

PENAPISAN VIRTUAL SENYAWA AKTIF SIRIH MERAH (*PIPER CROCATUM*) SEBAGAI INHIBITOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Riyan Alifbi Putera Irsa^{1*}, Djarot Sasongko Hami Seno¹, Mega Safithri¹, Rini Kurniasih¹

¹Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB University, Bogor, Indonesia

*Korespondensi: safithri@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Lisinopril merupakan obat inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* yang menjadi pilihan utama dalam pengobatan hipertensi, namun obat ini memiliki efek samping. Sirih merah sudah digunakan dalam pengobatan herbal dan diharapkan berpotensi menghambat aktivitas ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan ligan (senyawa aktif) yang berpotensi menghambat ACE secara *in silico* dengan metode penapisan *virtual*. Enzim ACE memiliki sisi pengikatan *Metal binding* yang mengikat di logam *zinc*, interaksi tersebut melibatkan asam amino HIS383, HIS387, dan GLU411. Situs aktif dari enzim ACE terletak pada asam amino GLU384. Ion *zinc* merupakan komponen penting dari ACE karena terikat pada situs aktif. Terdapat 7 ligan yang berinteraksi dengan asam amino penting sesuai ligan alami dan bernilai (bebas Gibbs dan K_i) lebih negatif dari ligan alaminya. Terdapat 1 ligan yang menjadi terbaik diantara 7 ligan yaitu, 3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol.

Kata kunci: Hipertensi, *Angiotensin Converting Enzyme*, Sirih Merah

ABSTRACT

Lisinopril is an *Angiotensin Converting Enzyme* inhibitor drug that is the main choice in the treatment of hypertension, but this drug has side effects. Red betel has been used in herbal medicine and is expected to potentially inhibit the activity of ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). This study aims to determine the ligand (active compound) that has the potential to inhibit ACE *in silico* using the virtual screening method. The ACE enzyme has a metal binding site that binds to zinc metal, the interaction involves the amino acids HIS383, HIS387, and GLU411. The active site of the ACE enzyme is located on the amino acid GLU384. The zinc ion is an important component of ACE because it is bound to the active site. There are 7 ligands that interact with important amino acids according to natural ligands and the value (the Gibbs free energy and K_i) is more negative than their natural ligands. There is 1 ligand that is the best among the 7 ligands, namely, 3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol.

Keywords: Hypertension, *Angiotensin Converting Enzyme*, Red betel

PENDAHULUAN

Hipertensi atau disebut juga sebagai tekanan darah tinggi merupakan penyakit dengan tekanan darah arteri yang tidak normal (tinggi). Tekanan darah dinyatakan dalam rasio sistolik (tekanan saat jantung berkontraksi) dan diastolik (tekanan saat jantung berelaksasi) [1]. Hipertensi adalah awal mula dari penyakit jantung kronis, stroke, gagal jantung, penyakit pembuluh darah perifer, gangguan ginjal, dan gangguan penglihatan [2].

Sebanyak ± 1 miliar manusia (usia 30-79 tahun) di dunia menderita hipertensi, dua pertiganya tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Hampir 46% orang dewasa tidak menyadari bahwa mereka menderita hipertensi, dan 42% di antaranya dirawat dan didiagnosis [3]. Hasil penelitian [4] menunjukkan bahwa prevalensi penderita hipertensi di atas 18 tahun di Indonesia adalah 34,11%. Resiko terkena hipertensi meningkat seiring dengan peningkatan umur. Pola ini terjadi pada tahun 2013 dan 2018. Hipertensi disebabkan oleh *angiotensin converting enzyme* yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Hal ini dapat meningkatkan tekanan darah.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) berperan menjadi pengatur (kontrol) utama pada tekanan darah melalui aksinya di *System Renin Angiotensin System* (SRAS) dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II meningkatkan tekanan darah dengan cara melepaskan hormone ADH dan aldosteron berlebih sehingga terjadi hipertensi. Inhibisi ACE merupakan target utama pencegahan hipertensi karena mekanisme ACE dalam mengontrol aktivitas SRAS. Enzim pengubah angiotensin akan menonaktifkan bradikinin, suatu vasodilator yang menyebabkan relaksasi darah setelah kontraksi [5]. Terdapat obat komersil yang dapat mengobati hipertensi melalui penghambatan pada aktivitas ACE yaitu Lisinopril, suatu *inhibitor Angiotensin Converting Enzyme*.

