

Studi *Molecular Docking* dan Farmakoinformatika Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa Linn.*) Sebagai Antihipertensi

Molecular Docking and Pharmacoinformatics Study of Curcumin and Arturmeron Compounds in Turmeric Plants (*Curcuma Longa Linn.*) as Antihipertensive

Dede Rahman Agustian¹, Syafrizayanti Syafrizayanti², Yuma Nur Alfath², Riga Riga³, Arif Juliari Kusnanda^{3,*}

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Padang, Bukittinggi, Sumatera Barat, Indonesia

²Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Kampus Limau Manis, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

³Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang, Jl. Prof. Dr. Hamka, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

*Email Korespondensi: arifjuliari@fmipa.unp.ac.id

Abstrak

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang mampu merubah peptida angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 yang berperan dalam proses penyebab hipertensi. Senyawa kurkumin dan arturmeron merupakan golongan senyawa kimia yang banyak terkandung dalam tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa Linn.*) dilaporkan mempunyai potensi dalam menghambat ACE secara in vitro. Tujuan penelitian ini adalah untuk prediksi interaksi penambatan golongan senyawa kurkumin dan arturmeron dengan asam-asam amino pada ACE dan menggunakan ligan native kaptopril sebagai ligan standarnya. Metode yang digunakan berupa skrining senyawa aktif golongan kurkumin dan arturmeron secara farmakokinetika dengan prediksi ADMET, *Lipinski Rule of Five* dan simulasi penambatan molekul dengan program MOE. Berdasarkan hasil skrining dan simulasi penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa curcumin dapat berikatan dengan enzim ACE dengan afinitas pengikatan sebesar -6,032 kcal.mol⁻¹ dengan situs pengikatan dengan asam amino Leu 342 lebih baik dibandingkan dengan kaptopril yang mempunyai nilai afinitas pengikatan sebesar 4,427 kcal.mol⁻¹ dengan situs pengikatan dengan asam amino Glu 342, Pro 344 dan Thr 345. Hasil ini menunjukkan senyawa curcumin dapat dijadikan sebagai kandidat bahan alami dalam pengobatan antihipertensi karena secara prediksi in silico memiliki kemampuan yang tidak berbeda jauh dengan kaptopril.

Kata Kunci: ACE, antihipertensi, *in silico*, *Curcuma Longa Linn.*

Abstract

Content Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is an enzyme that is able to convert the peptide angiotensin 1 into angiotensin 2 which plays a role in the process that causes hypertension. Curcumin and arturmeron are a group of chemical compounds that are widely contained in the turmeric plant (*Curcuma Longa Linn.*) which are reported to have the potential to inhibit ACE in vitro. The aim of this research is to predict the binding interactions of the curcumin and arturmeron compound groups with the amino acids in ACE and using the native ligand captopril as the standard ligand. The method used was pharmacokinetic screening of active compounds in the curcumin and arturmeron groups using ADMET predictions, Lipinski Rule of five and molecular docking simulations with the MOE program. Based on the results of screening and molecular docking simulations, it shows that the curcumin compound can bind to the ACE enzyme with a binding affinity of $-6.032 \text{ kcal.mol}^{-1}$ with a binding site with the amino acid Leu 342 better than captopril which has a binding affinity value of $4.427 \text{ kcal.mol}^{-1}$ with binding sites with the amino acids Glu 342, Pro 344 and Thr 345. These results showed the curcumin compound potential used as a candidate for natural ingredients in antihypertensive treatment because according to in silico predictions it has abilities that are not much different from captopril.

Keywords: ACE, antihypertensive, in silico, *Curcuma Longa Linn.*

Diterima: 23 Januari 2024

Disetujui: 21 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2287>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Agustian, D. R., Syafrizayanti, S., Alfath, Y. N., Riga, R., Kusnanda, A. J., 2024. Studi *Molecular Docking* dan Farmakoinformatika Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa Linn.*) Sebagai Antihipertensi. *J. Sains Kes.*, 6(5). 657-665. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2287>

1 Pendahuluan

Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang menyebabkan kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan darah dan meningkatkan terjadinya penyakit stroke dan gagal jantung [1]. Hipertensi menjadi salah satu penyebab utama kematian dini di dunia dengan prevalensi 22% penduduk dunia [2], [3]. Laporan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 yang dilakukan terhadap masyarakat Indonesia berusia diatas 18 tahun menyatakan bahwa angka kejadian hipertensi semakin meningkat

meningkat menjadi 34,1% dari tahun 2013 dan diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya [4]. Pengobatan pasien hipertensi saat ini dilakukan dengan memberikan obat hipertensi, namun terdapat laporan yang menyebutkan bahwa beberapa pasien hipertensi memiliki efek samping seperti diare, nyeri ulu hati, batuk, dan sakit kepala. Kasus ini mungkin terjadi karena beberapa alasan, seperti pemberian dosis yang kurang tepat dan adanya penyakit lain yang disebabkan akibat hipertensi yang sudah lama dialami pasien [5].

