

# Studi *In Silico* Senyawa Alkaloid dari Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

## *In Silico* Study of Alkaloid Compounds from Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) as Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors

Tanaya Jati Dharma Dewi\*, Salma Shafira Ariqoh, Abdul Wafi

Program Studi Farmasi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Jawa Timur, Indonesia

\*E-mail: [tanayajatidd@gmail.com](mailto:tanayajatidd@gmail.com)

### ABSTRAK

Hipertensi yang juga disebut sebagai penyakit tekanan darah tinggi merupakan peristiwa dimana terjadi peningkatan darah di dalam pembuluh darah arteri. Daun sirsak atau (*Annona muricata* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang dipercaya memiliki potensi sebagai antihipertensi dengan terkandungnya senyawa alkaloid di dalamnya. Salah satu protein target dalam tubuh yang berhubungan dengan penyakit hipertensi adalah *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi aktivitas sebagai inhibitor ACE, prediksi fisikokimia, dan prediksi toksisitas dari senyawa alkaloid dari daun sirsak (*Annona muricata* L) secara *in silico*. Prediksi fisikokimia dilakukan dengan menggunakan aplikasi SwissADME dengan parameter hukum lima Lipinski. Senyawa alkaloid diketahui memenuhi parameter. Prediksi toksisitas dilakukan dengan menggunakan software *Protox II online tool* dan *pkCSM online tool* yang mengacu pada LD50 dan klasifikasi kelas toksisitas digolongkan menurut GHS, ames toxicity dan hepatotoxicity. Terdapat dua belas senyawa yang termasuk ke dalam kelas 4 (berbahaya bila tertelan yaitu  $300 < LD50 \leq 2000$  mg/kg) dan 3 senyawa yang tergolong pada kelas 5 (kemungkinan berbahaya jika tertelan yaitu  $2000 < LD50 \leq 5000$  mg/kg). Prediksi dari aktivitas senyawa dilakukan secara komputasional dengan metode *molecular docking*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa golongan alkaloid, retuculin and anomurine yaitu menghasilkan nilai *rerank score* menunjukkan prediksi aktivitas yang baik serta bekerja pada mekanisme yang sama sebagai inhibitor ACE. Retuculin dan anomurine bisa direkomendasikan agar diteliti lebih lanjut sebagai kandidat obat antihipertensi.

Kata Kunci: antihipertensi, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), *Annona muricata*, *in silico*

### ABSTRACT

*Hypertension, also known as high blood pressure, is an event with an increase in blood in the arteries. Soursop leaves, or (Annona muricata L.) is a plant believed to have antihypertensive potential due to its alkaloid compounds. One of the target proteins in the body that is associated with hypertension is Angiotensin Converting Enzyme (ACE). This research aimed to determine activity predictions as ACE inhibitors, physicochemical predictions, and toxicity predictions of alkaloid compounds from soursop leaves (Annona muricata L) in silico. Physicochemical predictions were made using the SwissADME application with Lipinski's rule of five parameters. Alkaloid compounds are known to meet the parameters. Toxicity prediction was carried out using the Protox II online tool and pkCSM online tool software, which refers to the LD50 and classification of toxicity classes according to GHS, ames toxicity, and hepatotoxicity. Twelve compounds are included in class 4 (dangerous if swallowed, namely  $300 < LD50 \leq 2000$  mg/kg), and three compounds are classified as class 5 (possibly dangerous if swallowed, namely  $2000 < LD50 \leq 5000$  mg/kg). Prediction of compound activity is carried out computationally using the molecular docking method. The research results show that two alkaloid compounds, retuculin, and anomurine, which produced rerank score values, showed good activity predictions and worked on the exact mechanism as ACE inhibitors. Retuculin and anomurine can be recommended for further investigation as antihypertensive drug candidates.*

Keywords: antihypertensi, *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), *Annona muricata*, *in silico*

Submitted: June 12<sup>th</sup> 2023 | 1<sup>st</sup> Revision: 25<sup>th</sup> December 2023 | Accepted: June 24<sup>th</sup> 2023 | Published: June 30<sup>th</sup> 2023

### Pendahuluan

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai penyakit pada sistem peredaran darah yang dilihat dengan terjadinya

peningkatan pada tekanan darah sistolik (TDS) maupun tekanan darah diastolik (TDD) dengan batas  $\geq 140/90$  mmHg, tekanan darah normal seseorang dengan nilai 120/80 mmHg. Hipertensi yang banyak diderita pada masyarakat adalah hipertensi primer

yaitu 90% dari semua penderita hipertensi, sedangkan 10% sisanya merupakan hipertensi sekunder. Hipertensi primer biasanya disebabkan oleh faktor keturunan atau genetik dan lingkungan atau bisa dikarenakan adanya interaksi antara keduanya. Hipertensi sekunder bisa terjadi akibat dari adanya penyakit lain seperti adanya gangguan yang terjadi pada ginjal dan sistem endokrin. Selain itu, hipertensi sekunder juga dapat dipicu karena adanya efek dari penggunaan beberapa obat-obatan, hipertensi karena kehamilan, konsumsi alkohol, dan juga penggunaan kokain [1].

