



Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya

Andri Tilaqza^{1*}, Merlita Herbani², Zaenab Aqilah³

^{1,3}Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Indonesia

*Koresponden Penulis : andri.tilaqza@unisma.ac.id

ABSTRAK

Bunga lawang (*Illicium verum*) merupakan salah satu tanaman yang secara empiris digunakan untuk mengatasi tekanan peradangan, diabetes mellitus dan hipertensi. Bunga lawang mengandung beberapa senyawa bioaktif antara lain 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene; trans anethole; 1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone; 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene; 4-Hydroxybenzoic acid dan Methyl palmitate. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi anti hipertensi dari senyawa aktif bunga lawang dan prediksi profil farmakokinetikanya. senyawa bioaktif dari bunga lawang disimulasikan dengan reseptor neprilysin (PDB ID 5jmy) dan obat pembanding yang digunakan adalah sacubitrilat. Penelitian ini menggunakan simulasi molecular docking dengan menggunakan software PyRx, Visualisasi hasil menggunakan biovia discovery studio dan prediksi profil farmakokinetika serta toksisitas menggunakan web swissadme dan PKCSM. Lima senyawa bioaktif dari bunga lawang memiliki energy ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih besar dibandingkan obat pembanding. Semua senyawa bioaktif tersebut memenuhi kriteria lipinski. Berdasarkan uji prediksi toksisitasnya terhadap hepar dan jantung tidak ada senyawa yang toksik. Senyawa bioaktif pada bunga lawang memiliki potensi sebagai anti hipertensi lebih rendah dibandingkan obat pembanding sacubitrilat.

Kata kunci: Hipertensi, *In Silico*, Neprilysin, Star Anise

ABSTRACT

Star anise (*Illicium verum*) is a plant empirically used to treat inflammation, diabetes mellitus, and hypertension. Star anise contains several bioactive compounds, including 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene; anethole trans; 1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone; 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene; 4-Hydroxybenzoic acid and Methyl palmitate. This study aims to determine the antihypertensive potential of the active compounds of star anise and predict its pharmacokinetic profile. Bioactive compounds from star anise were simulated with neprilysin receptors (PDB ID 5jmy), and the reference drug used was sacubitrilat. This study used molecular docking simulations using PyRx software, visualization of results using Biovia Discovery Studio, and predictions of pharmacokinetic profiles and toxicity using Swissadme web and PKCSM. Five bioactive compounds from star anise have higher binding energy and inhibition constant than the reference drugs. All of these bioactive compounds met the Lipinski criteria. Based on the toxicity prediction test on the liver and heart, there are no toxic compounds. The bioactive compounds in star anise have lower antihypertensive potential than the reference sacubitrilat.

Keywords: Hypertension, *In Silico*, Neprilysin, Star Anise

doi: 10.33474/e-jbst.v9i1.529

Diterima tanggal 21 Juni 2023– Diterbitkan Tanggal 26 Agustus 2023

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang paling umum terjadi pada populasi penduduk di negara maju dan berkembang. Hipertensi menjadi faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular dan berkontribusi terhadap munculnya banyak komorbiditas, di antaranya adalah gagal jantung, stroke, gangguan ginjal, gangguan syaraf dan lain lain [1]. Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah pada pembuluh darah arteri secara persisten dengan peningkatan sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg [2]. Prevalensi hipertensi di Indonesia termasuk tinggi yakni 31,7%. Hal ini menunjukkan bahwa 1 dari 3 penduduk Indonesia yang berusia 18 tahun keatas menderita hipertensi. Banyak faktor yang mempengaruhi kenaikan angka prevalensi ini seperti faktor genetik, aktivitas fisik yang kurang, efek samping penggunaan obat, kebiasaan merokok dan minum alkohol, serta asupan makanan yang tidak sehat [3].

Peningkatan angka prevalensi tersebut memicu penelitian-penelitian obat baru dalam pengobatan penyakit hipertensi, salah satu upaya adalah mengoptimalkan kinerja *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP). ANP merupakan hormon yang memiliki efek menurunkan curah jantung, meningkatkan diuresis dan pengeluaran ion natrium, serta memiliki efek vasodilator. Sehingga hormon ANP memiliki peran penting dalam pengaturan tekanan darah dalam tubuh manusia. Namun hormon ANP tidak dapat berfungsi dengan optimal karena adanya enzim yang menyebabkan penghambatan terhadap kinerjanya yakni enzim neprilysin. Penghambatan terhadap reseptor neprilysin menjadi salah satu target obat anti hipertensi yang terbaru [1].