Oleh karena itu, diperlukan pencarian kandidat obat antihipertensi yang mempunyai keamanan dan efektif dalam mengatasi pasien yang terkena hipertensi.

Pencarian senyawa aktif dari bahan-bahan potensial secara alami menjadi alternatif utama yang dianggap relatif lebih aman dalam pengembangan suatu kandidat bahan baku obat. Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa* Linn.) dikenal sebagai salah satu tanaman local yang memiliki banyak khasiat sebagai anti-diabetes, anti-inflamasi, anti-bakteri, efek antioksidan dan aktivitas nematosida [6], [7]. Aktivitas biologis ini disebabkan oleh kandungan senyawa aktif yang terdapat dalam tumbuhan Kunyit seperti senyawa polifenol, senyawa, vitamin, karoten, kurkumin, likopen dan arturmeron [8]. Senyawa major golongan kurkumin dan arturmeron didalam tumbuhan kunyit diprediksi mampu bertindak sebagai ACE inhibitor karena kemampuannya dalam sebagai agen antioksidan, antikanker dan berbagai potensi lainnya dalam bidang kesehatan [9]. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah enzim yang berperan untuk mengubah angiotensin I (decapeptida inaktif) menjadi angiotensin II, yaitu vasokonstriktor kuat penyebab hipertensi, sehingga diperlukan suatu inhibitor yang mampu menghambat kerja enzim ACE sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antihipertensi [10].

Penelitian ini akan melakukan proses pengujian senyawa kurkumin dan arturmeron tumbuhan kunyit sebagai antihipertensi dengan menggunakan simulasi *molecular docking* sebagai inhibitor ACE. Proses simulasi dilakukan di silico menggunakan perangkat lunak MOE. Selain menemukan obat yang bagus kandidat berdasarkan aktivitas, dalam penelitian ini juga dilakukan penyaringan untuk menentukan sifat farmakokinetik dan profil toksisitas senyawa golongan kurkumin dan tumeron menggunakan SwissADME, perangkat lunak berbasis web. Tujuan akhir dari penelitian ini adalah untuk melakukan prediksi secara komputasi senyawa yang paling menjanjikan sebagai calon agen anti hipertensi yang terkandung dalam tumbuhan Kunyit sebagai inhibitor ACE.

2 Metode Penelitian

2.1 Perangkat

Perangkat keras yang digunakan yaitu komputer dengan spesifikasi prosesor I@ Core i-3 gen 10 dan RAM 4 GB, sedangkan perangkat lunak yang digunakan untuk menjalankan simulasi docking adalah MOE 2022.1

2.2 Preparasi Ligan dan Protein

Reseptor yang digunakan pada penelitian ini diunduh dari situs Protein Data Bank (PDB) yang kemudian dipisahkan dengan ligan dan air serta ditambahkan muatan [11]. Struktur protein yang digunakan sebagai reseptor diunduh dalam bentuk 3D dari Protein Data Bank, yaitu ACE (1UZF) <https://www.rcsb.org/structure/1UZF> yang disimpan dalam format *.pdb. Struktur ini dilakukan persiapan dengan rangkaian penghilangan molekul air, perbaikan stuktur, penghapusan ligan natif, dan pencarian sisi aktif protein [12]. Senyawa kurkumin dan tumeron dari hasil analisis senyawa kunyit (*Curcuma Longa*) diperoleh dari kode SMILE dari database PubChem melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, serta senyawa pembanding yaitu captopril yang telah diuji secara klinis sebagai obat antihipertensi. Struktur ligan sebelum digunakan dilakukan minimalisasi energi yang disimpan dalam format *.mdb [13], [14].

2.3 Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas

Prediksi Aspek Farmakokinetika dan Toksisitas dilakukan menggunakan program PreADMET diakses di <http://preadmet.bmdrc.org/> [15], [16].

2.4 Skrining Senyawa Berdasarkan Aturan Lipinski (Drugs Screening)

Pengamatan obat dilakukan terhadap 8 senyawa aktif dalam golongan senyawa kurkumin dan arturmeron yang merupakan komponen major dalam tanaman kunyit dan senyawa kaptopril sebagai senyawa pembanding dengan memperhatikan aturan obat yang baik (Lipinski's Rule of Five) yaitu meliputi berat molekul <500 g/mol, lipofilitas <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, refractory molar antara 40 – 130.