Obat sintetik ACEi memiliki efek samping yang umum terjadi apabila sering dikonsumsi, yaitu batuk kering. Batuk kering, salah satu gejala atau efek samping pada penggunaan (ACEi) 5% sampai 30%. [6]. ACE inhibitor menghambat pemecahan bradikinin, mengakibatkan vasodilatasi dan batuk yang dipicu oleh bradykinin [7]. Pengobatan secara

herbal perlu dilakukan karena berpotensi lebih aman dan mudah untuk dikonsumsi.

Senyawa ekstrak daun *Ficus glomerata* (asam galat, *quercetin*, rutin, *catechin*, dan flavanon) meningkatkan pembentukan peptida o-phthalaldehid dengan kemampuan anti ACE [5]. Ekstrak belimbing wuluh memiliki senyawa aktif *phytol* (*Averrhoa bilimbi* L.) meningkatkan efek antihipertensi kaptopril dengan menghambat ACE [8]. Daun sirih merah (asam galat) yang berperan sebagai antioksidan [9]. Berdasarkan penelitian sebelumnya, daun sirih merah mengandung senyawa asam galat, *phytol* dan *quercetin*, sehingga daun sirih merah berpotensi sebagai anti hipertensi.

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* terkait potensi ligan sirih merah sebagai bahan alternatif untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit telah banyak dilakukan. Selain itu, penelitian secara *in silico* terkait potensi senyawa aktif tanaman sebagai anti hipertensi belum dilakukan. Sehingga, penelitian terkait potensi senyawa aktif sirih merah sebagai alternatif pengobatan hipertensi masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan menentukan ligan (senyawa aktif) daun sirih merah yang berpotensi dalam menghambat *angiotensin converting enzyme* dengan metode penapisan *virtual*. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi gambaran terkait senyawa aktif dari sirih merah yang memiliki potensi dalam mengobati hipertensi.

METODE PENELITIAN

Bahan: Struktur 3D reseptor yaitu enzim *Angiotensin Converting Enzyme* dari manusia yang diperoleh dari basis data RCSB dengan kode 1O86, struktur 3D ligan uji, dan ligan alami sebagai kontrol yang diperoleh dari PubChem.

Alat: Perangkat keras komputer dengan spesifikasi prosesor Intel Core i5-9300H CPU @2.40GHz yang dilengkapi dengan 16 GB RAM Windows 10 64 bit, Yasara Structure, Discovery Studio, dan PyMol.

Metode

Preparasi Reseptor dan Ligan

Reseptor diunduh struktur 3D-nya di RCSB Protein Data Bank pada laman www.rcsb.org/pdb/ dengan kode PDB 1086. Struktur 3D reseptor dipreparasi dengan cara dihilangkan molekul air dan residu yang tidak berperan penting pada struktur, lalu pemisahan ligan alami dari reseptor di Yasara Structure. Reseptor ditambahkan ion hidrogen. Struktur 3D ligan uji dan ligan pembanding diunduh di

laman <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. [10].

Validasi *Grid Box*

Grid box disesuaikan ukuran dan letaknya dengan sisi aktif reseptor. Hasil validasi dipilih berdasarkan *bind energy* [kcal/mol] tertinggi dari range ukuran *grid box* 1 Å hingga 5 Å dengan interval 0.5 Å. Validasi metode (*grid box*) dapat diterima apabila nilai RMSD yang didapat < 2.0 Å. Simulasi docking pertama dilakukan untuk validasi *grid box* yang dilakukan dengan cara redocking ligan alami. Running *docking* dapat diproses dengan membuka file *dock_runlocal.mcr* dan proses docking dilakukan sebanyak 999 kali. Hasil docking dapat dibaca di file *X.log* [10].

Penapisan *Virtual*

Grid box terbaik dengan *binding energy* terbesar (positif) dan RMSD < 2.0 Å hasil validasi digunakan untuk penapisan *virtual*. Running docking dapat diproses dengan membuka file *dock_runscreening.mcr* dan proses *docking* dilakukan sebanyak 999 kali. Hasil dapat dibaca di file *X.log* [10].

