MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i3.9662

IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF TANAMAN OBAT INDONESIA SEBAGAI INHIBITOR *XANTHINE OXIDASE* MELALUI PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING* DAN ADMET

Spatial Analysis of Stunting Incidence Based on Electronic Medical Records and Geospatial Data in Piyungan District, Bantul

Shalsa Fitria Zanti & Trisna Kumala Sari
Universitas Negeri Padang
trisna.kumala.s@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Mar 7, 2026	Apr 4, 2026	Apr 16, 2026	Apr 21, 2026

Abstract

Xanthine oxidase (XO) plays a role in the formation of uric acid and contributes to hyperuricemia, whereas the use of synthetic inhibitors such as allopurinol is known to have side effects, thus requiring alternatives from the bioactive compounds of medicinal plants. This study aims to evaluate the potential of Dillapiole, Piperine, Hydroxychavicol, Panduratin A, and Isolicoflavonol as XO inhibitors through an *in silico* approach using molecular docking, as well as Lipinski and ADMET analyses. The results showed that most ligands met the drug-likeness criteria, except for Panduratin A, which had one violation of LogP. All ligands showed negative binding affinity, with Isolicoflavonol having the best affinity (−9.5 kcal/mol), followed by Piperine and Panduratin A. ADMET predictions showed that most ligands had good absorption and were not mutagenic, although some ligands had the potential to interact with CYP450 enzymes. Overall, Isolicoflavonol showed the best potential as an XO inhibitor candidate based on binding affinity and ADMET profile. These findings affirm the

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

potential of medicinal plant bioactive compounds as alternative XO inhibitors, although further *in vitro* and *in vivo* testing is still needed for further validation.

Keywords: Xanthine Oxidase; Molecular Docking; ADMET; Hyperuricemia; Isolicoflavonol

Abstrak: *Xanthine oxidase* (XO) berperan dalam pembentukan asam urat dan berkontribusi terhadap hiperurisemia, sedangkan penggunaan inhibitor sintetik seperti allopurinol diketahui memiliki efek samping sehingga diperlukan alternatif dari senyawa bioaktif tanaman obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi Dillapiole, Piperine, Hydroxychavicol, Panduratin A, dan Isolicoflavonol sebagai inhibitor XO melalui pendekatan *in silico* menggunakan *molecular docking*, serta analisis Lipinski dan ADMET. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar ligan memenuhi kriteria *drug-likeness*, kecuali Panduratin A yang memiliki satu pelanggaran pada *LogP*. Seluruh ligan menunjukkan *binding affinity* negatif, dengan Isolicoflavonol memiliki afinitas terbaik (−9,5 kcal/mol), diikuti Piperine dan Panduratin A. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar ligan memiliki absorpsi yang baik dan tidak bersifat mutagenik, meskipun beberapa ligan berpotensi berinteraksi dengan enzim CYP450. Secara keseluruhan, Isolicoflavonol menunjukkan potensi terbaik sebagai kandidat inhibitor XO berdasarkan afinitas ikatan dan profil ADMET. Temuan ini menegaskan potensi senyawa bioaktif tanaman obat sebagai alternatif inhibitor XO, meskipun uji lanjutan *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan untuk validasi lebih lanjut.

Kata Kunci: *Xanthine Oxidase*; *Molecular Docking*; ADMET; Hiperurisemia; Isolicoflavonol

PENDAHULUAN

Xanthine oxidase (XO) berperan sebagai enzim penting yang bertanggung jawab atas degradasi purin, mengubah hipoksantin dan xantin menjadi asam urat, sekaligus menghasilkan spesies oksigen reaktif seperti H_2O_2, O_2^-, dan ROS (Osman et al., 2024). Produksi berlebih enzim ini menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai hiperurisemia, yang dapat memicu berbagai penyakit kronis dan akut, termasuk gout, gagal ginjal, sindrom lisis tumor, penyakit jantung koroner, hematospermia, hipertensi arteri, dan sindrom metabolik (Vijeesh et al., 2023).

Pengobatan hiperurisemia saat ini umumnya menggunakan inhibitor *Xanthine oxidase* seperti Allopurinol dan Febuxostat. Kedua obat tersebut bekerja dengan menghambat aktivitas enzim sehingga menurunkan produksi asam urat. Meskipun efektif, penggunaan jangka panjang dilaporkan memiliki beberapa keterbatasan, antara lain reaksi hipersensitivitas, gangguan fungsi hati, serta risiko efek samping kardiovaskular (Macdonald et al., 2005; Stamp & Dalbeth, 2018). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan alternatif inhibitor yang lebih aman dan efektif.