Parameter aturan *Lipinski's Rule of Five* dapat dilakukan dengan menggambar struktur senyawa aktif menggunakan software MarvinSketch dan gambar strukturnya dirubah menjadi gambar 3D dan disimpan dalam format *.pdb. Struktur ini selanjutnya dilakukan analisis *Lipinski's Rule of Five* dengan melakukan akses melalui <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp> [17], [18].

2.5 Docking ligan terhadap protein target

Docking terhadap ACE dengan kode pdb.1UZf menggunakan software MOE. Simulasi *Docking* dilakukan dengan menu *Dock* dengan *Site* pada *Ligand Atoms* jika protein memiliki ligan alami dan jika tidak maka *Site* dilakukan dengan *Site Finder*. Proses *docking* dilakukan menggunakan penempatan *Triangle Matcher* dengan fungsi skor London dG serta jumlah pose sebanyak 5 buah, kemudian *Refinement* menggunakan metode *Rigid Receptor* dengan fungsi skor GBVI/WSA dG dan jumlah pose sebanyak lima. Hasil *docking* disimpan pada kolom output dalam format *.mdb. Proses *docking* yang telah selesai menghasilkan Tabel data yang berisikan *Docking Score* (S) dan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang ditampilkan pada jendela *Database Viewer*. Posisi ligan untuk masing-masing pose ditampilkan dengan membuka jendela *browse* pada menu *database* di jendela *Database Viewer*. Hasil docking berupa visualisasi ikatan struktur ligan dengan enzim ACE dan *Docking Score* (DS) merupakan energi yang dibutuhkan untuk interaksi

reseptor-ligan, sehingga dari nilai tersebut dapat memprediksi aktivitas antihipertensi senyawa golongan kurkumin dan arturmeron tanaman kunyit [10], [14].

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Screening Farmakokinetik dan Lipinski Rule of Five

Parameter yang digunakan untuk studi ADME adalah nilai Caco-2, HIA (*Human Intestinal Absorption*), Plasma Protein Binding. Parameter Caco-2 digunakan untuk menentukan nilai permeabilitas senyawa. HIA (*Human Intestinal Absorption*) digunakan untuk memprediksikan persen penyerapan obat di usus manusia dan Protein Plasma Binding digunakan untuk mengetahui nilai dalam persen suatu obat yang terikat dengan protein plasma [17], [19]. Studi literatur banyak melaporkan berbagai macam aktivitas farmakologi tumbuhan Kunyit (*Curcuma longa Linn*) yang menunjukkan aktivitas biologis sebagai anti-inflamasi, anti-bakteri, antioksidan dan aktivitas nematosida. Kurkumin dan tumeron adalah komponen utama dalam *Curcuma longa Linn* yang bertanggung jawab atas berbagai aktivitas biologisnya selain kandungan senyawa lainnya [6], [20]. Pada penelitian ini, telah dilakukan proses skrining farmakokinetik dan toksisitas terhadap senyawa aktif kurkumin dan arturmeron dari tumbuhan kunyit yang hasilnya diperlihatkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Prediksi Aspek Farmakokinetik dan Toksisitas

Senyawa Uji	Prediksi Farmakokinetik			Toksisitas		
	Caco-2	HIA	PBB	Ames test	Carcino Mouse	Carcino Rats
Curcumin	20,073 ^b	94,403 ^c	88,030 ^a	Non Mutagen	-	+
Bisdemethoxycurcumin	21,402 ^b	93,750 ^c	93,822 ^a	Non Mutagen	-	+
Demethoxycurcumin	21,006 ^b	94,028 ^c	89,912 ^b	Non Mutagen	-	+
Ar-tumerone	55,504 ^b	100 ^c	100 ^a	Mutagen	-	-
β- tumerone	55,577 ^b	100 ^c	100 ^a	Non Mutagen	-	+
α- tumerone	55,577 ^b	100 ^c	100 ^a	Mutagen	+	+
α- zingiberene	23,403 ^b	100 ^c	100 ^a	Mutagen	+	+
Germacrone	55,88 ^b	100 ^c	100 ^a	Mutagen	+	+
Captopril (Senyawa Pembanding)	21,031 ^b	79,474 ^c	60,470 ^b	Mutagen	-	-

Keterangan: Caco-2 (<4 Rendah ^a; 4 – 70 Sedang ^b; >70 Tinggi ^c)

HIA (0% – 20% Buruk ^a; 20% – 70 % Sedang ^b; 70 – 100 % Baik ^c)

