

Identifikasi Peptida Bioaktif Udang Laut *Acetes Chinensis* sebagai Antihipertensi Secara *In Silico*

Nawang Wulan Rachmatillah & Salsabila Wijaya & Dina Mulyanti & Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: nawangwulan317@gmail.com, salsabilawijaya.unisba.ac.id, dina.sukma83@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Hypertension is a cardiovascular disease with systolic blood pressure and diastolic blood pressure above 140/90 mmHg and is not an infectious disease. The FCVLRP and IFVPAF peptide bioactive compounds from the sea prawn *Acetes Chinensis* are known to have antihypertensive activity. The purpose of this study was to identify the interaction between the bioactive peptide FCVLRP and IFVPAF with the ACE target receptor. This research was carried out by modeling the test compound using the PEPFOLD3 site, then macromolecular preparation was carried out using the BIOVIA Discovery Studio 2019 software, then protein-peptide-based molecular docking was carried out using the PatchDock server and finally, the analysis of the simulation results of protein-peptide-based molecular anchoring was carried out using the BIOVIA Discovery Studio 2019 software. Based on the results of protein-peptide-based molecular tethering, the bioactive peptide IFVPAF compound from the sea prawn *Acetes Chinensis* has a good affinity for ACE receptors with an ACE value of -276.21 KJ/mol which is the lowest value so that it can be a candidate for antihypertensive.

Keywords: antihypertensive, peptida bioactive compounds, protein-peptida based molecular docking

ABSTRAK: Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular dengan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik nya diatas 140/90 mmHg, dan bukan termasuk penyakit menular. Senyawa bioaktif peptida FCVLRP dan IFVPAF dari udang laut *Acetes chinensis* diketahui memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu mengidentifikasi interaksi antara senyawa bioaktif peptida FCVLRP dan IFVPAF dengan reseptor target ACE. Penelitian ini dilakukan dengan pemodelan senyawa uji pemodelan senyawa uji menggunakan situs PEPFOLD3, kemudian dilakukan preparasi makromolekul menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery studio 2019, lalu dilakukan penambatan molecular berbasis protein-peptida menggunakan server PatchDock dan yang terakhir dilakukan analisis hasil simulasi penambatan molecular berbasis protein-peptida menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery studio 2019. Berdasarkan hasil penambatan molecular berbasis protein-peptida, senyawa bioaktif peptida IFVPAF dari udang laut *Acetes chinensis* memiliki afinitas yang baik terhadap reseptor ACE dengan nilai ACE sebesar -276,21 kJ/mol yang merupakan nilai terendah sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat antihipertensi.

Kata kunci: antihipertensi, senyawa bioktif peptida, penambatan molekuler berbasis protein-peptida

1 PENDAHULUAN

Tekanan darah yang tinggi dan melebihi batas normal disebut dengan hipertensi. Prevalensi hipertensi di wilayah asia tenggara mencapai 25% total penduduk dan menempati posisi ke tiga tertinggi. Pada tahun 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 34,11% pada penduduk > 18 tahun (WHO, 2013). Penyakit ini berkaitan dengan regulasi tekanan darah yang dipengaruhi oleh sistem RAS (*Renin Angiotensin*) dalam tubuh yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II oleh ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) (Ri *et al.*, 2020).

ACE merupakan enzim yang memiliki peran penting dalam mengatur tekanan darah, sehingga salah satu upaya dalam menangani permasalahan hipertensi yaitu dengan mengembangkan kandidat

obat melalui penghambatan aktivitas enzim ACE. Penghambatan pada enzim ini menunjukkan adanya aktivitas sebagai antihipertensi. telah banyak penelitian mengenai derivat peptida ACE *inhibitor* yang berasal dari makanan laut.

Tingginya tekanan darah dapat memicu terjadinya penyakit jantung, serangan jantung dan juga stroke (CDC, 2020). Tekanan darah dikatakan tinggi apabila nilai sistolik dan juga diastolik masing-masing berada diatas 140 mmHg dan 90 mmHg. Hipertensi terbagi menjadi dua yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan hipertensi yang tidak diketahui faktor penyebabnya, sedangkan hipertensi sekunder diketahui faktor penyebabnya seperti penyakit jantung, ginjal ataupun penyakit endoktrin (Kusuma *et al.*, 2017).