Obat neprilysin inhibitor yang digunakan masih tergolong obat sintesis. Obat sintesis memiliki banyak manfaat namun juga memiliki resiko efek samping seperti hipotensi, sakit kepala, kelelahan, batuk dan gangguan fungsi seksual, sehingga masyarakat mencari alternatif pengobatan menggunakan tanaman herbal untuk menunjang pengobatan hipertensi [4]. Salah satu tanaman herbal yang digunakan untuk mengobati hipertensi secara empiris adalah bunga lawang (*Illicium verum*). *Illicium verum* (Illiciaceae) merupakan tanaman yang memiliki bunga berwarna ungu-merah dan memiliki buah berbentuk bintang serta beraroma seperti adas manis. Buahnya sering digunakan sebagai bumbu masakan oleh masyarakat. Secara tradisional bunga lawang digunakan untuk menurunkan kolesterol, kadar glukosa darah, tekanan darah dan peradangan [5].

Penggunaan bunga lawang sebagai terapi penunjang untuk hipertensi perlu dibuktikan dengan pengujian ilmiah karena belum ada data penelitian sebelumnya. Pengujian potensi aktivitas farmakologi tanaman obat dapat dilakukan secara *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Pengujian *in silico* merupakan tahapan awal dalam pengujian potensi aktivitas farmakologi kandidat obat baru yang paling sering digunakan karena pengerjaannya mudah, efektif dan waktu pengerjaan lebih efisien [6,7]. Pengujian *in silico* menggunakan piranti lunak untuk memprediksi interaksi kimia antara senyawa uji dengan reseptor target secara molekuler sehingga dapat diprediksi aktivitas dari suatu senyawa aktif [7].

Selain pengujian prediksi potensi aktivitas farmakologi dengan *in silico*, dibutuhkan pengujian lain untuk mendukung hasil tersebut yakni prediksi profil farmakokinetika. Farmakokinetika merupakan respon tubuh terhadap suatu senyawa obat dari mulai tahapan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresinya. Pengujian prediksi profil farmakokinetika suatu senyawa kandidat obat penting dilakukan untuk mengetahui apakah suatu senyawa memiliki ketersediaan hayati yang baik dalam sirkulasi sistemik sehingga layak untuk dikembangkan menjadi suatu kandidat obat [8].

Material dan Metode

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini makromolekul reseptor neprilysin yang diunduh dari web <https://www.rcsb.org/>, diperoleh dari difraksi sinar-X dengan resolusi 2,0 Å (PDB ID 5jmy). Ligan pembanding yang digunakan adalah native ligan sacubitrilat yang sudah dipisahkan dari kompleks reseptor neprilysin. Ligan uji didapatkan dari hasil pengujian LCMSMS ekstrak bunga



lawang penelitian dari jurnal ilmiah [9]. Struktur ligan didapatkan dari web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Alat yang digunakan adalah komputer dengan spesifikasi OS Windows 11 64-bit, Processor 12th Gen Intel(R) Core(TM) i7-12650H 2.70 GHz AMD dan RAM 16 GB. Perangkat lunak yang digunakan adalah PyRx Virtual Screening Tool, Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298. web <http://www.swissadme.ch/> untuk pengujian profil fisikokimia dan farmakokinetika, web <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction> untuk pengujian prediksi toksisitas senyawa uji.

Metode

Preparasi Reseptor dan Ligan

Reseptor Neprilysin (PDB ID *5jmy*) dipisahkan dari molekul air dan ligan ligan yang menempel seperti sacubitrilat, zinc dan 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose, kemudian disimpan dalam format pdb. Reseptor neprilysin juga ditambahkan atom hidrogen agar memiliki suasana pH yang mendekati pH sitoplasma (pH 7) dan melengkapi residu asam amino yang telah kehilangan atom hidrogennya akibat pengaruh radiasi sinar X pada saat pengkristalan [11]. Sedangkan untuk ligan pembanding sacubitrilat didapatkan dengan memisahkan molekul air, ligan ligan lain dan makromolekul reseptor neprilysin sehingga didapatkan ligan tunggal sacubitrilat, selanjutnya disimpan dalam format pdb. Preparasi dilakukan dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio. Selanjutnya dilakukan minimalisasi energi pada ligan uji dan ligan pembanding agar membuat ligan lebih stabil mendekati keadaan awal selama proses penambatan molekul.

Validasi Metode Docking

Proses ini dilakukan untuk memastikan validitas perangkat lunak yang digunakan pada saat melakukan docking molekul. Validitas metode docking dilihat dari parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang menilai kemiripan posisi native ligan pada struktur kristal dengan posisi ligan hasil docking. Suatu protokol dikatakan valid apabila memiliki nilai RMSD kurang dari 2 Å [10]. Pengecekan nilai RMSD menggunakan web <https://zhanggroup.org/DockRMSD/>

Docking Ligan pada Reseptor Neprilysin

Penentuan titik koordinat pada grid box didapatkan dari koordinat native ligand sacubitrilat dari file reseptor neprilysin pada saat proses validasi metode. Proses docking antara ligan uji dan reseptor dilakukan menggunakan software PyRx Virtual Screening Tool.