PBB (>90% Terikat Kuat ^a; <90 % Terikat Lemah ^b)

Tabel 2. Hasil skrining Linpinski Rule of Five

Senyawa Uji	Parameter Lipinski				
	Berat Molekul	Donor Proron	Akseptor Proton	Log P	Refractory Molar
	< 500 g/mol	< 5	< 10	< 5	40- 130
Curcumin	368	2	6	3,36	102,01
Bisdemethoxycurcumin	308	2	4	3,35	88,91
Demethoxycurcumin	338	2	5	3,36	95,46
Ar-tumerone	216	0	1	4,02	68,64
β - tumerone	218	0	1	4,07	69,22
α - tumerone	218	0	1	4,07	69,22
α - zingiberene	234	0	0	5,91	80,18
Germacrone	218	0	1	4,35	69,36
Captopril (Senyawa Pembanding)	217	1	4	0,62	55,38

Berdasarkan hasil prediksi farmakokinetik dan toksisitas pada Tabel 1, senyawa pembanding captopril dan senyawa kurkumin dan arturmeron pada tanaman kunyit diprediksi memiliki nilai permeabilitas yang sedang yaitu 21–55%. Persentase penyerapan di usus manusia termasuk ke dalam rentang yang baik yaitu >90%, dimana nilai ini lebih baik jika dibandingkan dengan captopril yaitu 79,474%. Sementara untuk pengikatan protein darah memiliki nilai yang tinggi yaitu >90% yang menunjukkan ikatan yang kuat dengan protein plasma, senyawa yang termasuk mempunyai nilai baik diantaranya adalah arturmeron, β -tumerone, α -tumerone, α -zingiberene dan germacrone dengan nilai 100% [17]. Selanjutnya berdasarkan hasil prediksi toksisitas didapatkan hasil seperti Tabel 1, semua komponen senyawa kurkumin dan arturmeron memiliki efek toksisitas baik terhadap hewan uji tikus dan beberapa terhadap mencit. Senyawa pembanding captopril tidak mempunyai efek toksisitas sama dengan senyawa Ar-tumerone meskipun sama-sama mempunyai sifat sebagai mutagen. Studi ADMET memprediksi keamanan, penyerapan, eliminasi, perilaku metabolisme, dan efektivitas suatu obat. Munculnya sifat prediksi ADMET muncul dari fakta bahwa hampir 60% kandidat gagal dalam uji klinis. Setelah mengidentifikasi senyawa kurkumin dan arturmeron dengan ADMET, penting untuk mengevaluasi sifat-sifat yang berkaitan dengan sehingga efek senyawa ini pada tubuh manusia dapat dinilai dan dilanjutkan sebagai kandidat pengembangan obat [21].

Proses analisis terhadap senyawa kurkumin dan arturmeron selanjutnya adalah dengan menganalisis *Drug likeness* dimana proses ini mengacu pada pemberian obat secara

oral yang berhubungan dengan proses absorpsi dan distribusi obat didalam tubuh manusia. Kandidat senyawa obat yang baik diharapkan memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan yang ditetapkan oleh *Lipinski's Rule of Five* mengacu terhadap berat molekul, log P, donor ikatan hydrogen, akseptor ikatan hydrogen, dan refractory molar [22]. Data penerapan aturan Lipinski dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 dapat dinyatakan bahwa hamper semua senyawa kurkumin dan arturmeron dengan senyawa pembanding captopril memenuhi kaidah aturan *Lipinski's Rule of Five*, dengan kata lain semua senyawa ini berpeluang untuk dijadikan kandidat pengembangan bahan obat jika ditinjau berdasarkan berat molekul, donor dan akseptor protor serta nilai Log P. Senyawa dengan berat molekul >500 g/mol akan sulit untuk menembus membran biologis sehingga waktu absorpsi obat akan membutuhkan waktu yang lama. Nilai log P berhubungan dengan hidrofobisitas atau lipofilisitas suatu senyawa, berkaitan dengan proses absrobsi obat dalam menembus membrane sel dan reseptor yang ditargetkan [17]. Hasil Analisa ini memperlihatkan keseluruhan senyawa curcumin dan arturmeron memeuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* sama dengan senyawa pembanding captoptil, sehingga berpotensi untuk dilanjutkan untuk dilakukan pengujian simulasi penghambatan enzim Angiotensin Converting Enzyme (ACE) secara *in silico*.