Senyawa bioaktif dari tanaman obat merupakan salah satu sumber potensial dalam pengembangan kandidat inhibitor *Xanthine oxidase*. Berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan senyawa fenolik telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang signifikan, termasuk sebagai inhibitor enzim yang berperan dalam metabolisme purin (Hariram et al., 2013). Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi memiliki potensi besar sebagai sumber senyawa bioaktif tersebut, namun pemanfaatannya sebagai inhibitor *Xanthine oxidase* masih belum dieksplorasi secara optimal, khususnya melalui pendekatan komputasi.

Pendekatan *in silico* melalui molecular docking merupakan metode yang efektif dalam proses penemuan obat modern. Metode ini memungkinkan prediksi interaksi antara ligan dan protein target serta estimasi afinitas ikatan secara cepat dan efisien. Selain itu, molecular docking dapat memberikan informasi mengenai pola interaksi molekuler, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi π–π pada sisi aktif enzim, sehingga dapat digunakan sebagai langkah awal dalam seleksi senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor (Deokate et al., 2025; Trott & Olson., 2009) sehingga metode ini sering digunakan dalam studi desain obat (Ferreira et al., 2015; Tao et al., 2019).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi senyawa bioaktif tanaman obat Indonesia sebagai inhibitor *Xanthine oxidase* melalui pendekatan molecular docking. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi awal dalam pengembangan kandidat obat antihiperurisemia berbasis bahan alam yang lebih aman dan efektif.

METODE

1. Alat dan Bahan

a. Alat

Alat yang digunakan untuk uji *in silico* ini adalah laptop dengan spesifikasi Windows 10. Program untuk preparasi protein, ligan, serta *docking molecular* adalah PyRx, Pymol, dan Discovery Molekular.

b. Bahan

Protein *Xanthine Oxidase* diunduh dari Protein Data Bank (http://www.rcsb.org/pdb/) dengan PDB ID: 3NRZ serta ligan yang digunakan adalah *Dillapiole (Piper Aduncum), Piperine (Piper Nigrum), Hydrxychaviol (Piper betle), Panduratin A (Boesenbergia rotunda), dan Isolicolflavonol (Leguminosa)* dapat di unduh pada link berikut : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.

2. Prosedur Penelitian

a. Preparasi protein

Struktur protein *Xanthine Oxidase* dalam format .pdb diperoleh dari Protein Data Bank (http://www.rcsb.org/pdb/), diproses terlebih dahulu di PyMol sebagai langkah pembersihan protein. Dimana pada langkah ini, molekul air (H_2O) yang terikat pada protein dihilangkankan melalui perintah "*remove water*" pada konsol atau tampilan grafis di *PyMol*. Penghapusan molekul non-esensial berguna untuk mencegah gangguan interaksi selama simulasi docking, sekaligus memastikan bahwa yang digunakan dalam analisis adalah rantai polipeptida utama.

Setelah proses pembersihan selesai, selanjutnya file protein yang telah bebas dari molekul non-esensial disimpan dalam bentuk format .pdb yang kemudian diimpor kedalam software PyRx, platform yang digunakan untuk simulasi molekular docking erbasi *AutoDock Vina*. Didalam PyRx, file protein disiapkan untuk dengan fitur "make makromolekul" yang bertujuan untuk memastikan bahwa protein telah disiapkan untuk melakukan pendockingan.

b. Preparasi ligan

Ligan yang dipilih berdasarkan literatur terkait inhibitor untuk *Xanthine Oxidase* dan ketersediaan struktur kimia, sebagai berikut:

Table 1. Ligan

No.	Ligan	Sumber Tanaman	Golongan Senyawa	PubChem CID
1	Dillapiole	Piper aduncum (sirih hutan)	Fenilpropanoid	10231
2	Piperine	Piper nigrum (lada hitam)	Alkaloid	638024
3	Hydroxychavicol	Piper betle (sirih)	Fenolik	70775
4	Panduratin A	Boesenbergia rotunda (temu kunci)	Chalcone / Flavonoid	6483648
5	Isolicoflavonol	Tanaman leguminosa	Flavonoid	129819646

Dimana ligan ini diperoleh melalui pencarian pada PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) dan diunduh dalam format .sdf. yang kemudian dimasukkan kedalam software PyRx, platform yang digunakan untuk proses *Molecular Docking* berbasis *AutoDock Vina*. Struktur senyawa diunggah melalui *fitur import* dan tekan load molekul, lalu konversi dengan format .pdbqt menggunakan *Open Babel* yang ada di PyRx. Dimana sebelum dikonversi, senyawa melalui minimasi energi terlebih dahulu menggunakan *Minimize Structure* untuk memperoleh konformasi molekul yang lebih stabil dan menyerupai kondisi biologis.