Hipertensi yang tidak terdeteksi dan terjadi secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan komplikasi yang lebih parah. Komplikasi yang terjadi akibat hipertensi dapat berupa infark miokard, jantung koroner, gagal jantung kongesif, apabila terjadi penyumbatan pembuluh darah di otak dapat menyebabkan stroke, sedangkan pada ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal kronis dan bila mengenai mata dapat menyebabkan renopati hipertensif (Nuraini, 2015)

Penyebab terjadinya hipertensi dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu genetik, obesitas, jenis kelamin, stres, serta pola hidup yang tidak sehat. Pada faktor secara genetik, Seseorang yang memiliki riwayat hipertensi pada keluarganya dapat beresiko mengalami hipertensi. Prevalensi hipertensi mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya usia. Menjalani pola hidup sehat dapat menurunkan tekanan darah dan dapat meminimalisir terjadinya permasalahan kardiovaskular. Pemantauan dan pengontrolan tekanan darah secara teratur dapat menurunkan resiko kematian. Pola hidup sehat yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya hipertensi yaitu penurunan berat badan, melakukan olahraga, tidak merokok dan tidak meminum alkohol serta mengurangi asupan garam (Dipiro, J., 2011).

Terdapat banyak organisme laut yang merupakan sumber makanan dan obat, salah satunya yaitu udang *acetes chinensis*. Udang *acetes chinensis* merupakan spesies udang yang terdapat di teluk Bo Hai Cina (H *et al.*, 2006). Hidrolisat udang *acetes chinensis* diketahui dapat menghambat tekanan darah pada yang rawan stroke akibat hipertensi (Nii *et al.*, 2008). Udang laut *acetes chinensis* diketahui dapat menghambat secara signifikan kenaikan tekanan darah pada tikus hipertensi. Hal tersebut diyakini karena terdapatnya senyawa bioaktif peptida pada udang laut *acetes chinensis* yang memiliki aktivitas sebagai ACE inhibitor.

Rumusan permasalahan pada penelitian ini yaitu apakah senyawa bioaktif peptida udang laut memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi antara senyawa bioaktif peptida FCVLRP dan IFVPAF yang berasal dari udang laut *acetes chinensis* dengan reseptor target ACE secara *in silico*.

2 METODOLOGI

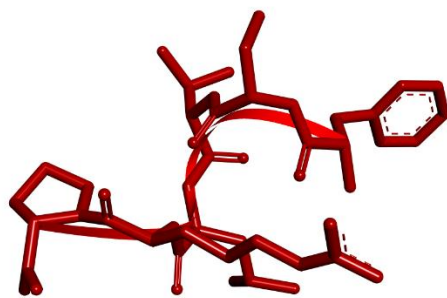
Bahan yang digunakan adalah senyawa bioaktif peptida laut yang berasal dari udang laut *acetes chinensis* dengan urutan asam amino FCVLRP dan IFVPAF serta struktur kristal makromolekul Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) dengan kode PDB 2X91 yang membentuk kompleks dengan lisinopril.

Pemodelan senyawa uji dilakukan menggunakan server PEP-FOLD3 yang merupakan software untuk pemodelan sequencing peptida agar diperoleh struktur 3D. Namun model yang dihasilkan diubah kedalam bentuk pdb dengan aplikasi Pymol agar dapat di aplikasikan kedalam software Biovia Discovery 2019 untuk di preparasi. Struktur makromolekul dengan lisinopril perlu dipisahkan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2019 dengan menghapus molekul air, memisahkan antara makromolekul dengan ligan alami dan disimpan dalam format dot pdb. Penambatan molekuler berbasis protein-peptida menggunakan server PatchDock dilakukan dengan tujuan identifikasi interaksi antara reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) dengan molekul peptida udang. Dilakukan analisis hasil docking menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery studio visualizer* 2019 untuk melihat interaksi dari residu asam amino serta gambar hasil visualisasi.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Pada penelitian ini dilakukan identifikasi interaksi yang terjadi antara senyawa bioaktif dari udang *acetes chinensis* yaitu FCVLRP dan IFVPAF dengan reseptor target ACE secara *in silico* yang telah dilakukan purifikasi dan karakterisasi oleh peneliti sebelumnya.

Antihipertensi merupakan kemampuan senyawa untuk menghambat kerja ACE ketika merubah angiotensin I menjadi angiotensin II, disebut dengan ACE inhibitor. ACE inhibitor banyak ditemukan pada bioaktif peptida, termasuk angiotensin I dan angiotensin II. Peptida ACE inhibitor ini dapat berikatan langsung dengan sisi aktif ACE (inhibitor kompetitif) atau keduanya dapat berikatan dengan ACE (inhibitor nonkompetitif) (Arihara, 2013).