3.2 Analisis Hasil Molecular Docking

Senyawa captopril merupakan senyawa obat komersil yang banyak digunakan sebagai salah satu pengobatan hipertensi. Pemilihan captopril sebagai senyawa pembanding yaitu berdasarkan mekanisme kerjanya yang

menghambat pembentukan pembenturan angiotensin II, yaitu hormon yang berfungsi menyempitkan pembuluh darah berkaitan dengan hipertensi [1]. Curcumin merupakan pigmen polifenol kuning yang terdapat pada tanaman Kunyit dan memiliki banyak manfaat untuk keperluan kuliner dan pewarna makanan, dan sebagai bahan untuk berbagai sediaan obat seperti antioksidan, anti-inflamasi, neuroprotektif, antikanker, hepatoprotektif, dan kardioprotektif [9]. Arumeron merupakan kandungan minyak atsiri yang dimiliki oleh tanaman Kunyit, yang dilaporkan banyak dilaporkan juga mempunyai potensi sebagai berbagai aktivitas biologis tanaman kunyit

[23]. Oleh sebab itu, kedua mayor senyawa ini dipilih untuk dilakukan analisis potensinya sebagai kandidat pengembangan bahan baku obat hipertensi.

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekul yang ditunjukkan oleh Tabel 3, dapat diketahui afinitas ikatan antara ligan dengan reseptor protein enzim Angiotensin Converting Enzyme (ACE). Senyawa kurkumin dan artumeron yang diujikan sudah memenuhi keamanan menurut aspek farmakokinetik dan toksisitas serta memenuhi kaidah *Lipinski's Rule of Five*. Hasil skrining ligan curcumin dan artumeron terhadap enzim ACE dapat dilihat pada Tabel 3.

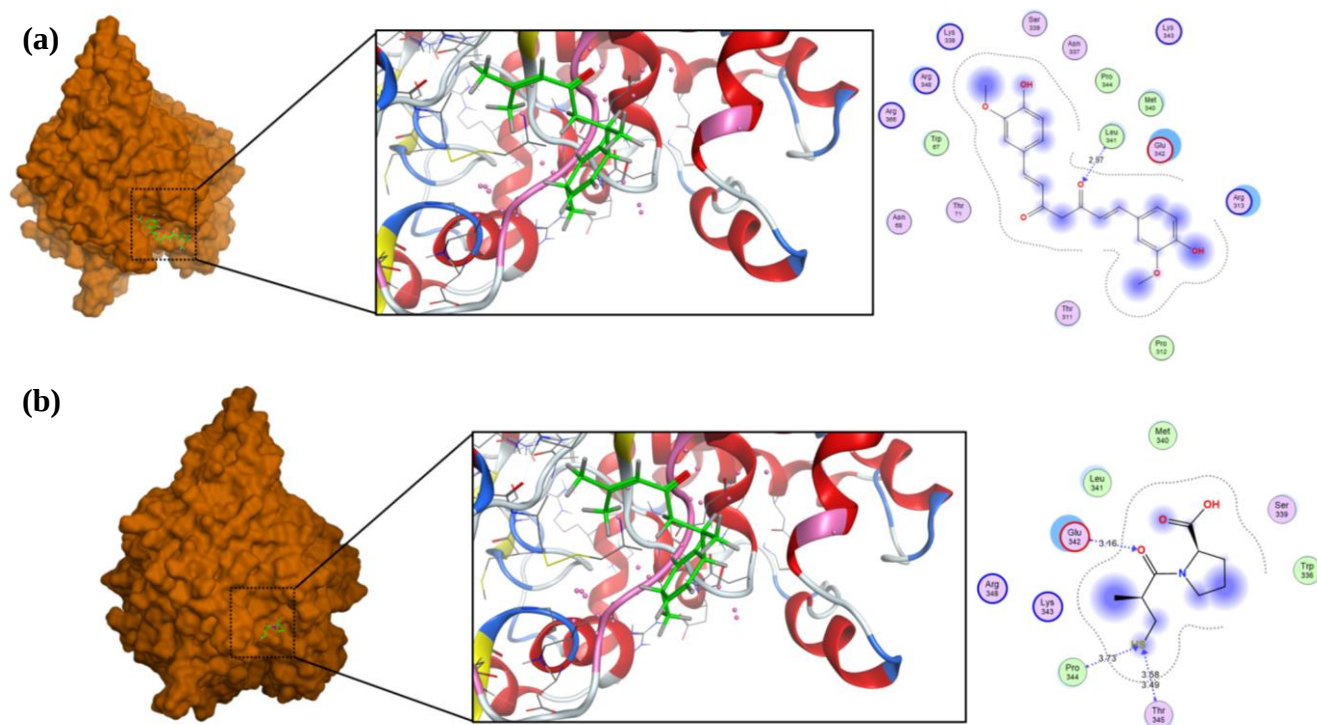
Tabel 3 DS, RMSD, residu asam amino, jarak, serta jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dengan ACE