Penggunaan daun sirsak sebagai terapi antihipertensi memang telah banyak diketahui oleh masyarakat, namun penelitian lanjutan tentang khasiat tersebut masih jarang dilakukan. Studi etnofarmakologi yang dilakukan pada masyarakat di Desa Onepute, Kecamatan Petasia Barat, Kabupaten Morowali Utara menunjukkan bahwa daun sirsak telah sering dipakai sebagai obat tradisional yang dipercaya memiliki fungsi sebagai penurun tekanan darah [2]. Penelitian tentang efektifitas pada pemberian daun sirsak terhadap pasien hipertensi di wilayah Puskesmas Balibo, Kecamatan Kindang, Kabupaten Bulukumba menunjukkan bahwa dengan pemberian daun sirsak memiliki pengaruh terhadap pasien hipertensi dengan menurunkan tekanan darah mereka [3].

Kemampuan suatu tanaman obat sebagai antihipertensi dapat dideteksi menggunakan studi *in silico* melalui *molecular docking*. Studi *in silico* bisa dipergunakan untuk memperkirakan sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik, dan toksisitas dari suatu senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman. *Molecular docking* adalah salah satu prosedur yang bisa berfungsi untuk memperkirakan hubungan dan afinitas antara salah satu ligan dengan suatu makromolekul (protein) dengan cara memposisikan pada tempat tertentu [4], pada struktur protein target (*structure based*) dengan bantuan komputasi [5]. Kegunaan *molecular docking* yaitu untuk mengetahui interaksi antara ligan atau senyawa dengan molekul target yang terdiri dari reseptor, protein, dan enzim [6]. *Docking* ligan dan protein bertujuan untuk memahami dan memprediksi kemungkinan adanya ikatan molekul, afinitas dari suatu ikatan, dan interaksi obat dengan asam amino pada reseptor [7]. Bagian dari proses yang dilewati dalam metode *in silico* salah satunya adalah prediksi sifat fisikokimia menurut Hukum lima Lipinski. Analisis sifat fisikokimia merupakan identifikasi yang pas untuk bahan yang akan dijadikan obat dalam bentuk oral. Saat ini, analisis sifat fisikokimia biasanya digunakan untuk mengkaji komponen suatu senyawa sebelum disintesis menjadi calon obat baru [8]. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis adanya aktivitas senyawa aktif alkaloid pada daun sirsak sebagai antihipertensi menggunakan metode secara *in silico* dengan prosedur *molecular docking*. Pada penelitian ini dilakukan penambatan pada protein target *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Peneliti menggunakan metode *in silico* (komputasi) dikarenakan metode *in silico* mempunyai beberapa kelebihan, yaitu efisiensi biaya, efisiensi waktu, serta metode *in silico* dapat dijadikan sebagai tahap awal untuk memprediksi mekanisme kerja dari senyawa dalam memunculkan efek farmakologis. Penelitian ini juga bertujuan untuk mendapatkan data terkait sifat fisikokimia yang berkaitan dengan kemampuan senyawa untuk terabsorpsi serta memprediksi toksisitasnya.

## Bahan dan Metode

### Perangkat yang digunakan

Pada penelitian ini menggunakan laptop dengan spesifikasi: processor AMD® A8-7410 APU with AMD Radeon R5 Graphics 2.20 GHz, RAM 4 GB serta perangkat lunak sistem operasi Windows 10 Home, Chem Bio Draw Ultra Versi 12, Chem Bio 3D Ultra Versi 12, Molegro Virtual Docker 6.0 (Molegro ApS), pkCSM Online Tool, ProTox-II online tool, SwissADME Online Tool.