Proses minimalisasi juga secara otomatis menambahkan atom hidrogen polar dan mengatur geometri molekul untuk berada dalam keadaan energi terendah. Setelah semua struktur ligan disiapkan, masing-masing dile disimpan dalam format .pdbqt yang merupakan format standart menggunakan *AutoDock Vina*. Seluruh prosedur ini dilakukan untuk memastikan bahwa ligan telah berada dalam bentuk optimal untuk dianalisis interaksinya terhadap protein target menggunakan metoda *Molecular Docking.*

3. Molecular Docking

Struktur protein hasil preparasi dibuka melalui menu *File* > *Load Molecul*, lalu ditetapkan sebagai reseptor dengan menggunakan fitur *Make Macromolekular*. Fitur ini secara otomatis mengkonversi file protein yang awalnya berformat .pdb menjadi format .pdbtq, menambahkan atom hidrogen polar, dan juga menetapkan muatan parsial *Gasteiger*. Kemudian protein terkunci sebagai molekul target (*receptor*) dalam proses docking. Sementara itu, struktur ligan yang telah disiapkan dan diminimasi energinya diimpor melalui menu *Load Molekul* dengan format .Sdf atau .mol$_2$, lalu dikonversi ke format .pdbqt menggunakan *Open Babel* yang tersedia di dalam PyRx.

Setelah ligan dan protein dipersiapkan, langkah selanjutnya adalah menentukan *grid box* yang diatur pada tab *Vina Wizard*, dengan menyesuaikan koordinat pusat dan ukurannya (*center* dan *size*) berdasarkan lokasi situs aktif yang akan dianalisis. Setelah parameterr posisi dan ukuran *grid* ditetapkan, ligan yang ingin diuji ditambahkan dalam daftar *docking*, dan diproses melalui *molecular docking* dengan memilih tombol start pada bagian kanan bawah jendela PyRx.

AutoDock Vina kemudian akan menghitung afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor dengan menghasilkan nilai *binding affinity* (ΔG) dalam satuan kcal/mol. Hasil dari pendockingan ditampilkan dalam bentuk skor energi dan konformasi terbaik dari setiap ligan. Posisi dan orientasi ligan terhadap protein dapat divisualisasikan langsung melalui tampilan 3D di *PyRx* atau diekspor untuk analisis lanjutan menggunakan software visualisasi *PyMol* atau *Discovery Studio.* Hal ini bertujuan untuk menilai kekuatan dan spesifitas interaksi antara ligan *Dillapiole (Piper Aduncum), Piperine (Piper Nigrum), Hydrxychaviol (Piper Betle), Panduratin A (Boesenbergia Rotunda), dan Isolicolflavonol (Leguminosa)* dengan *Xanthine Oxidase* (PDB ID: 3NRZ)

4. Validasi Molecular Docking

Validasi hasil docking molekuler pada PyRx dilakukan untuk mengevaluasi kestabilan dan kekuatan interaksi antara ligan dan protein yang telah disimulasikan secara komputasional. Parameter utama yang dianalisis adalah energi bebas ikatan (ΔG) yang diperoleh dari *AutoDock Vina*. Nilai ΔG ditampilkan dalam satuan kilokalori per mol (kcal/mol) dan secara otomatis tercantum dalam tab hasil docking setelah proses simulasi selesai. Semakin negatif nilai ΔG, maka semakin besar afinitas ligan terhadap situs aktif protein, yang menandakan kompleks ligan-protein lebih stabil secara termodinamika.

5. Visualisasi Hasil Docking

Hasil docking yang telah diperoleh dari PyRx kemudian diekspor dan dianalisis menggunakan Discovery Studio Visualizer. Pada langkah ini, ligan dengan nilai afinitas terbaik divisualisasikan dalam kompleks bersama protein target untuk mengamati interaksi spesifik seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, serta orientasi ligan di dalam kantong aktif. Selain itu, posisi ligan dalam berbagai proses hasil docking dapat dibandingkan untuk mengevaluasi konsistensi dan kestabilannya terhadap situs pengikatan. Analisis ini memungkinkan identifikasi residu asam amino yang terlibat langsung dalam interaksi, sehingga mendukung interpretasi biologi molekuler dari potensi inhibitor *Xanthine Oxidase*.