Visualisasi/Analisis Interaksi Ligan-Reseptor

Analisis/ Visualisasi terkait jenis interaksi antara ligan-reseptor seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik secara dua dimensi menggunakan *Discovery studio* 2017. Analisis/visualisasi interaksi molekul secara tiga dimensi menggunakan pada *PyMol* [12].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi *grid box* menggunakan program Yasara Structure dengan menambatkan kembali ligan alami ke reseptornya. Validasi ini berfungsi mendapatkan ukuran *grid box* yang dapat melingkupi sisi aktif dari enzim *angiotensin converting enzyme*. Hasil validasi diperoleh ukuran 2.0 Å dengan nilai RMSD dan *binding energy* sebesar 0.7183 Å dan 6.516 kcal/mol.

RMSD (*Root Mean Squared Deviation*) menunjukkan penyimpangan pose ligan antara struktur kristalografi dengan struktur hasil re-

docking. Fleksibilitas ligan dapat mempengaruhi ketepatan posisi kompleks yang terbentuk [13]. Nilai RMSD yang mendekati nol menunjukkan kesesuaian pose ligan hasil penambatan ulang yang mirip dengan konformasi kristalografi. Ukuran *grid box* dapat digunakan pada proses penapisan *virtual* yang memiliki nilai RMSD ≤ 2 Å [14].

Penapisan *virtual* menjadi proses yang efektif dalam desain obat karena pendekatan ini membutuhkan lebih sedikit waktu dan lebih murah. Prinsip dari penapisan *virtual* adalah memprediksi pose ikatan dan energi bebas (ΔG) dari banyak ligan dengan menggunakan penambatan molekul sekaligus dalam satu kali *running*. Penapisan *virtual* lebih efektif dari penambatan molekul, pada penambatan molekul *docking* dilakukan satu ligan di tiap prosesnya, sedangkan penapisan *docking* banyak ligan dalam satu waktu [15]. Berdasarkan hasil penelitian, lisinopril (ligan alami) memiliki energi bebas Gibbs sebesar -7.385 kkal/mol. Terdapat 37 ligan uji dari 83 lolos ini. Ligan uji tersebut memiliki nilai energi bebas Gibbs mendekati ligan alami yaitu berkisar antara -9.958 hingga -6.392 kkal/mol (Tabel 1).

Prinsip dari penapisan *virtual* adalah memprediksi pose ikatan dan energi bebas (ΔG) dari banyak ligan dengan menggunakan penambatan molekul sekaligus dalam satu kali *running*, sehingga penelitian dapat berjalan efektif dan cepat [15]. Nilai energi bebas Gibbs menggambarkan kemampuan suatu ligan uji untuk membentuk ikatan yang stabil dengan enzim atau reseptor. Energi bebas Gibbs menjadi salah satu parameter termodinamika yang dapat menentukan terjadinya reaksi kimia berdasarkan perubahan entalpi (ΔH) dan entropi (ΔS) pada tekanan dan temperatur tertentu [16]. Semakin negatif nilai ΔG , maka membentuk konformasi yang stabil dan reaksi kimia yang terjadi semakin spontan, sehingga afinitas ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor semakin stabil dan kuat [17].

Tabel 1. Hasil Penapisan *Virtual*

No	Nama Ligan	Energi pengikatan (Kkal/mol)	Sumber
1	3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17- [(2S)-5-[2-(3,4- dimethoxyphenyl)ethylamino]-2- hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14- pentamethyl- 2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17- dodecahydro-1H - cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol	-9,958	[18]
2	Columbin	-9,907	[19]
3	Lankacidins	-9,536	[18]
4	Methyl 6-Hydroxyangolensate	-9,367	[18]
5	5-amino-2-[[6-(3-carbamoyl-4- cyanophenoxy)-2-[3- (diaminomethylideneamino) phenoxy]-5- nitropyrimidin-4-yl] amino]-5- oxopentanoicacid	-9,323	[18]
6	Sofalcone	-8,857	[18]
7	1,2,3,4,5,6,7-heptazacloicosane	-8,843	[18]
8	Oprea1_127864 -5- [Bis (44-dimethyl-26- dioxocyclohexyl) methyl]-2- methoxybenzylacetate	-8,817	[18]
9	Methyl 2-[14-acetyloxy-6-(furan-3-yl)- 1,5,15,15-tetramethyl-8,17-dioxo-7- oxatetracyclo [11.3.1.02,11.05,10] heptadeca-10,13-dien-16-yl] acetate	-8,747	[18]
10	Bolusanthin	-8,615	[20]
11	Urapidil	-8,524	[18]
12	Flemiphipillinin-A	-8,446	[20]
13	Isocaviunin-7-O-gentiobioside	-8,394	[20]
14	Quercetin	-8,180	[21]
15	alpha-D-Galactopyranoside	-8,098	[18]
16	N-(3,3-diphenylpropyl)-2-(4- hydroxyphenyl)-2-phenylacetamide	-7,921	[19]
17	2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribonolactone	-7,784	[18]
18	6-Amino-2-(3-aminopropylamino)-9- (cyclohexylmethyl)-234567-hexahydro- 1H-purin-8-one	-7,773	[19]
19	6-Amino-4-[3-(benzyloxy) phenyl]-3-tert- butyl-24-dihydropyrano[23-c] pyrazole-5- carbonitrile	-7,773	[19]