### Prediksi Sifat Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia senyawa dan toksisitas dimulai dengan menggambar struktur molekul 2D menggunakan perangkat lunak *Chem Bio Draw Ultra* Versi 12 dan struktur 3D dengan cara menyalin hasil struktur molekul senyawa 2D pada perangkat lunak *Chem Bio 3D Ultra* Versi 12. Prediksi sifat fisikokimia menggunakan *SwissADME online Tool*. Hukum lima Lipinski merupakan suatu acuan parameter dari sifat fisikokimia suatu senyawa yang terdiri dari logaritma koefisien partisi (Log P), berat molekul (BM), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA).

### Prediksi Toksisitas

Prediksi parameter toksisitas LD50 pada senyawa menggunakan *ProTox-II online tool*. Selanjutnya memprediksi nilai parameter toksisitas LD50 pada senyawa menggunakan *ProTox-II online tool*. Prediksi toksisitas senyawa alkaloid pada daun tanaman sirsak dan senyawa obat pembanding dengan parameter LD50 dengan aplikasi *ProTox II Online Tools* yang didapat secara bebas melalui situs [https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/).

### Preparasi Ligan

Preparasi ligan terdapat senyawa alkaloid serta senyawa obat pembanding, yaitu captopril, dilakukan dengan pembuatan struktur 2D, 3D, dan juga kode SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) memakai software *ChemDraw Ultra* 15 dan *ChemDraw 3D Pro* 15. Setelah terbentuk struktur 2D dan 3D lalu akan dilakukan minimalisasi energi untuk mencari konformasi senyawa paling stabil.

### Preparasi Reseptor dan Validasi Docking

Protein reseptor diperoleh dengan cara mengunduh pada situs <https://www.rcsb.org> dengan menggunakan kode yang telah ditentukan sebelumnya dalam format pdb. Selanjutnya protein reseptor dipreparasi menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* 6.0. Protein reseptor diperoleh dengan cara mengunduh pada situs <https://www.rcsb.org> dengan menggunakan kode yang telah ditentukan sebelumnya dalam format pdb. Selanjutnya protein reseptor dipreparasi menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* 6.0. Validasi reseptor melalui *docking* ulang *native ligand* dengan reseptor target. Parameter validasi yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), sehingga reseptor yang memiliki nilai  $RMSD \leq 2\text{Å}$  dinyatakan valid dan dapat dilakukan proses *docking* senyawa uji. Validasi "*docking*" dilakukan pengaturan kembali pada "*docking wizard*".

### Molecular Docking

Tahapan *docking* dimulai setelah pengaturan pada perangkat lunak telah serta jarak ikatannya. Tahapan *docking*

dilakukan sebanyak 3 kali untuk melihat presisi dari pengujian yang dilakukan. selesai. Analisis data dari hasil dilakukan sebanyak 3 kali untuk melihat presisi dari pengujian tersebut. Ligan dan reseptor yang telah disiapkan selanjutnya divalidasi menggunakan perangkat lunak *Molegro virtual docker* 6.0. Selanjutnya dilakukan *molecular docking* sebagai prediksi aktivitas antara reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan kodem PDB: 2YDM.

## Hasil dan Pembahasan

### Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia

Berdasarkan hasil pada **Tabel 2** diketahui bahwa hasil prediksi dari sifat fisikokimia senyawa alkaloid dari daun tanaman sirsak serta senyawa obat pembanding sudah memenuhi syarat dari hukum lima Lipinski sesuai hasil analisis pada situs web SwissADME. Oleh karena itu senyawa tersebut dapat terabsorpsi dengan baik dan dapat diberikan melalui rute peroral.

Prediksi sifat fisikokimia memberikan informasi mengenai kemampuan senyawa dapat terabsorpsi sehingga dapat diberikan dalam rute peroral. Parameter yang berperan adalah Log P. Nilai log P berkaitan dengan lipofilisitas dan hidrofobisitas suatu molekul. Ketika nilai Log P dari suatu molekul semakin besar, maka dapat diartikan bahwa molekul tersebut semakin hidrofobik. Jika sifat hidrofobik suatu molekul terlalu tinggi maka tingkat toksisitasnya juga akan tinggi, karena akan tertahan lebih lama pada lipid bilayer atau dasar struktur membran sel dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh. Sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik karena molekul tersebut tidak dapat melewati membran lipid bilayer [9].