Analisa dan Visualisasi Hasil Molekular Docking

Data yang dianalisa dari hasil molekular docking adalah energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi. Konstanta penghambatan (K_i) diperoleh dari energi ikatan (ΔG) menggunakan rumus: $K_i = \exp(\Delta G/RT)$, di mana R adalah konstanta gas universal ($1,985 \times 10^{-3} \text{ kkal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) dan T adalah suhu (298,15 K) [12]. Visualisasi hasil molekular docking dilakukan menggunakan software Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 untuk melihat ikatan residu asam amino dan jenis interaksi antara protein reseptor dengan ligan.

Prediksi Profil Fisikokimia dan Farmakokinetika

Prediksi profil fisikokimia dan profil farmakokinetika dianalisa menggunakan web <http://www.swissadme.ch/> dengan cara memasukkan *SMILE* ligan uji dan ligan pembanding yang didapatkan dari web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Profil fisikokimia yang dianalisa adalah kriteria lipinski. Parameter yang dinilai pada kriteria lipinski berupa berat molekul < 500 dalton,

koefisien partisi oktanol-air ($\log-P$) < 5 , donor ikatan hydrogen < 5 dan akseptor ikatan hydrogen < 10 . Sedangkan untuk profil farmakokinetika yang dianalisa adalah prediksi absorpsi pada saluran gastrointestinal, permeabilitas pada sawar darah otak, substrate P-gp, inhibitor pada enzim sitokrom P450 varian Cyp1A2, Cyp2C19, Cyp2C9, Cyp2D6, Cyp3A4 dan skor bioavailabilitas.

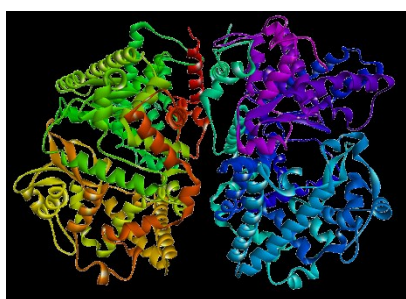
Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan dengan memasukkan *SMILE* ligan uji pada web <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction>. Parameter toksisitas yang dinilai adalah potensi hepatotoksik, kardiotoxik (hERG I inhibitor dan hERG II inhibitor) dan dosis letal 50 (LD50).

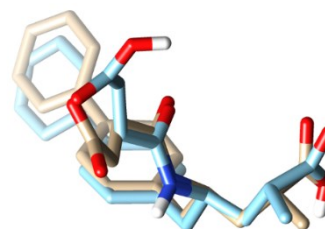
Hasil dan Diskusi

Hasil Penelitian

Struktur kristal protein neprilysin yang telah melalui proses preparasi penghilangan molekul air, ko-faktor dan beberapa native ligan dan Visualisasi interaksi antara native ligan (sacubitrilat) dengan ligan setelah Redocking dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Reseptor Neprilysin (PDB ID 5jmy)



Gambar 2. Overlay ligan sacubitrilat sebelum dan sesudah redocking

Hasil molecular docking antara protein reseptor neprilysin dengan ligan uji dan ligan pembanding sacubitrilat dapat dilihat pada Tabel 1. Sacubitrilat memiliki energi ikatan $-10,5$ kcal/mol. Senyawa 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene merupakan ligan yang memiliki nilai energi ikatan terendah yang mendekati sacubitrilat yaitu $-7,1$ kcal/mol diikuti oleh 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene; trans anethole; 4-Hydroxybenzoic acid; Methyl palmitate. Berdasarkan interaksi dengan residu asam amino ligan dengan protein target didapatkan hasil bahwa terdapat ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatis antara ligan dengan protein reseptor target. Untuk residu asam amino yang terlibat dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 3.

Selain dilakukan pengujian molecular docking juga dilakukan pengujian profil fisikokimia, profil farmakokinetika dan toksisitas ligan uji untuk memastikan bahwa ligan uji layak untuk dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro*. Pengujian profil fisikokimia ligan uji berdasarkan kriteria lipinski yakni berat molekul, Log P, jumlah akseptor ikatan hidrogen dan jumlah donor ikatan hidrogen dapat dilihat pada Tabel 3. Sedangkan hasil pengujian prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas pada organ hepar dan jantung dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5.