Senyawa Uji	DS (kcal.mol ⁻¹)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Jarak (Å)	Jenis Ikatan
<i>Curcumin</i>	-6,032	1,653	Leu 341	2,97	Ikatan Hidrogen
<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	-5,448	1,203	Leu 341	2,89	Ikatan Hidrogen
			Glu 342	3,04	Ikatan Hidrogen
<i>Demethoxycurcumin</i>	-5,634	1,1	Thr 71	3,21	Ikatan Hidrogen
			Leu 341	3	Ikatan Hidrogen
<i>Ar-tumerone</i>	-5,112	0,758	-	-	-
<i>β- tumerone</i>	-5,148	1,104	-	-	-
<i>α- tumerone</i>	-5,121	1,189	Arg 348	3,09	Ikatan Hidrogen
<i>α- zingiberene</i>	-4,999	1,042	-	-	-
<i>Germacrone</i>	-4,678	0,841	-	-	-
<i>Captopril (Senyawa Pembanding)</i>	-4,427	1,111	Glu 342	3,16	Ikatan Hidrogen
			Pro 344	3,73	Ikatan Hidrogen
			Thr 345	3,58	Ikatan Hidrogen

Keterangan: DS ; *Docking Score*
RMSD ; *Root Mean Square Deviation*

Hasil skrining dengan simulasi docking ditampilkan dengan *Docking Score* (DS) dalam satuan kcal.mol⁻¹. Nilai ini diartikan sebagai binding affinity yang menggambarkan kekuatan interaksi antara senyawa kandidat obat dengan reseptor berupa enzim yang dipakai dalam hal ini adalah enzim ACE, dimana semakin negatif nilai DS, maka kekuatan ikatan semakin baik [19]. Berdasarkan docking terhadap enzim ACE, hasil menunjukkan senyawa pembanding captopril mempunyai nilai DS -4,427 kcal.mol⁻¹, dari hasil skrining diperoleh senyawa curcumin dan artumeron didapatkan senyawa yang diujikan mempunyai nilai DS lebih baik jika dibandingkan dengan senyawa pembanding. Senyawa terbaik jika dibandingkan dari hasil nilai DS adalah senyawa curcumin dengan nilai

DS sebesar -6, 032 kcal.mol⁻¹. (Tabel 3). Selanjutnya berdasarkan hasil simulasi docking juga diperoleh nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD dapat menggambarkan seberapa besar penyimpangan interaksi protein sebelum dan sesudah didocking dengan enzim atau reseptor yang dipilih. Parameter ini umumnya diterima jika mempunyai nilai RMSD ≤ 2 Å Hasil docking pada reseptor enzim ACE dibawah 2, yang menunjukkan bahwa proses docking diterima [24], [25]. Hasil docking senyawa uji dan kontrol pembanding captopril akan memperlihatkan nilai DS, RMSD, residu asam amino yang berkontak membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa kurkumin dan senyawa pembanding captopril diperlihatkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil interaksi senyawa ligan kurkumin (a) dan senyawa pembanding captopril(b) terhadap binding site dari ACE

Hasil visualisasi dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) pada area penambatan senyawa curcumin (a) dan senyawa pembanding captopril (b) terhadap reseptor enzim ACE hanya dapat menunjukkan ikatan hidrogen. Hasil interaksi senyawa curcumin terhadap enzim ACE, mempunyai sebuah ikatan hidrogen terhadap reseptor, yaitu berinteraksi dengan asam amino Leu 341 dengan jarak ikatan 2,97 Å. Sementara itu, senyawa pembanding captopril menunjukkan interaksi ikatan hidrogen dan berinteraksi dengan asam amino Glu 342 dengan jarak ikatan 3,16 Å, Pro 344 dengan jarak ikatan 3,73 Å dan asam amino Thr 345 dengan jarak ikatan 3,58 Å seperti yang diperlihatkan dalam Gambar 1. Hasil ini memperlihatkan, meskipun DS senyawa curcumin lebih baik jika dibandingkan dengan captopril jika dilihat dari interkasinya lebih sedikit jika dibandingkan dengan senyawa pembanding captopril yang memiliki tiga buah interaksi asam amino yang berbeda. Binding site pada enzim ACE yang dihasilkan berdasarkan interaksi senyawa kandidat obat dan senyawa pembanding adalah area dari

pengikatan protein terhadap molekul-molekul dan ion-ion (senyawa ligan) yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. Sehingga interaksi ini akan mempengaruhi kinerja dari suatu enzim atau protein [26]. Berdasarkan hasil penelitian secara simulasi docking diatas dapat diketahui bahwa ligan kurkumin merupakan salah satu kandidat terbaik sebagai kandidat obat yang mempunyai nilai afinitas lebih baik dibandingkan dengan captopril pada reseptor enzim ACE. Hasil ini adalah prediksi dengan metode komputasi, sehingga masih diperlukan penelitian secara *in vitro/in vivo* untuk mengkaji potensi senyawa kurkumin dan arturmeron sebagai kandidat obat pada pengobatan hipertensi.

