksi yang terjadi antara senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 7 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino LEU361, interaksi hidrofobik pada residu asam amino VAL220, LEU361, LEU104, ILE125, PHE129, dan interaksi elektrostatis pada residu asam amino PHE129. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan senyawa peptida bioaktif pecahan enterostatin dan protein.



Gambar 6. Ikatan residu asam amino senyawa peptida bioaktif soystatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa peptida bioaktif soystatin dengan reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) diatas menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif tersebut memiliki ikatan dengan beberapa residu asam amino sebagai berikut:

Tabel 8. Hasil interaksi antara senyawa soystatin terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
1	LEU486	2.34318	Ikatan Hidrogen
2	THR442	3.38158	Ikatan Hidrogen
3	PHE129	3.73963	Interaksi Hidrofobik
4	HIS101	4.35333	Interaksi Hidrofobik
5	TRP284	5.04539	Interaksi Hidrofobik
6	TRP284	5.31933	Interaksi Hidrofobik
7	HIS101	4.27580	Interaksi Hidrofobik
8	VAL282	5.17844	Interaksi Hidrofobik
8	ALA285	4.96878	Interaksi Hidrofobik
10	ALA285	2.98014	Interaksi Hidrofobik
11	CYS444	4.43052	Interaksi Hidrofobik
12	LEU486	4.35347	Interaksi Hidrofobik
13	LYS98	4.72421	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler pada Tabel 8, interaksi yang terjadi antara senyawa peptida bioaktif soystatin terhadap

reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) menghasilkan 13 residu asam amino. Interaksi yang terjadi ini juga didukung oleh ikatan hidrogen pada residu asam amino LEU486, THR442 dan interaksi hidrofobik pada residu asam amino PHE129, HIS101, TRP284, TRP284, HIS101, VAL282, ALA285, ALA285, CYS444, LEU486, LYS98. Ikatan tersebut meningkatkan kekuatan ikatan serta menjaga stabilitas ikatan senyawa peptida bioaktif soystatin dan protein.

Berdasarkan analisis hasil penambatan molekuler terhadap visualisasi kompleks kelima senyawa peptida bioaktif dan makromolekul protein target reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1), senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dan senyawa peptida bioaktif soystatin memiliki afinitas yang paling baik karena memiliki ikatan residu asam amino yang paling banyak dibandingkan dengan senyawa peptida bioaktif lactostatin, enterostatin, dan pecahan enterostatin.

#### 4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian diperoleh bahwa senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan sekuensing HIRL yang berasal dari susu sapi dan peptida bioaktif soystatin dengan sekuensing VAWWMY yang berasal dari kedelai memiliki afinitas yang paling baik apabila dibandingkan dengan senyawa peptida bioaktif lainnya terhadap reseptor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1). Pada senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dengan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score -397.86 kJ/mol dan memiliki 17 residu asam amino. Pada senyawa peptida bioaktif soystatin dengan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score -460.02 kJ/mol dan memiliki 13 residu asam amino. Sedangkan pada ligan alami dengan nilai Atomic Contact Energy (ACE) score -256.50 kJ/mol dan memiliki 8 residu asam amino. Dengan demikian, senyawa peptida bioaktif  $\beta$ -lactotensin dan senyawa peptida bioaktif soystatin dapat berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat inhibitor kolesterol-7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) sebagai antikolesterol.

## ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ibu Apt. Anggi Arumsari, M.Si. dan Ibu Nety Kurniaty, S.Si., M.Sc. selaku dosen pembimbing yang sudah memberikan bimbingan dan saran, terimakasih kepada keluarga dan teman-teman yang sudah memberikan semangat, dukungan, dan doa yang diberikan kepada penulis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anies. (2015). *Kolesterol & Penyakit Jantung Koroner: Solusi Pencegahan dari Aspek Kesehatan Masyarakat*. Jogjakarta : Ar-Ruzz Media.
- Cabanos, C., Ekyo, A., Amari, Y., Kato, N., Kuroda, M., Nagaoka, S., Takaiwa, F., Utsumi, S., & Maruyama, N. (2013). High-level production of lactostatin, a hypocholesterolemic peptide, in transgenic rice using soybean A1aB1b as carrier. *Transgenic Research*. <https://doi.org/10.1007/s11248-012-9672-5>
- Fitranti, D. Y., & Marthandaru, D. (2016). Pengaruh susu kedelai dan jahe terhadap kadar kolesterol total pada wanita hiperkolesterolemia. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*. <https://doi.org/10.14710/jgi.4.2.89-95>
- Fu, Z. D., Cui, J. Y., & Klaassen, C. D. (2014). Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice. *Journal of Lipid Research*. <https://doi.org/10.1194/jlr.M053124>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Potret Kesehatan Indonesia dari RISKESDAS 2018. Sehat Negeriku*.
- Nagaoka, S. (2019). Structure–function properties of hypolipidemic peptides. In *Journal of Food Biochemistry*. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12539>
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). *Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (Aegle Marmelos (L.)Correa) dengan Metode DPPH*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 1-8.