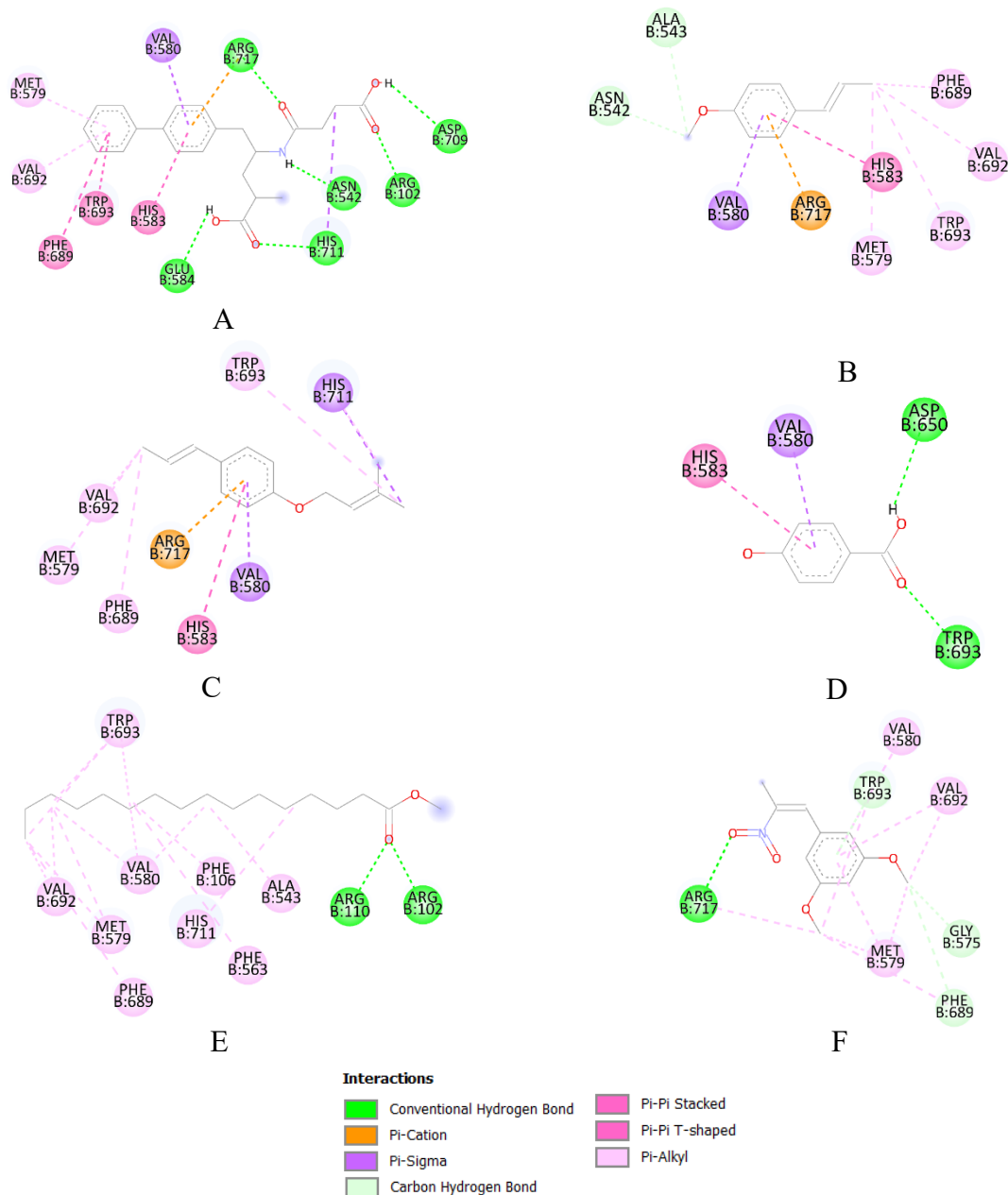


Tabel 1. Energi ikatan dan konstanta inhibisi ligan uji

Protein target	Ligan	Energi Ikatan (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μm)
Neprilisin (ID 5jmy)	sacubitrilat	-10,5	0,02
	trans anethole	-6,5	17,62
	1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene	-7,1	6,68
	4-Hydroxybenzoic acid	-6,1	37,01
	Methyl palmitate	-6,1	37,01
	3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene	-6,9	10,08