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi farmakoinformatik dan proses simulasi penambatan molekuler senyawa golongan kurkumin dan arturmeron dari tanaman Kunyit (*Curcuma Longa Linn.*) terhadap reseptor ACE menunjukan

kemampuan golongan senyawa ini mampu menghambat ACE sebagai target enzim yang mempunyai kemampuan merubah angiotensin 1 menjadi angiotensin 2. Hasil skirring farmakokinetika menunjukkan semua golongan senyawa yang diujikan sudah memenuhi persyaratan farmakokinetika dan aturan *Lipinski rule of five*. Hasil penambatan molekul terbaik adalah senyawa curcumin nilai docking score masing-masing yaitu $-6,032 \text{ kkal.mol}^{-1}$ dan $-4,427 \text{ kkal.mol}^{-1}$. Senyawa curcumin berpotensi sebagai kandidat obat antihipertensi karena secara prediksi *in silico* memiliki kemampuan yang tidak berbeda jauh dengan captopril.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh pihak-pihak yang telah memberikan bantuan dan kontribusi dalam penelitian dan penyusunan artikel ini.

5.2 Penyanggah Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

5.3 Kontribusi Penulis

DRA, AJK: Konseptualisasi, Metodologi, Software, Analisis Data; YNA: Analisis Data, Metodologi, Penulisan Draft Manuskrip; SS: Supervisi, Analisis dan Telaah Artikel; RR: Analisis Data, dan Penulisan Draft Manuskrip,

5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam artikel ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] Q. Gao, L. Xu, and J. Cai, "New drug targets for hypertension: A literature review," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1867, no. 3, 2021, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166037.
- [2] F. Nonasri, "Karakteristik Dan Perilaku Mencari Pengobatan (Health Seeking Behavior) Pada Penderita Hipertensi," *J. Med. Hutama*, vol. 02, no. 01, pp. 402–406, 2020.
- [3] K. Peltzer and S. Pengpid, "The Prevalence and Social Determinants of Hypertension among Adults in Indonesia: A Cross-Sectional Population-Based National Survey," *Int. J. Hypertens.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/5610725.
- [4] 2018 Riskesdas, "Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf," *Lembaga Penerbit Balitbangkes*. 2018.
- [5] L. Kusumawardani, R. Andrajati, and A. Nusaibah, "Drug-related problems in hypertensive patients: A cross-sectional study from Indonesia," *J. Res. Pharm. Pract.*, vol. 9, no. 3, p. 140, 2020, doi: 10.4103/jrpp.jrpp_20_16.
- [6] C. A. C. Araújo and L. L. Leon, "Biological activities of *Curcuma longa* L," *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 96, no. 5, pp. 723–728, 2001, doi: 10.1590/S0074-02762001000500026.
- [7] A. E. Z. Hasan, D. Andrianto, and R. A. Rosyidah, "Uji Penghambatan α -Glukosidase dari Kombinasi Ekstrak Kunyit, Teh Hitam dan Jahe," *J. Agroindustri Halal*, vol. 8, no. 1, pp. 137–146, 2022, doi: 10.30997/jah.v8i1.5608.
- [8] C. O. Ajanaku *et al.*, "Functional bioactive compounds in ginger, turmeric, and garlic," *Front. Nutr.*, vol. 9, no. 3, 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.1012023.
- [9] J. Sharifi-Rad *et al.*, "Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications," *Front. Pharmacol.*, vol. 11, no. September, pp. 1–23, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.01021.
- [10] A. Kurniawan *et al.*, "Studi Docking Molekuler dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Fukoidan Rumput Laut Coklat yang Berpotensi Sebagai Antihipertensi Secara In Silico In Silico Molecular Docking and Toxicity Studies of Bioactive Fucoidan Compound from Brown Seaweed as Potential of," vol. 19, no. 1, pp. 1–9, 2022.
- [11] T. A. Listyani and R. Herowati, "Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase," *J. Farm. Indones.*, vol. 15, no. 2, pp. 123–134, 2018, doi: 10.31001/jfi.v15i2.445.
- [12] Nurlelasari Nurlelasaria*, Almas Widyanaa, Euis Juliahaa, Ari Hardiantoc, Desi Harneti Putri Huspaa, Rani Maharania,b, Tri Mayantia, Darwati Darwatia, Muhammad Hanafid, Unang Supratmana, "Studi In Silico Aktivitas Senyawa Steroid Terhadap Antikanker Payudara Menggunakan Estrogen Alfa (ER- α)," vol. 19, no. 1, pp. 44–52, 2023, doi: 10.20961/alchemy.19.1.62384.44-52.
- [13] S. Syafrizayanti, A. Putri, M. Salim, and A. J. Kusnanda, "Simulasi Inhibisi Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Bioaktif Mikroalga *Spirulina platensis*1," *ALCHEMY J. Penelit. Kim.*, vol. 19, no. 2, pp. 223–