20	N'1, N'9-Bis (2-methyl benzoyl) nonanedihydrazide	-7,698	[18]
21	Euphorbiasteroid	-7,678	[21]
22	Schisandrin B	-7,522	[19]
23	Caryophyllene	-7,470	[18]
24	[4-[(3,4,5-triethoxybenzoyl) oxymethyl] phenyl] methyl 3,4,5-triethoxybenzoate	-7,441	[18]
25	Lisinopril (Ligan alami)	-7,385	[22]
26	Methyl-3-(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-3-(4-(octyloxy)phenyl) propanoate	-7,385	[18]
27	1,1'-(6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-3,3'-biphenyldiyl) di(1-propanone)	-7,360	[19]
28	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethoxy-7-methoxy-1- naphthol	-7,303	[26]
29	Alpha Humulene	-7,230	[23]
30	Aurone	-7,195	[21]
31	Copaene	-7,070	[21]
32	Beta-selinene	-6,988	[24]
33	4-metoksi indol	-6,632	[26]
34	Beta-bisabolene	-6,443	[23]
35	N-Hexadecanoylsphinganine	-6,420	[18]
36	Z-11-Tetradecen-1-ol-trifluoroacetate	-6,392	[25]

Enzim ACE memiliki 2 jenis sisi pengikatan yang penting, yaitu *metal binding* dan *active site*. Berdasarkan dari [23], *Metal binding* mengikat di logam seng (*zinc*), interaksi tersebut melibatkan asam amino HIS³⁸³, HIS³⁸⁷, dan GLU⁴¹¹. Situs aktif dari enzim ACE terletak pada asam amino GLU³⁸⁴. Ion Zinc merupakan komponen penting dari ACE karena terikat pada situs aktif. Terdapat 7 ligan yang berinteraksi dengan asam amino penting sesuai ligan alami dan bernilai (bebas Gibbs dan Ki) lebih negatif (Tabel 2).

Ikatan hidrogen atau elektrostatik telah banyak digunakan dalam menentukan kekuatan ikatan antara ligan dan reseptor. [27] menyatakan bahwa ligan yang memiliki lebih banyak ikatan hidrogen secara hipotesis semakin mudah dan kuat suatu ligan dalam berikatan dengan sisi aktif reseptor. Ligan uji yang ada di Tabel 2 memiliki rentang 1,85 Å – 5,95 Å. [28]

menyatakan bahwa jarak ikatan hidrogen yang lebih dari 1,85 Å bersifat lemah, sehingga dapat diputus dan diubah menjadi ikatan lain. Selain ikatan hidrogen, terdapat ikatan hidrofobik yang dianggap penting karena perannya dalam menstabilkan interaksi antara ligan dan reseptor. Hal ini disebabkan oleh protein yang melipat, sehingga sebagian besar residu non-polar akan terkubur dalam interior protein dan terlindungi. Kejadian tersebut akan mempertahankan struktur protein. Ikatan ini cenderung menghindari lingkungan air dan bergerombol di bagian dalam struktur globular protein [29].