Tabel 2. Interaksi ligan uji terhadap reseptor neprilysin

Ligan	Ikata hydrogen konvensional	Ikatan karbon hidrogen	Interaksi hidrofobik			Interaksi elektrostatik
			Pi sigma	Pi alkil/alkil	Pi-pi	Pi -Cation
sacubitrilat	102 ARG 542 ASN 548 GLU 709 ASP 711 HIS 717 ARG		580 VAL	579 MET 692 VAL	583 HIS 689 PHE 693 TRP	
trans anethole		542 ASN 543 ALA	580 VAL	579 MET 689 PHE 692 VAL 693 TRP	583 HIS	717 ARG
1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene			580 VAL 711 HIS	579 MET 689 PHE 692 VAL 693 TRP	583 HIS	717 ARG
4-Hydroxybenzoic acid	650 ASP 693 TRP		580 VAL		583 HIS	
Methyl palmitate	102 ARG 110 ARG			106 PHE 543 ALA 563 PHE 579 MET 580 VAL 689 PHE 692 VAL 693 TRP		
3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene	717 ARG	575 GLY 689 PHE 693 TRP		575 GLY 580 VAL 692 VAL		



Gambar 3. Interaksi senyawa A (Sacubitrilat), B (Trans anethole), C (1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene), D (4-Hydroxybenzoic acid), E (Methyl palmitate), F (3,5-Dimethoxy-β-methyl-β-nitrostyrene) pada reseptor Npyrlisin



Selain dilakukan pengujian molecular docking juga dilakukan pengujian profil fisikokimia, profil farmakokinetika dan toksisitas ligan uji untuk memastikan bahwa ligan uji layak untuk dilakukan penelitian lanjutan secara in vitro. Pengujian profil fisikokimia ligan uji berdasarkan kriteria lipinski yakni berat molekul, Log P, jumlah akseptor ikatan hydrogen dan jumlah donor ikatan hydrogen dapat dilihat pada Tabel 3. Sedangkan hasil pengujian prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas pada organ hepar dan jantung dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 3. Kriteria Lipinski ligan uji

Ligan	Berat molekul	Log P	Jumlah Akseptor ikatan hydrogen	Jumlah donor ikatan hydrogen
trans anethole	148.205	2.7283	1	0
1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene	202.297	4.0647	1	0
4-Hydroxybenzoic acid	138.122	1.0904	2	2
Methyl palmitate	270.457	5.6407	2	0
3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene	223.228	2.3413	4	0

Tabel 4. Prediksi profil farmakokinetika

Ligan	Absorpsi pada gastrointestinal	Permeabilitas BBB	P-gp Substrate	Cyp1A2 inhibitor	Cyp2C19 inhibitor	Cyp2C9 inhibitor	Cyp2D6 inhibitor	Cyp3A4 inhibitor	Skor bioavailabilitas
trans anethole	Tinggi	ya	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	tidak	0,55
1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene	Tinggi	ya	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	0,55
4-Hydroxybenzoic acid	Tinggi	ya	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	0,85
Methyl palmitate	Tinggi	ya	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	tidak	0,55
3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene	Tinggi	ya	tidak	ya	ya	tidak	tidak	tidak	0,55

Tabel 5. Prediksi toksisitas ligan

Ligan	Toksistas		
	hepatotoksik	hERG I inhibitor	hERG II inhibitor
trans anethole	tidak	tidak	tidak
1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene	tidak	tidak	tidak
4-Hydroxybenzoic acid	tidak	tidak	tidak
Methyl palmitate	tidak	tidak	tidak
3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene	tidak	tidak	tidak

Pembahasan

Uji Molekular Docking



Hasil validasi metode molecular docking menunjukkan kemiripan posisi native ligan pada struktur kristal neprilysin dengan posisi ligan hasil docking dan memiliki nilai RMSD 1,009 Å, seperti yang tertera pada gambar 1. Hal ini menunjukkan bahwa metode docking yang dilakukan valid, karena memiliki nilai RMSD kurang dari 2 Å [10]. Nilai RMSD menunjukkan jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligan dengan protein setelah didocking-kan terhadap posisi ikatan native ligan yang sebenarnya [13].

Berdasarkan hasil analisa molekular docking yang dilakukan seperti yang tertera pada tabel 1 dapat diketahui bahwa kelima ligan uji yang terkandung didalam bunga lawang memiliki energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih besar dibandingkan ligan pembanding sacubitrilat. Energi ikatan menunjukkan kekuatan afinitas antara ligan uji dan reseptor target. Semakin kecil nilai energi ikatan antara ligan dan protein target maka semakin stabil kompleks senyawa yang terbentuk [14,15]. Hal ini disebabkan oleh peningkatan energi torsi kompleks yang membuat kompleks enzim-ligan menjadi stabil [16]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ligan uji memiliki afinitas yang lebih rendah dari pada ligan pembanding. Selain energi ikatan, kelima ligan uji pada bunga lawang juga memiliki konstanta inhibisi yang lebih besar dibandingkan ligan pembanding sacubitrilat. Konstanta Inhibisi (KI) menunjukkan potensi suatu senyawa dalam menghambat aktivitas reseptornya. Semakin rendah nilai konstanta inhibisi maka semakin kuat aktivitas inhibisinya [17]. Hasil tersebut menunjukkan senyawa yang terkandung dalam bunga lawang memiliki kemampuan yang lebih rendah untuk berikatan dengan sisi aktif reseptor Neprilysin dibandingkan native ligan.