Selanjutnya donor ikatan hidrogen yang dinyatakan dalam jumlah gugus O-H dan N-H dan akseptor ikatan hidrogen yang dinyatakan dalam jumlah atom O dan N. Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen memengaruhi aktivitas biologis suatu senyawa. Hal tersebut dikarenakan ikatan hidrogen dapat memengaruhi perubahan pada sifat fisikokimia senyawa, seperti kelarutan dalam air, titik didih, dan titik lebur [10]. Selain itu, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen pada ligan dapat menentukan fleksibilitas dan kemampuan adaptasi ligan untuk berikatan dengan protein atau enzim target [11]. Parameter nilai dari *Hydrogen Bond Donors* (HBD) adalah  $\leq 5$ , dan nilai *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA)  $\leq 10$ . Pada program SwissADME senyawa yang memenuhi Hukum Lima Lipinski ditunjukkan dengan tampilan hasil "Yes; 0 violation" pada parameter Lipinski [12].

### Hasil Prediksi Toksisitas

Tujuan dari dilakukannya prediksi toksisitas ini adalah untuk mengetahui toksisitas serta resiko-resiko yang dapat muncul dari senyawa dan bisa memberikan dampak pada manusia. Berdasarkan **Tabel 2**, diketahui bahwa terdapat dua belas senyawa yang termasuk ke dalam kelas 4 dan tiga senyawa tergolong pada kelas 5. Senyawa yang tergolong pada kelas 4 yaitu senyawa anomurine, reticuline, anonaine, anomuricine, (S)-Norcorydine, (R)-anonaine, (R)-4'-O-methylcoclaurine, (R)-O,O-dimethylcoclaurine, DMDP (2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine), DMJ (Deoxymannojirimycin), Swainsonine, dan bisoprolol.

Sedangkan senyawa yang tergolong pada kelas 5 yaitu senyawa coreximine, casuarina, dan captopril. Berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) kelas toksisitas yang didasarkan pada nilai LD50 dikelompokkan menjadi 6 kelas. Pada kelas 1-3 memiliki toksisitas yang tinggi, sehingga cukup berbahaya. Sedangkan kelas 4 sampai 6 memiliki toksisitas yang rendah, sehingga sedikit berbahaya. Berdasarkan **Tabel 2** hasil prediksi toksisitas, dapat disimpulkan bahwa senyawa alkaloid pada daun tanaman sirsak mempunyai toksisitas yang rendah sehingga sedikit berbahaya. Semakin kecil nilai LD50 maka semakin toksik senyawa tersebut dan sebaliknya, semakin besar nilai LD50 maka semakin rendah toksisitasnya [13]

**Tabel 1.** Hasil prediksi sifat fisikokimia

Senyawa	BM (g/mol)	Log P	HBD	HBA	Lipinski
Coreximine	327.37	2.40	2	5	Yes
Anomurine	343.42	3.08	1	5	Yes
Reticuline	329.39	2.60	2	5	Yes
Anonaine	265.31	2.88	1	3	Yes
Anomuricine	329.39	2.65	2	5	Yes
(S)-Norcorydine	327.37	2.61	2	5	Yes
(R)-anonaine	265.31	2.88	1	3	Yes
(R)-4'-O-methylcoclaurine	299.36	2.74	2	4	Yes
(R)-O,O-dimethylcoclaurine	313.39	3.08	1	4	Yes
Casuarine	205.21	-2.18	5	6	Yes
DMDP (2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine)	163.17	-1.72	5	5	Yes
DMJ (Deoxymannojirimycin)	163.17	-1.73	5	5	Yes
Swainsonine	173.21	-1.71	3	4	Yes
Captopril	217.29	0.62	1	3	Yes

Parameter berikutnya adalah *Ames Toxicity* atau uji mutagenik yang merupakan suatu uji guna menilai potensi mutagenik yang dimiliki oleh suatu senyawa melalui bakteri. Jika hasil uji bernilai positif menyatakan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik maka dapat bertanggung jawab menjadi agen karsinogen [14]. Pada **Tabel 2** dapat diketahui bahwa terdapat 2 senyawa yang bersifat mutagenik, yaitu anonaine dan coreximine.

Parameter ketiga yaitu uji *hepatotoxicity* yang merupakan uji yang dipakai untuk mengetahui apakah senyawa yang diuji toksik atau tidak terhadap hepar. Berdasarkan **Tabel 2** diatas, terdapat 4 senyawa yang toksik terhadap hepar yaitu anomurine, anonaine, anomuricine, dan senyawa pembanding bisoprolol. Sedangkan, senyawa lainnya diprediksi tidak toksik terhadap hepar [15].