Energi ikatan berfungsi dalam menunjukkan kekuatan interaksi ligan dan reseptor berupa energi bebas Gibbs (ΔG). Energi bebas Gibbs digunakan untuk mendeskripsikan energi dari interaksi antara ligan dan reseptor. Semakin kecil nilai energi bebas Gibbs, maka proses pengikatan terjadi secara spontan atau dapat dikatakan semakin mudah untuk terjadi

sehingga ikatan atau reaksi antara ligan dan reseptor membentuk konformasi semakin stabil dan kuat. K_i menunjukkan kemampuan suatu ligan dalam menginhibisi aktivitas dari reseptor. Nilai K_i berbanding lurus dengan energi bebas Gibbs [30]. Hal tersebut menyatakan bahwa semakin negatif nilai energi bebas Gibbs, semakin kecil nilai K_i . Nilai K_i yang semakin

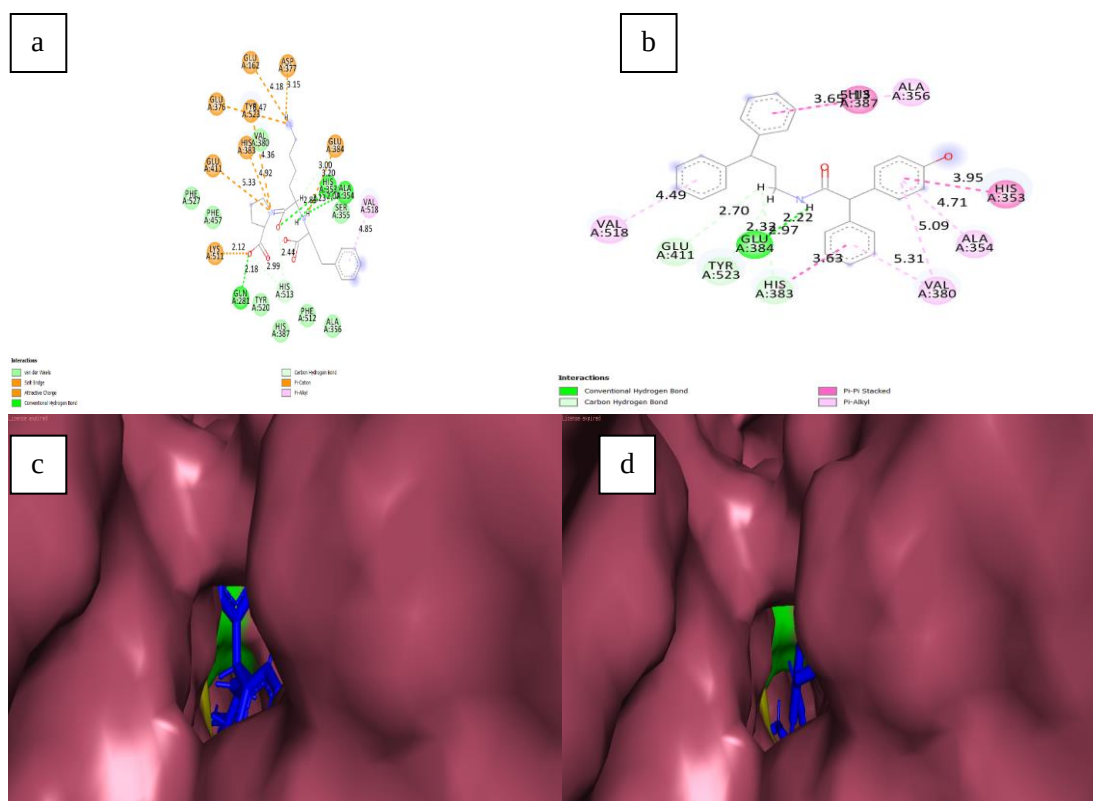
kecil menyatakan bahwa semakin sedikit jumlah obat yang dibutuhkan untuk menghambat aktivitas enzim dan semakin kuat pengikatan ligan terhadap protein [31]. Nilai K_i dihitung dengan rumus $\Delta G = RT \ln K_i$ (ΔG = energi bebas Gibbs (kal/mol), $R = 1,986 \times 10^{-3}$ kcal/mol.K, $T = 298.15$ K) [32].