HASIL

1. Lipinski

Aturan Lipinski digunakan untuk menilai apakah suatu senyawa berpotensi memiliki sifat fisikokimia yang mendukung sebagai inhibitor *Xanthine oxidase*, terutama dari aspek absorpsi dan permeabilitas (Lestari et al., 2022). Hasil evaluasi parameter Lipinski untuk masing-masing ligan disajikan pada Tabel 2, meliputi berat molekul (MW), jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA), donor ikatan hidrogen (HBD), nilai LogP, jumlah ikatan rotasi (RB), dan luas permukaan polar (PSA) sebagai berikut :

Table 2. Hasil Lipinski

No.	Nama Senyawa	MW (g/mol)	HBA	HBD	LogP	RB	PSA (Å²)
1	Dillapiole	222.24	4	0	3.01	5	36.92
2	Piperine	285.34	3	0	2.78	4	38.77
3	Hydroxychavicol	150.17	2	2	2.25	2	40.46
4	Panduratin A	406.52	3	1	5.23	10	46.53
5	Isolicoflavonol	354.31	5	3	3.47	1	90.90

Berdasarkan Tabel 2, seluruh ligan yang diuji memiliki berat molekul (MW) di bawah 500 g/mol, yaitu berkisar antara 150,17–406,52 g/mol. Nilai tersebut menunjukkan bahwa semua senyawa memenuhi salah satu kriteria utama aturan Lipinski. Senyawa dengan berat molekul terendah adalah Hydroxychavicol, sedangkan berat molekul tertinggi dimiliki oleh Panduratin A.

Jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) dari seluruh ligan berada pada rentang 2–5, sedangkan donor ikatan hidrogen (HBD) berada pada rentang 0–3. Seluruh nilai tersebut masih berada di bawah batas maksimum aturan Lipinski, yaitu HBA ≤10 dan HBD ≤5. Nilai HBA dan HBD tertinggi diperoleh pada Isolicoflavonol, masing-masing sebesar 5 dan 3.

Nilai LogP ligan berkisar antara 2,25–5,23. Empat senyawa, yaitu Dillapiole, Piperine, Hydroxychavicol, dan Isolicoflavonol memiliki nilai LogP di bawah 5. Sementara itu, Panduratin A memiliki nilai LogP sebesar 5,23 sehingga menunjukkan satu pelanggaran terhadap aturan Lipinski.

Jumlah ikatan rotasi (RB) pada seluruh ligan berada pada rentang 1–10. Nilai RB tertinggi dimiliki oleh Panduratin A, sedangkan nilai RB terendah dimiliki oleh Isolicoflavonol. Selain itu, nilai luas permukaan polar (PSA) seluruh ligan berada di bawah 140 Å², yaitu berkisar antara 36,92–90,90 Å². Nilai PSA terendah diperoleh pada Dillapiole, sedangkan nilai tertinggi diperoleh pada Isolicoflavonol.

Secara keseluruhan, empat ligan memenuhi seluruh parameter aturan Lipinski tanpa pelanggaran, sedangkan Panduratin A menunjukkan satu pelanggaran pada parameter LogP.

2. Hasil ADMET

Table 3. Hasil ADMET

No.	Ligan	GI Absorption	BBB Permeability	CYP450 Inhibitor	AMES Toxicity	Hepatotoksisitas
1	Dillapiole	Tinggi	Ya	CYP3A4	Tidak	Rendah
2	Piperine	Tinggi	Ya	CYP3A4, CYP2D6	Tidak	Berpotensi
3	Hydroxychavicol	Tinggi	Tidak	Tidak signifikan	Tidak	Rendah
4	Panduratin A	Sedang	Ya	CYP3A4	Tidak	Berpotensi
5	Isolicoflavonol	Tinggi	Tidak	Rendah	Tidak	Rendah

Tabel 3 menunjukkan hasil prediksi ADMET dari masing-masing ligan yang dianalisis menggunakan pendekatan in silico. Parameter yang diamati meliputi absorpsi,

distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat inhibitor Xanthine oxidase.