Parameter lain yang dianalisa adalah residu ikatan asam amino dan interaksi antara ligan reseptor. Residu ikatan asam amino dan jenis interaksi kimia antara ligan dan reseptor mempengaruhi besaran energi ikatan antara ligan dan reseptor, sehingga dapat mempengaruhi stabilitas keadaan geometri molekul [18]. Berdasarkan Tabel 2 dan Gambar 3, Didapatkan hasil bahwa kelima ligan uji yang memiliki beberapa ikatan kimia dengan residu asam amino yang sama dengan ligan pembanding. Ligan pembanding sacubitrilat berikatan dengan reseptor neprilysin melalui residu asam amino 102 Arg, 542 Asn, 548 Glu, 709 Asp, 711 His, 717 Arg, 580 Val, 579 Met, 692 Val, 583 His, 689 Phe, 693 Trp. Trans anethole dan 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene memiliki 4 ikatan kimia yang sama dengan sacubitrilat yakni pada 580 Val, 579 Met, 692 Val dan 583 His. Methyl palmitate memiliki 3 ikatan yang sama (102 Arg, 579 Val, 692 Val) sedangkan 4-Hydroxybenzoic acid (580 Val, 583 His) dan 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene (717 Arg, 692 Val) memiliki 2 ikatan kimia yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa ligan uji memiliki kemiripan ikatan kimia pada sisi aktif yang sama dengan sacubitrilat pada reseptor neprilysin sehingga mempengaruhi afinitas ikatan dan potensi penghambatan terhadap reseptor.

Interaksi antara ligan dan reseptor terjadi secara intermolekul antara lain ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik dan interaksi lainnya. Ikatan hidrogen yang terbentuk dapat berupa ikatan hidrokarbon, ikatan hidrogen konvensional dan ikatan donor pi. Interaksi elektrostatik dapat berupa jembatan garam pi-anion dan pi-kation. Interaksi hidrofobik dapat berupa p-alkil, pi-sigma, alkil, pi-pi-stacked, dan pi-pi T-shaped, sedangkan interaksi lainnya berupa pi-lone pair dan interaksi halogen [6]. Ligan pembanding memiliki enam ikatan hidrogen yang terikat pada residu asam amino (102 Arg, 542 Asn, 548 Glu, 709 Asp, 711 His, 717 Arg). Ikatan hidrogen merupakan ikatan terkuat yang mengandung atom hidrogen. Ikatan hidrogen yang terbentuk berguna untuk kestabilan struktur kompleks. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk, semakin kompleks strukturnya [19]. Selain ikatan hidrogen, Interaksi elektrostatik dan interaksi hidrofobik juga mempengaruhi stabilitas ligan terhadap reseptor [19,20]. Ikatan hidrogen adalah ikatan yang paling kuat yang mengandung atom hidrogen. Ikatan hidrogen yang terbentuk berguna untuk kestabilan struktur kompleks. Semakin banyak jumlah dari ikatan hidrogen yang terbentuk maka akan semakin kompleks strukturnya [19].



Profil Sifat Fisikokimia

Berdasarkan hasil prediksi sifat fisikokimia pada Tabel 3, senyawa trans anethole; 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene; 4-Hydroxybenzoic acid; Methyl palmitate; 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene memenuhi kriteria Lipinski sehingga semua ligan uji memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi senyawa obat. *Lipinski Rule of Five* digunakan dalam penelitian ini untuk memprediksi sifat fisikokimia suatu senyawa dalam penelitian pengembangan obat. Aturan ini menyatakan bahwa suatu senyawa memiliki sifat permeabilitas tinggi dan mudah diabsorpsi jika senyawa tersebut memiliki berat molekul kurang dari 500 Da, Log P < 5, donor hidrogen kurang dari 5, dan akseptor hidrogen kurang dari 10 [21,22].