Tabel 2. Energi bebas Gibbs, K_i , dan keterlibatan residu pada interaksi reseptor-ligan

Ligan	Energi bebas Gibbs (kal/mol)	K_i (μ M)	Interaksi Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Lisinopril (Ligan alami)	-7385	$3,808 \times 10^{-6}$	GLU162, SER355, GLN369, VAL380, GLU384, GLU411, ASP415, PHE457, LYS511, HIS513, TYR520, TYR523, PHE527	GLN281 (2,66 Å) HIS353 (2,18 Å) ALA354 (2,21 Å) HIS383 (2,67 Å dan 3,00 Å) HIS387 (2,27 Å)
3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol	-9958	$4,928 \times 10^{-8}$	LEU161, GLU162, THR166, ASN277, TRP279, GLN281, THR282, ALA354, SER355, GLU376, ASP377, VAL379, VAL380, HIS383, GLU384, HIS387, PHE391, GLU411, ASP415, LYS454, PHE457, LYS511, PHE512, HIS513, VAL518, TYR520, SER526, PHE527, GLN530	HIS353 (2,62 Å) ALA356 (2,09 Å dan 2,86 Å) TYR523 (2,45 Å)
Sofalcone	-8857	$3,166 \times 10^{-7}$	GLU162, SER355, GLN369, VAL380, GLU384, GLU411, ASP415, PHE457, LYS511, HIS513, TYR520, TYR523, PHE527	GLN281 (2,66 Å) HIS353 (2,18 Å) ALA354 (2,21 Å) HIS383 (2,67 Å dan 3,00 Å) HIS387 (2,27 Å)

Flemiphipillinin-A	-8446	$6,341 \times 10^{-7}$	GLU162, SER355, GLN369, VAL380, GLU384, GLU411, ASP415, PHE457, LYS511, HIS513, TYR520, TYR523, PHE527	GLN281 (2,66 Å) HIS353 (2,18 Å) ALA354 (2,21 Å) HIS383 (2,67 Å dan 3,00 Å) HIS387 (2,27 Å)
N-(3,3-diphenylpropyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylacetamide	-7921	$1,540 \times 10^{-6}$	GLU162, THR166, TRP279, THR282, SER355, ASP377, VAL380, GLU384, HIS387, GLU411, PHE457, LYS511, PHE512, HIS513, SER516, VAL518, TYR520, TYR523	ASN277 (5,95 Å) GLN281 (5,66 Å) HIS353 (3,26 Å) ALA354 (3,61 Å) GLU376 (5,63 Å) HIS383 (4,39 Å) ARG522 (5,92 Å)
6-Amino-2-(3-aminopropylamino)-9-(cyclohexylmethyl)-234567-hexahydro-1H-purin-8-one	-7773	$1,977 \times 10^{-6}$	GLU162, THR166, ASN277, HIS353, ALA354, SER355, GLN369, THR371, THR372, ASN374, GLU376, VAL380, HIS383, HIS387, GLU411, TYR523, PHE527	CYS370 (3,01 Å) ASP377 (3,02 Å) GLU384 (2,91 Å)
6-Amino-4-[3-(benzyloxy)phenyl]-3-tert-butyl-24-dihydropyrano[23-c]pyrazole-5-carbonitrile	-7773	$1,977 \times 10^{-6}$	LEU161, GLU162, THR166, ASN277, TRP279, GLN281, THR282, ALA354, SER355, GLU376, ASP377, VAL379, VAL380, HIS383, GLU384, HIS387, PHE391, GLU411, ASP415, LYS454, PHE457, LYS511, PHE512, HIS513, VAL518, TYR520, SER526, PHE527, GLN530	HIS353 (2,62 Å) ALA356 (2,09 Å dan 2,86 Å) TYR523 (2,45 Å)
[4-[(3,4,5-triethoxybenzoyl)oxy methyl]phenyl]methyl 3,4,5-triethoxybenzoate	-7441	$3,465 \times 10^{-6}$	GLU162, SER355, GLN369, VAL380, GLU384, GLU411, ASP415, PHE457, LYS511, HIS513, TYR520, TYR523, PHE527	GLN281 (2,66 Å) HIS353 (2,18 Å) ALA354 (2,21 Å) HIS383 (2,67 Å dan 3,00 Å) HIS387 (2,27 Å)

2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethoxy-7-methoxy-1-naphthol	-7303	$4,374 \times 10^{-6}$	GLU162, THR166, TRP279, THR282, SER355, ASP377, VAL380, GLU384, HIS387, GLU411, PHE457, LYS511, PHE512, HIS513, SER516, VAL518, TYR520, TYR523	ASN277 (5,95 Å) GLN281 (5,66 Å) HIS353 (3,26 Å) ALA354 (3,61 Å) GLU376 (5,63 Å) HIS383 (4,39 Å) ARG522 (5,92 Å)



Gambar 1. Visualisasi interaksi antara lisinopril dan reseptor (a), interaksi ligan alami dan reseptor secara 2D (b), interaksi 3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol dan reseptor secara 2D (c), interaksi lisinopril dan reseptor secara 3D (d), interaksi 3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol dan reseptor secara 3D.