3. Hasil Molekular Docking

Molecular docking merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi bagaimana suatu ligan berikatan dengan sisi aktif protein target secara geometris dan energetik. Tujuan dari docking molekuler adalah untuk mencapai konformasi yang dioptimalkan bagi protein dan ligan, serta arah interaksi yang mendasar antara protein dan ligan, sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan (Dnyandev & Babasaheb, 2021).

Table 4. Hasil Docking Molecular

Nama ligan	Binding affinity	RMSD/IB	RMSD/UB
Dillapiole	-6,7	0	0
Piperine	-8,6	0	0
Hydroxychavicol	-6,3	0	0
Panduratin A	-8,1	0	0
Isolicoflavonol	-9,5	0	0

Hasil molecular docking antara ligan uji dan *Xanthine oxidase* disajikan pada Tabel 4. Seluruh ligan menunjukkan nilai *binding affinity* negatif, yang mengindikasikan bahwa seluruh senyawa mampu berikatan secara spontan dengan protein target. Semakin negatif nilai binding affinity, maka semakin tinggi afinitas dan kestabilan kompleks ligan–protein yang terbentuk (Nguyen et al., 2020).

Di antara seluruh ligan, Isolicoflavonol menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah, yaitu −9,5 kcal/mol. Nilai tersebut menunjukkan bahwa Isolicoflavonol memiliki afinitas tertinggi terhadap *Xanthine oxidase*. Selanjutnya, Piperine dan Panduratin A menunjukkan binding affinity masing-masing sebesar −8,6 dan −8,1 kcal/mol, yang juga termasuk kategori interaksi kuat.

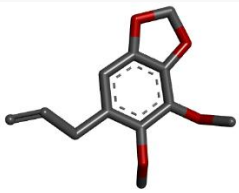
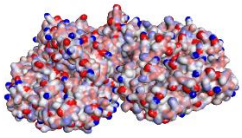
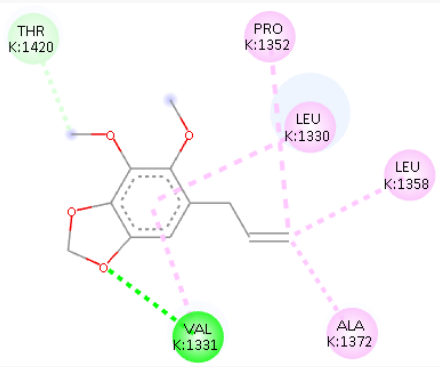
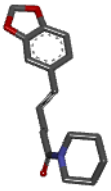
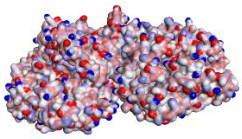
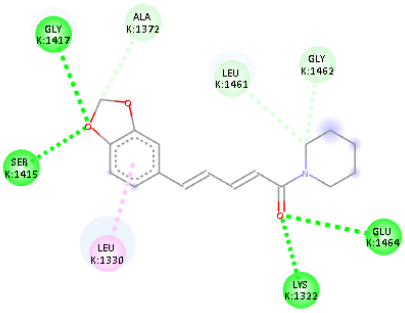
Sementara itu, Hydroxychavicol dan Dillapiole memiliki binding affinity masing-masing sebesar −6,3 dan −6,7 kcal/mol. Nilai tersebut masih menunjukkan kemampuan berikatan dengan protein target, meskipun afinitasnya lebih rendah dibanding ligan lainnya (Pantsar & Poso, 2018). Dengan demikian, urutan afinitas ligan terhadap *Xanthine oxidase* adalah Isolicoflavonol > Piperine > Panduratin A > Hydroxychavicol > Dillapiole.