Senyawa yang memiliki berat molekul lebih besar dari 500 Da sulit untuk berdifusi dalam menembus membran biologis [22,23]. Nilai log P (koefisien partisi) menentukan sifat lipofilitas suatu senyawa, semakin lipofil maka semakin mudah dalam menembus membran biologis sehingga bioavailabilitas suatu senyawa obat. Nilai Log P optimal untuk suatu senyawa adalah kurang dari 5. Selain berat molekul dan Log P, Jumlah donor dan akseptor hidrogen juga mempengaruhi kemampuan permeabilitas suatu senyawa dalam menembus membran plasma. Jumlah donor dan akseptor hidrogen yang berlebih akan menurunkan permeabilitas senyawa dalam menembus membrane biologis dan menurunkan absorpsinya [22]

Profil Farmakokinetika.

Hasil evaluasi prediksi profil farmakokinetik (Tabel 4) memperlihatkan senyawa trans anethole; 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene; 4-Hydroxybenzoic acid; Methyl palmitate; dan 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene memiliki profil absorpsi pada gastrointestinal yang tinggi, dapat menembus sawar darah otak serta tidak bertindak sebagai P-glycoprotein (P-gp). P-gp merupakan *Efflux transporters* yang memegang peranan penting dalam proses distribusi obat pada berbagai organ. Transporter ini juga berperan dalam memompa obat Kembali ke dalam lumen usus sehingga dapat mengurangi jumlah obat yang diabsorpsi [8]. Hal ini selaras dengan hasil Analisa kriteria Lipinski bahwa semua ligan uji memenuhi kriteria Lipinski sehingga mudah untuk diabsorpsi dan menembus membran biologis serta memiliki nilai bioavailabilitas yang baik.

Dalam segi prediksi metabolisme yakni interaksi ligan uji dengan enzim sitokrom P450 (CYP). CYP merupakan enzim yang berperan penting dalam proses metabolisme obat. Lima jenis isoform CYP mayor yang paling berperan dalam proses metabolisme adalah CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Penghambatan pada isoenzim CYP mayor menyebabkan interaksi farmakokinetika, efek samping, efek toksik akibat dari penurunan ekskresi obat atau peningkatan akumulasi obat [22]. senyawa 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene dan 4-Hydroxybenzoic acid tidak menghambat 5 isoform utama enzim sitokrom P450. Trans anethole dan Methyl palmitate memiliki aktivitas penghambatan pada isoform CYP1A2, sedangkan 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene menghambat isoform CYP1A2 dan CYP2C19.

Profil Toksisitas

Selain dilakukan pengujian aktivitas pada senyawa bioaktif pada bunga lawang, juga dilakukan pengujian toksisitas. Pengujian toksisitas yang dilakukan adalah prediksi toksisitas pada jantung dan hati. Pengujian toksisitas pada jantung dinilai dari ada tidaknya penghambatan pada hERG I dan hERG II. hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) mengkode ekspresi kanal ion kalium (K⁺) yang memegang peran penting dalam repolarisasi pada otot jantung. penghambatan hERG merupakan salah satu penyebab utama ventrikel takikardi dan Torsades de Pointes [24]. Dari hasil pengujian pada Tabel 5 didapatkan bahwa senyawa trans anethole; 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl) benzene; 4-Hydroxybenzoic acid; Methyl palmitate; 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene tidak bersifat menghambat hERG I dan II. Berdasarkan pengujian prediksi hepatotoksitas senyawa bioaktif pada bunga lawang diperoleh hasil bahwa senyawa trans anethole; 1-(3-Methyl-2-butenoxy)-4-(1-propenyl)



benzene; 4-Hydroxybenzoic acid; Methyl palmitate; 3,5-Dimethoxy- β -methyl- β -nitrostyrene tidak menyebabkan efek toksik pada hati. Hepatotoksisitas merupakan kerusakan pada organ hati sebagai akibat dari zat kimia ataupun obat-obatan [25].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa kelima senyawa bioaktif pada tanaman bunga lawang memiliki potensi sebagai anti hipertensi melalui mekanisme penghambatan terhadap reseptor neprilysin namun tidak sebaik obat pembanding sacubitrilat. Berdasarkan prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas, kelima senyawa bioaktif pada tanaman bunga lawang memiliki profil farmakokinetika yang cukup baik dan tidak toksik terhadap organ hepar ataupun jantung.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Hibah Penelitian UNISMA (Hi-MA) Universitas Islam Malang yang telah mendukung pendanaan dan pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Salazar, J., Rojas-Quintero, J., Cano, C., Pérez, J.L., Ramírez, P., Carrasquero, R., Torres, W., Espinoza, C., Chacín-González, M. and Bermúdez, V., 2020. Neprilysin: a potential therapeutic target of arterial hypertension?. *Current cardiology reviews*, 16(1), pp.25-35.
- [2] Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. and Posey, L.M., 2014. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, ed. *Connecticut: Appleton and Lange*, 4, pp.141-142.
- [3] Kementerian Kesehatan RI. 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. 220pp
- [4] Azizah, N., Halimah, E., Puspitasari, I.M. and Hasanah, A.N., 2021. Simultaneous use of herbal medicines and antihypertensive drugs among hypertensive patients in the community: a review. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, p.259.
- [5] Wang, G.W., Hu, W.T., Huang, B.K. and Qin, L.P., 2011. Illicium verum: a review on its botany, traditional use, chemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 136(1), pp.10-20.
- [6] Damayanti, S., Khonsa, K., & Amelia, T. 2021. Antiviral activity and toxicity prediction of compounds contained in figs (*Ficus carica* L.) by in silico method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 21-33. <http://journal.unpad.ac.id/ijpst/article/view/29868>
- [7] Pinzi, L., & Rastelli, G. 2019. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20 (18), 4331. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4331>
- [8] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V., 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), pp.1-13.
- [9] Wei, L., Hua, R., Li, M., Huang, Y., Li, S., He, Y. and Shen, Z., 2014. Chemical composition and biological activity of star anise *Illicium verum* extracts against maize weevil, *Sitophilus zeamais* adults. *Journal of Insect Science*, 14(1), p.80.
- [10] Istyastono, E.P. 2010. *Seri Kimia Medisinal Komputasi: Langkah Praktis Docking Gratis*, www.molmod.org. Yogyakarta