SIMPULAN

Terdapat 8 ligan uji terbaik, ligan tersebut: 3S,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]-2-hydroxypentan-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol; flemiphilippinin-A; N-(3,3-diphenylpropyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylacetamide; 6-Amino-2-(3-

hydroxypentan-2-yl)-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol; aminopropylamino)-9-(cyclohexylmethyl)-234567-hexahydro-1H-purin-8-one; 6-Amino-4-[3-(benzyloxy)phenyl]-3-tert-butyl-24-

dihydropyrano[23-c] pyrazole-5-carbonitrile; dan [4-[(3,4,5-triethoxybenzoyl) oxymethyl] phenyl] methyl 3,4,5-triethoxybenzoate. Tujuh ligan memiliki nilai energi bebas Gibbs negatif dan K_i lebih kecil dibandingkan ligan komersial

(lisinopril), serta berikatan dengan asam amino penting (*metal binding site* dan *active site*) yang sama, berpotensi sebagai inhibitor yang lebih baik dari lisinopril.

nanoenkapsulasi berbasis ekstrak sirih merah. *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 7(1): 69-83.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Oparil, S., Czarina A.M., George B.L., et al. 2009. Hypertension, *Nat Rev Dis Primers*. 4: 2-48
- [2] Singh S., Ravi S., Prakash S. G. 2017. Prevalence and associated risk factors of hypertension: a cross-sectional study in urban Varanasi. *Int J Hypertens*. 2-10
- [3] [WHO] World Health Organizations, Hypertension. 2021. *Hypertension* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- [4] Kementerian Kesehatan RI. 2019. *Laporan Riskesdas 2018*. Badan Litbangkes: Kemenkes.
- [5] Wulandani, B. R. D., Sutriswati, R. E., Marsono, Y., Utami, T. 2017. Aktivitas antioksidan dan angiotensin-i converting enzyme inhibitor oleh yogurt dengan ekstrak daun *Ficus glomerata* Roxb. *Agritech*. 37(3): 246-255.
- [6] Halim, M. C., Retnosari, A., Sudibyo, S. 2015. Risiko penggunaan ACEi terhadap kejadian batuk kering pada pasien hipertensi di RSUD cengkareng dan RSUD tarakan DKI Jakarta. *Kefarmasian Indonesia*. 5(2): 113-122.
- [7] Herman, L. L., Padala S. A., Ahmed I., Bashir K. 2021. *Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- [8] Hidayati, D. N., Yance, A., Siti, N. 2015. Peningkatan efek antihipertensi kaptopril oleh ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) pada tikus hipertensi yang diinduksi *monosodium glutamate*. *Publikasi Ilmiah*. 33-40.
- [9] Safithri, M., Indriani, S., Septiyani, D. 2020. Aktivitas antioksidan dan total fenolik minuman fungsional (lisinopril), serta berikatan dengan asam amino penting (*metal binding site* dan *active site*) yang sama, berpotensi sebagai inhibitor yang lebih baik dari lisinopril.
- [10] Land, H., Humble, M. S. 2017. YASARA: a tool to obtain structural guidance in biocatalytic investigations. *Protein Engineering*. 1(3): 43-67.
- [11] Ochieng, P. J., Sumaryada, T., Okun, D. 2017. Molecular docking and pharmacokinetic of herbal derivatives as maltase-glucoamylase inhibitor. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 10(9): 392-398.
- [12] Pratama, R., Ambarsari, L., Sumaryada, T. I. 2016. Molecular interaction analysis of cox-2 against curcuminoid and xanthoxol ligand as anti breast cancer using molecular docking. *Current Biochemistry*. 2(3): 139-149.
- [13] Noviardi, H., Fachrurrazie. Potensi senyawa bullatalisin sebagai inhibitor protein leukotrien a4 hidrolase pada kanker kolon secara *in silico*. *Fitofarmaka*. 5(2): 65-73.
- [14] Santoyo, A. H., Barajas, A. Y. T., Altuzar V. 2013. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. *In Tech*. 64-81.
- [15] Nugraha, G., Istyastono, E. P. 2020. Pembuatan protokol penapisan *virtual* berbasis stuktur (pvbs) untuk identifikasi ligan inhibitor reseptor *platelet-activating factor* (PAF-r) sebagai target terapeutik asma menggunakan YASARA. *Riset Kimia*. 11(1): 35-42.
- [16] Marques, G. O. J., Costa, L. A., Pereira, C. 2019. Gibbs free energy (ΔG) analysis for the Na-O-H (sodium-oxygen-hydrogen) thermochemical water splitting cycle. *International Journal of Hydrogen Energy*. 44: 14536-14549.
- [17] Syahputra, G., Ambarsari, L., Sumaryada, T. 2014. Simulasi docking kurkumin enol,

- bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12- lipoksigenase. *Biofisika*. 10(1): 55-67.
- [18] Safithri, M., Kurniawati., Syarifudin. 2016. Formula of *Piper crocatum*, *Cinnamomum burmanii*, and *Zingiber officinale* extracts as a functional beverage for diabetics. *International Food Research Journal*. 23(3): 1123- 1130.
- [19] Wedaswari, I. AI. 2018. Aktivitas antioksidan ekstrak etanol dan fraksi daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan metode rancimat dan identifikasidengan LC-MS [skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- [20] Reni, S. 2017. Ekstrak dan fraksi daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) sebagai antioksidan dengan metode 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil [skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- [21] Parfati, N., Windono, T. 2016. Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Kajian pustaka aspek botani, kandungan kimia, dan aktivitas farmakologi. *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 1(2): 106-115.
- [22] Netesh, R., Schwager, L. U. S., Sturrock, D. E., Acharya, K. R. 2003. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 421: 551.
- [23] Kanifah U, Lufi M, Susilo B. 2015. Karakterisasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan metode ekstraksi non-thermal berbantuan ultrasonik (kajian perbandingan jenis pelarut dan lama ekstraksi). *Bioproses Komoditas Tropis*. 3(1): 73-79.
- [24] Safithri, M., Fahma, F. 2008. Potency of *Piper crocatum* decoction as an antihyperglycemia in rat strain Sprague dawley. *HAYATI Journal of Biosciences*. 15(1): 45-48.
- [25] Prayitno, S. A., Kusnad, J., Murtini, E. S. 2016. Antioxidant activity of red betel leaves extract (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) by difference concentration of solvents. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 7(5): 1836-1843.
- [26] Ramadani, F. 2018. Aktivitas antioksidan, total tanin ekstrak dan fraksi daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan identifikasi dengan LC-MS [skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- [27] Rollando, R. Pendekatan struktur aktivitas dan penambatan molekul senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl) acetate hasil isolasi fungi endofit genus *fusarium* sp pada enzim β -ketoasil-ACP KasA sintase dan enzim asam mikolat siklopropana sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 3(2): 45-51.
- [28] Patil, R., Das, S., Stanley, A., Yadav, L., Sudhakar, A., Varma, A. K. 2010. Optimized hydrophobic interaction and hydrogens bonding at the target-ligand interface leads the pathways of drug-designing. *PLOS One*. 5(8): 1-10.
- [29] Arfi, A. S., Lestari, R. D., Damayanti, D. S. 2020. Studi in silico senyawa aktif rimpang kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap penghambatan *acetylcholinesterase*, microtubulin (beta tubulin), dan aktivasi calcium channel sebagai terapi antelmintik. *JKK*. 8(2): 36-47.
- [30] Erna, M., Emriadi, A. A., Arief, S. 2016. Sifat termodinamika dan karakterisasi inhbisi korosi nano-partikel kitosan pada permukaan baja lunak dalam media air gambut. *Alchemy*. 12(1): 27-35.
- [31] Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., Dewantisari, D. 2019. Simulasi dinamika molekular reseptor estrogen alfa dengan andrografolid sebagai anti kanker payudara. *IJPST*. 6(2): 65-76.
- [32] Nidianti, E., Utomo, E. P., Himawan, T. 2014. Studi interaksi molekul komponen minyak nilam dengan reseptor olfaktori sebagai repellent nyamuk *culex* sp secara in silico dan in vitro. *Kimia Student Journal*. 1(2): 227-233.