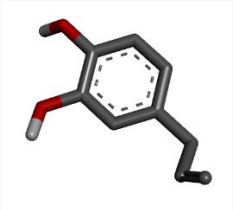
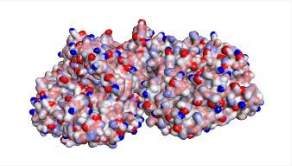
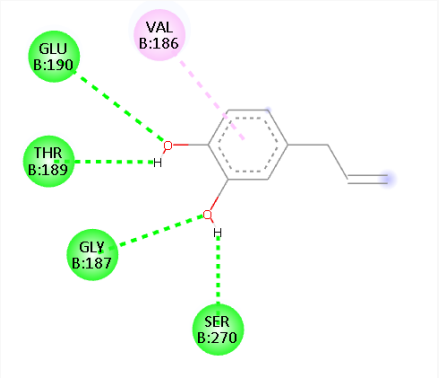
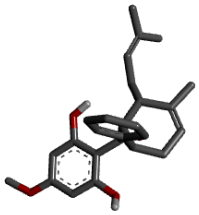
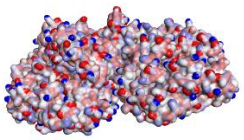
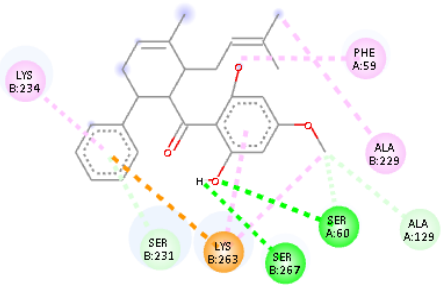
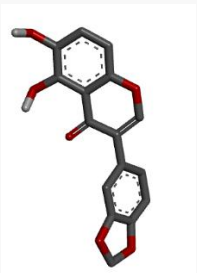
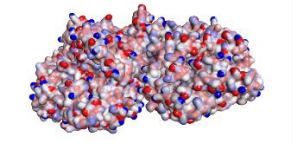
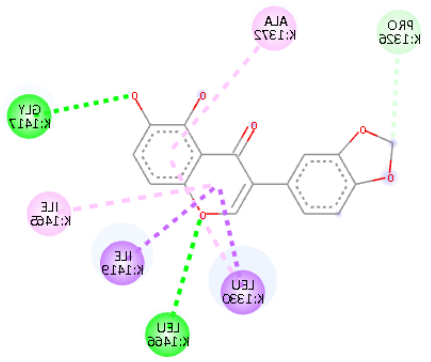
Nilai RMSD/IB dan RMSD/UB seluruh ligan sebesar 0. Hal ini menunjukkan bahwa pose docking yang dipilih merupakan pose referensi atau pose terbaik, sehingga tidak terdapat deviasi posisi atom terhadap pose tersebut. Pada *AutoDock Vina*, pose pertama memang selalu memiliki nilai RMSD sebesar 0 karena dibandingkan terhadap dirinya sendiri.

4. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi interaksi antara ligan dan *Xanthine oxidase* hasil molecular docking disajikan pada Tabel 5. Tabel tersebut menampilkan struktur masing-masing ligan, posisi ligan pada kantong aktif protein, serta residu asam amino yang berinteraksi. Analisis residu asam amino digunakan untuk mengetahui jenis dan lokasi interaksi yang terbentuk, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai kestabilan kompleks ligan–protein dan potensi ligan sebagai inhibitor *Xanthine oxidase*.

Table 5. Hasil Docking Molecular

No.	Ligan	Visualisasi Hasil Docking	Residu Asam Amino
1	 Dillapiole		
2	 Piperine		

No.	Ligan	Visualisasi Hasil Docking	Residu Asam Amino
3	 Hydroxychavicol		
4	 Panduratin A		
5	 Isolicoflavonol		

Tabel 5 menunjukkan visualisasi hasil docking dan residu asam amino yang berinteraksi dengan masing-masing ligan pada sisi aktif Xanthine oxidase. Setiap ligan membentuk jenis interaksi yang berbeda, baik berupa ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik dengan residu asam amino tertentu.

Dillapiole berinteraksi terutama melalui interaksi hidrofobik dengan beberapa residu aromatik pada kantong aktif. Jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk relatif sedikit sehingga afinitas ikatannya lebih rendah dibanding ligan lain. Hal ini sejalan dengan nilai binding affinity Dillapiole yang paling kecil di antara seluruh ligan.

Piperine menunjukkan interaksi yang lebih kuat karena mampu membentuk beberapa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik secara bersamaan. Gugus amida dan cincin aromatik

pada Piperine memungkinkan terbentuknya interaksi dengan residu polar maupun nonpolar pada sisi aktif protein, sehingga menghasilkan nilai binding affinity yang lebih rendah dibanding Dillapiole.

Hydroxychavicol membentuk beberapa ikatan hidrogen melalui gugus hidroksilnya. Interaksi tersebut terjadi dengan residu polar pada sisi aktif enzim, sehingga membantu menstabilkan kompleks ligan–protein. Namun, karena ukuran molekulnya relatif kecil dan jumlah interaksi hidrofobiknya terbatas, afinitas Hydroxychavicol masih lebih rendah dibanding Piperine dan Panduratin A.