**Tabel 2.** Prediksi Toksisitas Senyawa

Senyawa	LD <sub>50</sub> mg/kg	Kelas toksisitas	Ames Toxicity	Hepa- toxicity
Coreximine	2803	5	Yes	No
Anomurine	2000	4	No	Yes
Reticulin	700	4	No	No
Anonaine	450	4	Yes	Yes
Anomuricine	2000	4	No	Yes
(S)-Norcorydine	1320	4	No	No
(R)-anonaine	450	4	No	No
(R)-4'-O-methyl- coclaurine	500	4	No	No
(R)-O,O-dimeth- ylcoclaurine	700	4	No	No
Casuarine	3500	5	No	No
DMDP (2,5- Di- hydroxymeth- yl-3,4, dihydroxy- pyrrolidine)	1370	4	No	No
DMJ (Deoxyman- nojirimycin)	1200	4	No	No
Swainsonine	1370	4	No	No
Captopril	2078	5	No	No

**Validasi Reseptor**

Berdasarkan hasil validasi reseptor pada **Tabel 5**, didapatkan nilai rerata RMSD *Angiotensin Converting Enzyme* (2YDM) sebesar 0,702 Å. Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat bahwa pada reseptor telah memenuhi parameter validasi reseptor karena hasil dari validasi reseptor menghasilkan nilai  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ .

**Tabel 3.** Hasil validasi reseptor

Resep- tor	Native Ligand	RMSD (R1)	RMSD (R2)	RMSD (R3)	Rerata
2YDM	SLC_1626 [A]	0,692	0,707	0,703	0,702

**Hasil Docking Ligan dan Reseptor**

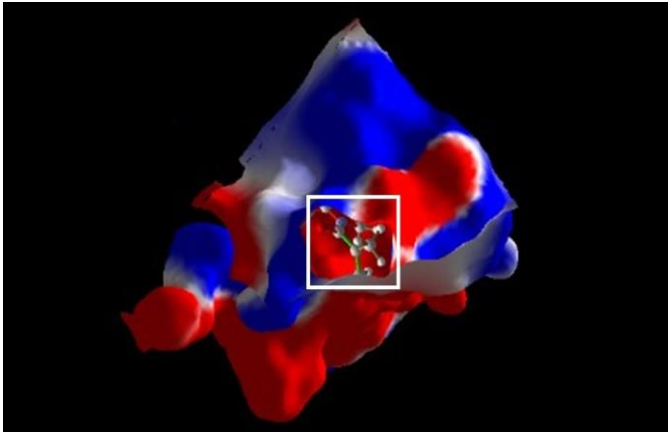
Hasil nilai *docking* yang telah dilakukan antara ligan senyawa alkaloid serta senyawa pembanding dengan reseptor 2YDM dengan menggunakan software *Molegro Virtual Docker* 6.0 dapat dilihat pada **Tabel 4**. Diketahui terdapat sebanyak 3 faktor yang dapat dijadikan parameter, yaitu *MolDock Score*, *Rerank Score* dan *H-bond* (ikatan hidrogen). Ketiga faktor tersebut dapat digunakan untuk mengukur nilai kekuatan ikatan obat dengan reseptor [16].

Pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) (2YDM), berdasarkan **Tabel 6** didapatkan nilai rerata *rerank score* terendah pada senyawa uji reticulin sebesar -98.292 kkal/mol. Obat captopril yang berperan sebagai senyawa pembanding memiliki nilai rerata *rerank score* sebesar -68.918 kkal/mol beserta native ligand memiliki nilai rerata *rerank score* sebesar -74.181 kkal/mol. *Native ligand* merupakan seleno-captopril yang merupakan senyawa analog captopril.

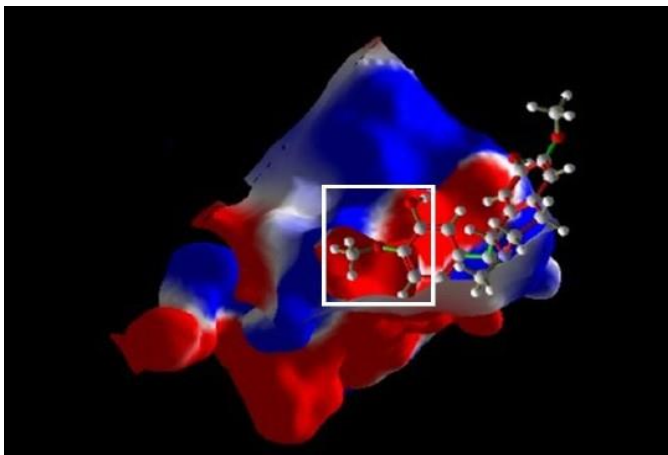
**Tabel 4.** Hasil *docking* senyawa alkaloid dari daun sirsak dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (2YDM)