- [11] Drie, J. H. 2005. Pharmacophore-based virtual screening: A practical perspective. In J. Alvarez dan B. Shoichet. *Virtual Screening in Drug Discovery*. CRC Press Florida- USA
- [12] Ortiz, C.L.D., Completo, G.C., Nacario, R.C. and Nellas, R.B., 2019. Potential inhibitors of galactofuranosyltransferase 2 (GltT2): molecular docking, 3D-QSAR, and in silico ADMETox studies. *Scientific reports*, 9(1), pp.1-28.
- [13] Nauli, T. 2014. Penentuan sisi aktif selulase aspergillus niger dengan docking ligan. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia (Indonesian Journal of Applied Chemistry)*, 16(2), 94-100. <http://kimia.lipi.go.id/%20InaJAC/index.php/InaJAC/article/view/14>.
- [14] Pebriana, R. B., Romadhon, A. F., Yunianto, A., Rokhman, M. R., Fitriyah, N. Q., Jenie, R. I., & Meiyanto, E. 2012. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesteron: studi interaksinya sebagai selective progesterone receptor modulators (SPRMs). <https://publikasiilmiah.ums.ac.id/xmlui/handle/11617/970>
- [15] Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudiayanti, D., dan Siahaan, P. 2017. Molecular Docking of Interaction between ECadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH2) Simulated on 20 ns. *Journal of Scientific and Applied Chemistry*. 20(1): 30-36
- [16] Tambunan, U.S.F., Alamudi, S. 2010. Designing cyclic peptide inhibitor of dengue virus NS3-NS2B protease by using molecular docking approach. *Bioinformation*. 5(6):250-254.
- [17] Umamaheswari, M., Madeswaran, A., and Asokkumar, K., 2013. Virtual Screening Analysis and In-vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 12(3): 317–323.
- [18] Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11-19. <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/cbj/article/view/17857>
- [19] Pratama, R. R. and Nashihah, S. 2021. ‘Studi Penambatan Molekuler Senyawa Flavonoid Daun Jambu Biji (Psidium guajava L.) Terhadap SARS-CoV-2 3CL Protease’, *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(1), pp. 9–24. doi: 10.37874/ms.v6i1.216
- [20] Lins, L., & Brasseur, R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. *The FASEB journal*, 9(7), 535-540. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.9.7.7737462>
- [21] Neidle S. Design Principles for Quadruplex-binding Small Molecules. In: *Therapeutic Applications of Quadruplex Nucleic Acids*. Academic Press; 2012. p. 151–74.
- [22] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17
- [23] Marillia, V., Rusdi, B. and Fakhri, T.M., 2021. Uji Aktivitas Senyawa Apigenin dan Turunannya terhadap Reseptor Beta-1 Adrenergik sebagai Antihipertensi secara In Silico. *Prosiding Farmasi*, pp.406-415.
- [24] Munawar, S., Windley, M.J., Tse, E.G., Todd, M.H., Hill, A.P., Vandenberg, J.I. and Jabeen, I., 2018. Experimentally validated pharmacoinformatics approach to predict hERG inhibition potential of new chemical entities. *Frontiers in pharmacology*, 9, p.1035.
- [25] Stournaras, E. and Tziomalos, K., 2015. Herbal medicine-related hepatotoxicity. *World Journal of Hepatology*, 7(19), p.2189.