Panduratin A memperlihatkan kombinasi interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen yang cukup banyak. Struktur aromatik dan rantai samping hidrofobiknya memungkinkan ligan masuk lebih dalam ke kantong aktif protein, sehingga meningkatkan kestabilan kompleks. Hal ini mendukung nilai binding affinity Panduratin A yang relatif tinggi.

Isolicoflavonol menunjukkan jumlah interaksi terbanyak dan paling kuat dibanding ligan lainnya. Kehadiran beberapa gugus hidroksil memungkinkan pembentukan banyak ikatan hidrogen, sementara cincin aromatiknya juga membentuk interaksi hidrofobik dengan residu di sekitar sisi aktif. Banyaknya interaksi tersebut menyebabkan Isolicoflavonol memiliki kompleks paling stabil dengan Xanthine oxidase, sesuai dengan nilai binding affinity paling rendah yang diperoleh.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, potensi senyawa bioaktif tanaman obat Indonesia sebagai inhibitor xanthine oxidase (XO) menunjukkan bahwa sebagian besar ligan memenuhi kriteria drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski, kecuali Panduratin A yang memiliki satu pelanggaran pada parameter LogP. Hal ini menunjukkan bahwa secara umum senyawa yang diuji memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung absorpsi dan permeabilitas yang baik dalam tubuh. Menurut (Lipinski et al., 2001)senyawa dengan berat molekul kurang dari 500 g/mol, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang terbatas, serta nilai LogP yang sesuai cenderung memiliki bioavailabilitas oral yang optimal. Meskipun Panduratin A memiliki nilai LogP sedikit di atas batas, pelanggaran tunggal tersebut masih dapat ditoleransi dan tidak secara langsung menghilangkan potensi biologisnya (Veber et al., 2002).

Prediksi ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar ligan memiliki absorpsi gastrointestinal yang baik dan tidak bersifat mutagenik. Namun, Piperine dan Panduratin A berpotensi berinteraksi dengan enzim CYP450 serta menunjukkan kecenderungan lipofilisitas tinggi. Sebaliknya, Hydroxychavicol dan Isolicoflavonol memiliki profil ADMET yang lebih stabil dan aman (Daina et al., 2017; Pires et al., 2015).

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa seluruh ligan memiliki nilai binding affinity negatif, yang mengindikasikan bahwa interaksi antara ligan dan protein target berlangsung secara spontan. Nilai energi bebas ikatan (ΔG) yang semakin negatif menunjukkan afinitas yang semakin tinggi dan kestabilan kompleks ligan–protein yang lebih baik (Pantsar & Poso, 2018). Isolicoflavonol menunjukkan nilai binding affinity paling rendah, yaitu −9,5 kcal/mol, sehingga memiliki afinitas tertinggi terhadap enzim XO. Nilai ini mengindikasikan bahwa Isolicoflavonol berpotensi kuat sebagai kandidat inhibitor, bahkan sebanding dengan beberapa inhibitor alami yang telah dilaporkan sebelumnya (Nguyen et al., 2020). Piperine dan Panduratin A juga menunjukkan afinitas yang cukup tinggi, sedangkan Hydroxychavicol dan Dillapiole memiliki afinitas yang lebih rendah, yang kemungkinan disebabkan oleh ukuran molekul yang lebih kecil serta keterbatasan gugus fungsional dalam membentuk interaksi dengan protein.

Analisis visualisasi interaksi ligan–protein menunjukkan bahwa stabilitas kompleks tidak hanya ditentukan oleh nilai energi ikatan, tetapi juga oleh jenis dan jumlah interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Isolicoflavonol menunjukkan jumlah interaksi paling banyak, terutama karena keberadaan gugus hidroksil yang memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada sisi aktif enzim, serta cincin aromatik yang mendukung interaksi hidrofobik. Kombinasi interaksi ini berperan penting dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan–protein (Kitchen et al., 2004). Piperine dan Panduratin A juga menunjukkan interaksi yang cukup kompleks, sedangkan Hydroxychavicol lebih dominan membentuk ikatan hidrogen dengan jumlah terbatas, dan Dillapiole menunjukkan interaksi paling sedikit, yang sejalan dengan nilai afinitasnya yang paling rendah.