Senyawa	Parameter	Nilai Rerata
Native ligand	Rerank score	-74.181
	MolDock Score	-76.462
	H-Bond	-4.958
Captopril	Rerank Score	-68.918
	MolDock Score	-83.182
	H-Bond	-6.253
Coreximine	Rerank Score	-87.997
	MolDock Score	-103.737
	H-Bond	-3.045
Anomurine	Rerank Score	-92.470
	MolDock Score	-105.505
	H-Bond	-1.207
Reticulin	Rerank Score	-98.292
	MolDock Score	-105.195
	H-Bond	-8.278
Anonaine	Rerank Score	-77.878
	MolDock Score	-94.971
	H-Bond	-0,537
Anomuricine	Rerank Score	-97.679
	MolDock Score	-112.882
	H-Bond	-4.212
(S)-Norcorydine	Rerank Score	-78.341
	MolDock Score	-90.871
	H-Bond	-2.613
(R)-anonaine	Rerank Score	-80.151
	MolDock Score	-98.107
	H-Bond	0
(R)-4'-O-methylcoclaurine	Rerank Score	-94.819
	MolDock Score	-110.314
	H-Bond	-0,444
(R)-O,O-dimethylcoclaurine	Rerank Score	-90.540
	MolDock Score	-113.761
	H-Bond	-0.697
Casuarine	Rerank Score	-58.478
	MolDock Score	-67.523
	H-Bond	-10.045
DMDP (2,5- Dihydroxymethyl-3,4, dihydroxy-pyrrolidine)	Rerank Score	-59.178
	MolDock Score	-66.652
	H-Bond	-10.135
DMJ (Deoxymannojirimycin)	Rerank Score	-58.354
	MolDock Score	-62.859
	H-Bond	-7.994
Swainsonine	Rerank Score	-65.670
	MolDock Score	-75.677
	H-Bond	-8.604

Berdasarkan hasil tersebut, terdapat tujuh senyawa yaitu coreximine, anomurine, Reticulin, Anomuricine, (R)-anonaine, (R)-4'-O-methylcoclaurine, (R)-O, kemudian O-dimethylcoclaurine, yang memiliki nilai *rerank score* lebih rendah dibandingkan *native ligand* dan obat pembanding captopril. Reticulin mempunyai nilai *rerank score* paling rendah dibandingkan dengan senyawa uji yang lain, *native ligand*, serta obat pembanding captopril. Senyawa uji yang memiliki nilai afinitas lebih rendah dibanding senyawa pembanding diprediksi memiliki kemampuan berikatan yang lebih stabil dibandingkan senyawa pembanding [17]. Hasil visualisasi *docking* menunjukkan senyawa uji reticulin menduduki *binding site* yang sama dengan *native ligand*, yang mana tertera pada **Gambar 1a** dan **Gambar 1b**.



Gambar 1a

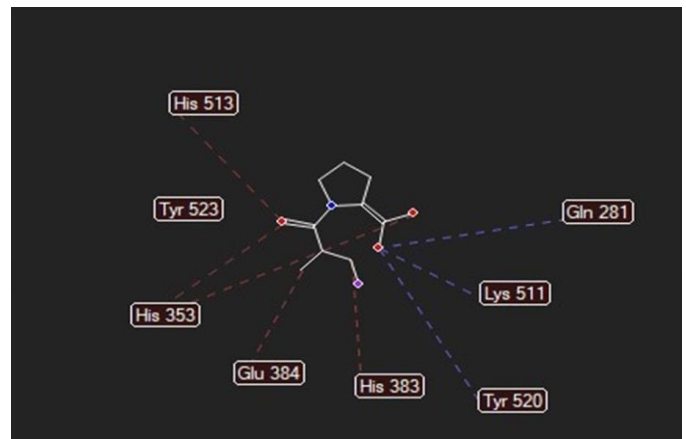


Gambar 1b

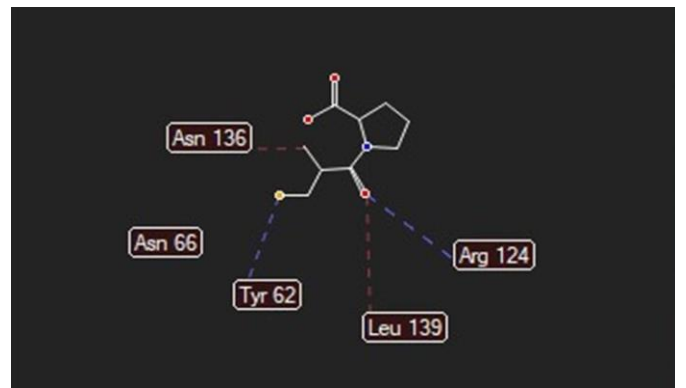
**Gambar 1.** Hasil visualisasi *docking* pada reseptor 2YD2M dengan senyawa : a) *native ligand*, b) reticulin