- 233, 2023, doi: 10.20961/alchemy.19.2.73120.223-233.
- [14] S. R. S. Syafrizayanti, "A molecular screening of HER2 inhibitors from *Curcuma zedoaria*," in *AIP Conference Proceedings* 2638, 070007 (2022), 2022, vol. Volume 263, no. Issue 1, doi: <https://doi.org/10.1063/5.0104024>.
- [15] S. M. Mardiaty and A. J. Sitasiwi, "Pertambahan Berat Badan Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Perlakuan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* Linn.) Secara Oral Selama 21 Hari," *Bul. Anat. dan Fisiol.*, vol. 1, no. 1, p. 75, 2016, doi: 10.14710/baf.1.1.2016.75-80.
- [16] N. Gupta, A. Qayum, S. Singh, S. Mujwar, and P. L. Sangwan, "Isolation, Anticancer Evaluation, Molecular Docking, Drug likeness and ADMET Studies of Secondary Metabolites from *Psoralea corylifolia* seeds," *ChemistrySelect*, vol. 7, no. 41, 2022, doi: 10.1002/slct.202202115.
- [17] R. Mardianingrum *et al.*, "Studi In Silico Senyawa 1, 4 -Naphthalenedione- 2 -Ethyl- 3 -Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara Preparasi Ligan dan Protein," vol. 17, no. 1, pp. 83–95, 2021, doi: 10.20961/alchemy.17.1.43979.83-95.
- [18] C. A. Lipinski, "Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 101, pp. 34–41, 2016, doi: 10.1016/j.addr.2016.04.029.
- [19] K. K. Chaudhary and N. Mishra, "A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery," *JSM Chem.*, vol. 4, no. 3, p. 1029, 2016, [Online]. Available: www.pdb.org.
- [20] A. Amalraj, A. Pius, S. Gopi, and S. Gopi, "Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review," *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 205–233, 2017, doi: 10.1016/j.jtcme.2016.05.005.
- [21] M. Abdul-Hammed *et al.*, "Virtual screening, ADMET profiling, PASS prediction, and bioactivity studies of potential inhibitory roles of alkaloids, phytosterols, and flavonoids against COVID-19 main protease (Mpro)," *Nat. Prod. Res.*, vol. 36, no. 12, pp. 3110–3116, 2022, doi: 10.1080/14786419.2021.1935933.
- [22] V. Ivanović, M. Rančić, B. Arsić, and A. Pavlović, "Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions," *Pop. Sci. Artic.*, vol. 3, no. 1, pp. 171–177, 2020.
- [23] E. Zhilyakova, O. Novikov, D. Pisarev, N. Boyko, and K. Nikitin, "Prospects of Using Freons as Extractants of *Curcuma Longa* L. Root Essential Oil," vol. 7, no. Isils, pp. 373–376, 2019, doi: 10.2991/isils-19.2019.89.
- [24] F. Frengki, A. M. Sanjaya, M. Hambal, N. Zakiah, and S. Aisyah, "SKRINING POTENSI SENYAWA AKTIF RIMPANG JERINGAU (*Acorus calamus* , L) SEBAGAI INHIBITOR TERHADAP RESEPTOR α -GLUCOSIDASE MANUSIA SECARA IN SILICO," vol. 6, no. 4, pp. 243–252, 2022.
- [25] M. O. E. (MOE), "Molecular Operating Environment (MOE)." Chemical Computing Group Inc, Canada, 2015.
- [26] Arwansyah, L. Ambarsari, and T. I. Sumaryada, "Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase," *Curr. Biochem.*, vol. 1, no. in silico, pp. 36–39, 2014.