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif tanaman obat Indonesia berpotensi sebagai inhibitor xanthine oxidase. Di antara ligan yang diuji, Isolicoflavonol memiliki performa terbaik berdasarkan kombinasi afinitas ikatan, interaksi

molekuler, serta hasil ADMET, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antihiperurisemia.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, seluruh senyawa bioaktif yang diuji menunjukkan kemampuan berikatan dengan Xanthine oxidase yang ditandai dengan nilai binding affinity negatif. Sebagian besar ligan juga memenuhi kriteria *drug-likeness* berdasarkan aturan Lipinski, sehingga memiliki potensi sebagai kandidat inhibitor dengan sifat fisikokimia yang mendukung.

Analisis ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki absorpsi yang baik dan tidak bersifat mutagenik, meskipun beberapa ligan menunjukkan potensi interaksi metabolik yang perlu diperhatikan. Secara keseluruhan, Isolicoflavonol menunjukkan performa terbaik berdasarkan kombinasi afinitas ikatan, interaksi molekuler, serta profil farmakokinetik, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor Xanthine oxidase alami.

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa Isolicoflavonol memiliki afinitas ikatan tertinggi dibandingkan ligan lainnya, diikuti oleh Piperine dan Panduratin A. Sementara itu, Hydroxychavicol dan Dillapiole menunjukkan afinitas yang lebih rendah.

Namun demikian, hasil penelitian ini masih bersifat prediktif sehingga diperlukan studi lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya sebagai agen antihiperurisemia.

DAFTAR PUSTAKA

Becker, M. A., Schumacher, H. R., Jr., Wortmann, R. L., MacDonald, P. A., Eustace, D., Palo, W. A., Streit, J., & Joseph-Ridge, N. (2005). Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England Journal of Medicine, 353*(23), 2450–2461. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports, 7*, Article 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Deokate, A. S., Sonawane, S. D., & Bais, S. K. (2025). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications, 10*(6), 916–928. https://ijprajournal.com/issue_dcp/Molecular%20Docking%20A%20Powerful%20Approach%20for%20Structure%20%20Based%20Drug%20Discovery.pdf

Ferreira, L. G., Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules, 20*(7), 13384–13421. https://doi.org/10.3390/molecules200713384

Khemnar, M., Galave, V. B., Kulkarni, V. C., Menkudale, A. C., & Otari, K. V. (2021). A review on molecular docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry, 22*(3), 60–68. https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery, 3*(11), 935–949. https://doi.org/10.1038/nrd1549

Lestari, A. R., Batubara, I., Wahyudi, S. T., Ilmiawati, A., & Achmadi, S. S. (2022). Bioactive compounds in garlic (*Allium sativum*) and black garlic as antigout agents, using computer simulation. *Life, 12*(8), 1131. https://doi.org/10.3390/life12081131

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews, 46*(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

Nguyen, N. T., Nguyen, T. H., Pham, T. N. H., Huy, N. T., Bay, M. V., Pham, M. Q., Nam, P. C., Vu, V. V., & Ngo, S. T. (2020). AutoDock Vina adopts more accurate binding poses but AutoDock4 forms better binding affinity. *Journal of Chemical Information and Modeling, 60*(1), 204–211. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00778

Nile, S. H., & Park, S. W. (2014). Edible berries: Bioactive components and their effect on human health. *Nutrition, 30*(2), 134–144. https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.04.007

Osman, W., Shantier, S., Mohamed, N., Abdalla, S., Mohamed, M., Umar, Y., Sherif, A. E., Elamin, K. M., & Ashour, A. (2024). Prediction of ADMET, molecular docking, DFT, and QSPR of potential phytoconstituents from *Ambrosia maritima* L. targeting xanthine oxidase. *Pharmacia, 71*, 1–10. https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e127845

Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules, 23*(8), 1899. https://doi.org/10.3390/molecules23081899

Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry, 58*(9), 4066–4072. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104

Stamp, L. K., & Dalbeth, N. (2019). Prevention and treatment of gout. *Nature Reviews Rheumatology, 15*(2), 68–70. https://doi.org/10.1038/s41584-018-0149-7

Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Li, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: A review. *International Journal of Food Science & Technology, 55*(1), 33–45. https://doi.org/10.1111/ijfs.14325

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry, 31*(2), 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334

Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates.

Journal of Medicinal Chemistry, 45(12), 2615–2623. https://doi.org/10.1021/jm020017n

Vijeesh, V., Vysakh, A., Jisha, N., & Latha, M. S. (2023). An in silico molecular docking and ADME analysis of naturally derived biomolecules against xanthine oxidase: A novel lead for antihyperuricemia treatment. *Biointerface Research in Applied Chemistry, 13*(4), Article 327. https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2022/09/BRIAC134.327.pdf