#### Hasil Interaksi Asam Amino Ligan dan Reseptor

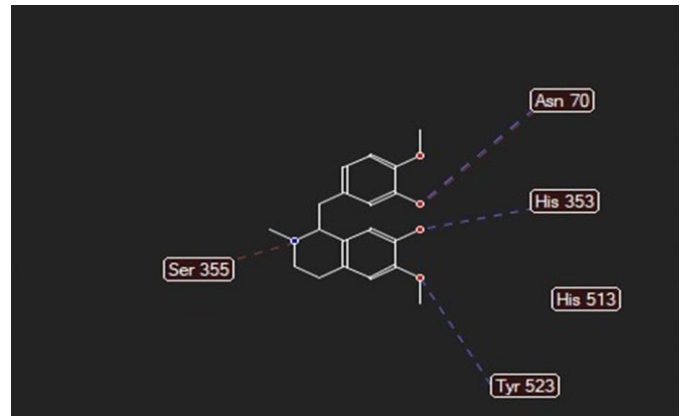
Hasil interaksi asam amino antara ligan dengan reseptor menggunakan *software Molegro Virtual Docker* didapatkan tiga ikatan yaitu ikatan hidrogen, ikatan elektrostastik, dan ikatan sterik. Hasil interaksi antara senyawa alkaloid serta obat pembanding dengan reseptor hanya terdapat ikatan hidrogen dan ikatan sterik. Pada *software Molegro Virtual Docker*, ikatan hidrogen ditandai dengan garis putus-putus berwarna biru. Sedangkan ikatan sterik ditandai dengan garis putus-putus berwarna merah. Hasil interaksi antara asam amino pada reseptor 2YDM dengan ligan senyawa uji digambarkan pada **Gambar 2**.



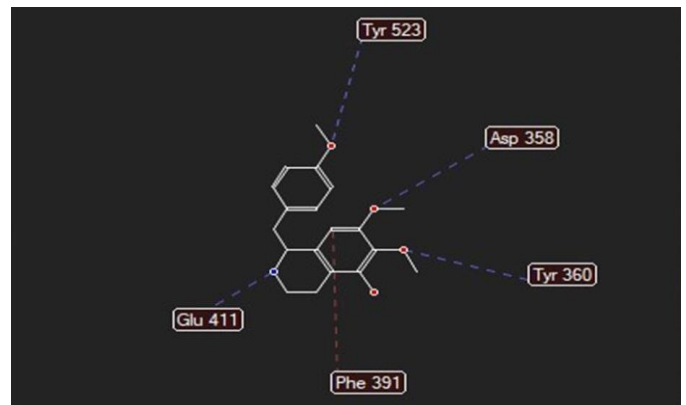
Gambar 2a



Gambar 2b



Gambar 2c



Gambar 2d

**Gambar 2.** hasil interaksi pada asam amino reseptor dengan senyawa : a) *native ligand*; b) captopril; c) reticulin; d) anomurine

Pada interaksi senyawa uji dengan asam amino reseptor, berdasarkan **Gambar 2**, yaitu reseptor *angiotensin converting enzyme* (ACE) dengan kode PDB : 2YDM, diketahui *native ligand reseptor* tersebut mengikat 8 residu asam amino diantaranya adalah His 513, Tyr 523, His 353, Glu 384, His 383, Tyr 520, Gln 281, Lys 511. Obat pembanding captopril mengikat sebanyak 5 residu asam amino, yaitu Asn 66, Asn 136, Leu 139, Tyr 62, Arg 124. Pada senyawa alkaloid dari daun sirsak, terdapat beberapa kesamaan ikatan residu asam amino dengan *native ligand* dan obat pembanding captopril. Pada senyawa reticulin mengikat residu asam amino Tyr 523 dan His 353 yang sama dengan yang dimiliki oleh *native ligand*, begitu juga pada senyawa uji anomurine yang memiliki interaksi di asam amino Tyr 523. Selain nilai *docking* yang menunjukkan afinitas yang cukup baik pada reseptor tersebut, juga terdapat kesamaan asam amino yang berikatan antara senyawa uji dan *native ligand*. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa terdapat dua senyawa alkaloid pada daun tanaman sirsak yang mempunyai potensi sebagai antihipertensi, yaitu reticulin dan anomurine. Adanya potensi tersebut, dikarenakan mempunyai aktivitas yang mirip dengan *native ligand* pada reseptor ACE (PDB ID : 2YDM), sehingga dapat dijadikan pertimbangan untuk dilakukan pengujian lanjut secara *in vivo*.

### Kesimpulan

Hasil prediksi sifat fisikokimia dari senyawa alkaloid pada daun sirsak memenuhi parameter dari hukum lima Lipinski. Pada prediksi toksisitas secara umum, keseluruhan senyawa berada pada kelas toksisitas 4 dan 5. Sebagian besar senyawa memberikan hasil yang baik pada *ames toxicity* dan *hepatotoxicity*. Pada analisa *docking*, dua senyawa alkaloid yaitu reticulin dan anomurine, memberikan skor *docking* yang lebih baik serta interaksi dengan reseptor pada asam amino yang sama dengan *native ligand*, sehingga dapat bekerja di mekanisme yang sama sebagai inhibitor ACE.

### Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Siswandono, M.S., Apt yang telah memberikan lisensi *software Molegro Virtual Docker 6.0* dan *ChemBio Ultra* versi 12.

### Referensi

- [1] Tedjasukmana, P. Tata laksana hipertensi. CDK-(2012); 192, 39(4), 251-255.
- [2] Sakaria H, Rumi A, Masyita AA. Studi Etnofarmakologi Obat Tradisional Tekanan Darah Tinggi Di Desa Onepute Kecamatan Petasia Barat Kabupaten Morowali Utara. *Jurnal Islamic Pharm.* 2021;6(1) : 22-27
- [3] Safruddin, Alfira N. Efektivitas Daun Sirsak terhadap Penurunan Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Balibo Kabupaten Bulukamba. *Jurnal Kesehatan Panrita Husada.* 2017;2(2):11-22
- [4] Faridah., Esti, M, dan Yudha, I. Y. Analisis In-Silico Senyawa Kimia dalam Teh hijau yang Bekerja pada Aktivator (PPAR- $\gamma$ ) sebagai Antiobesitas. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 17 (2); 2019.
- [5] Okimoto, Noriaki, Noriyuki Futatsugi, Hideyoshi Fuji, Atsushi Suenaga, Gentaro Morimoto, Ryoko Yanai, Yousuke Ohno, Tetsu Narumi, and Makoto Taiji. "High-Performance Drug Discovery: Computational Screening by Combining Docking and Molecular Dynamics Simulations." *PLoS Computational Biology* 5(10); 2019.
- [6] Ekins, S., J. Mestres, and B. Testa. "In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and Profiling." *British Journal of Pharmacology.* 2007;152(1):9–20.
- [7] Kartasmita, R. E., R. Herowati, and T. Gusdinar. "Docking Study of Quercetin Derivatives on Inducible Nitric Oxide Synthase and Prediction of Their Absorption and Distribution Properties." *Journal of Applied Sciences.* 2010;10(23):3098–3104.
- [8] O'Shea, R and Heins, E. *Physicochemical Properties of Antibacterial Compounds : Implications for Drug Recovery.* *Journal of Medicinal Chemistry.* 2008;Vol 51 (10).
- [9] Chagas, C.M., Moss, S. dan Alisaraiea, L. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018; Volume 549: 133–149.
- [10] Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J.Pharmacol, Toxicol, Methods* 2000; 44(1); 235–249.
- [11] Muttaqin., Fauzan Z., Halim, I., Hubbi, N.M. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A pada Kanker Leukimia. *Pharmacoscript.* 2019; Vol 2. No.1.
- [12] Daina, A., Michielin, O., dan Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports.* 2017; Volume 7.
- [13] Supandi, Yeni, Merdekawati F. In Silico Study of Pyrozolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protox and Admet Predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2018; Vol 8 (09).
- [14] Kesuma, D., Purwanto, B.T and Hardjono, S. Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoik)-N'-Feniltiourea sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research.* 2018;Vol 1 : 1-11.
- [15] Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry,* 2015;58(9), 4066-4072.
- [16] CLCbio. *Molegro Virtual Docker User Manual, MVD 2013 6.0 for Windows, Linux, and Mac OS X.* A CLC Bio Company; 2013.
- [17] Suhadi, A., Rizarullah, R., dan Feriyani, F. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Jurnal Penelitian Kesehatan.* 2019;Vol. 6 No.2. 55-65.