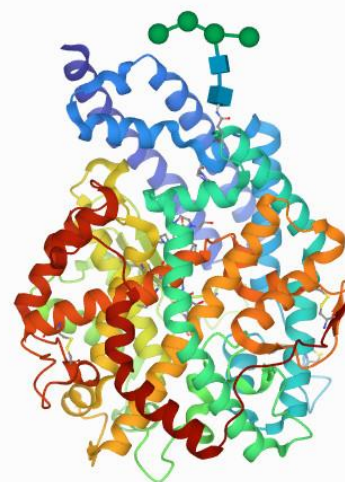
(a)



(b)

Gambar 1. Struktur 3D senyawa peptida (a) FCVLRP (b) IFVPAF udang laut *acetes chinensisae*

Sekuensing bioaktif peptida dimodelkan menjadi struktur tiga dimensi menggunakan server PEP-FOLD3 dan konformasi yang dipilih yaitu berdasarkan energi sOPEP yang terbaik dimana menggambarkan konformasi mendekati dengan aslinya sehingga menghasilkan interaksi yang stabil dengan makromolekul. Setruktur 3D peptida bioaktif udang *Acetes chinensis* dapat dilihat pada gambar 1. Berdasarkan hasil energi sOPEP yang dihasilkan, maka dapat di prediksi bahwa senyawa peptida tersebut dapat berikatan dengan reseptor ACE.



Gambar 2 struktur makromolekul *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) (PDB:2X91)

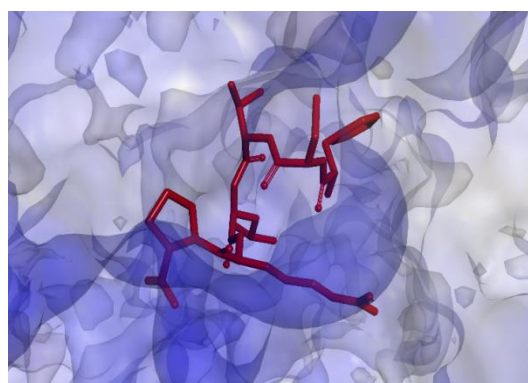
Struktur makromolekul kristal reseptor ACE yang membentuk kompleks dengan lisinopril dipilih sebagai reseptor uji dan kemudian di preparasi dengan menghilangkan molekul air, memisahkan antara ligan alami dan makromolekulnya yang bertujuan agar bioaktif peptida membentuk interaksi yang stabil dan di evaluasi sisi aktifnya dengan menggunakan aplikasi *Biovia discovery studio visualizer 2019*. Molekul air yang terdapat pada reseptor memiliki kemampuan untuk berikatan dengan ligan sehingga dapat mengganggu pada saat proses *docking* berlangsung.

Tabel 1. hasil *molecular docking* peptida udang laut *acetes chinensisae* dengan reseptor ACE

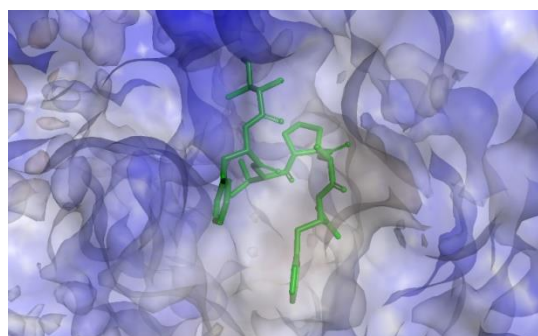
No	Senyawa uji	PatchDock score	ACE score (kj/mol)
1.	lisinopropil	6056	-106,29
2.	FCVLRP	7366	-153,44
3.	IFVPAF	6456	-276,21

Mocular docking antara biokatif peptida dengan reseptor ACE dilakukan menggunakan server PatchDock. Pemilihan model terbaik dilakukan berdasarkan nilai PatchDock. Semakin

tinggi nilai Patchdock menandakan semakin baik konformasi *docking*nya. Nilai afinitas yang paling baik didapatkan berdasarkan nilai *Atomic Contact Energy* (ACE). Hasil yang diperoleh merupakan *docking scores* atau nilai ACE yang menunjukkan energi yang dibutuhkan protein untuk saling mengikat (Fakih and Dewi, 2020). Semakin kecil nilai ACE maka semakin baik afinitasnya antara ligan dengan reseptor. Hasil *docking* dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan hasil *docking*, peptida IFVPAF memiliki afinitas yang paling baik diantara peptida FCVLRP dan lisinopropil terhadap reseptor ACE dengan nilai ACE terendah yaitu -276,21 kJ/mol sedangkan nilai ACE untuk peptida FCVLRP yaitu -153,44 kJ/mol. Kedua peptide uji memiliki afinitas yang lebih baik dari ligan pembanding nya dimana nilai ACE untuk kedua peptide uji lebih rendah dibanding dengan nilai ACE untuk ligan pembanding.

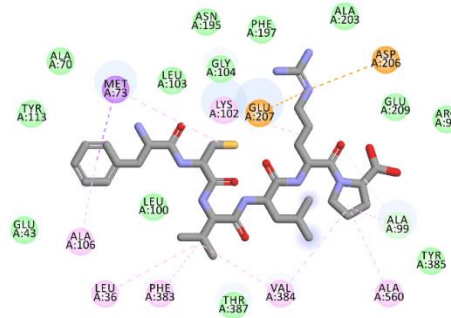


(a)

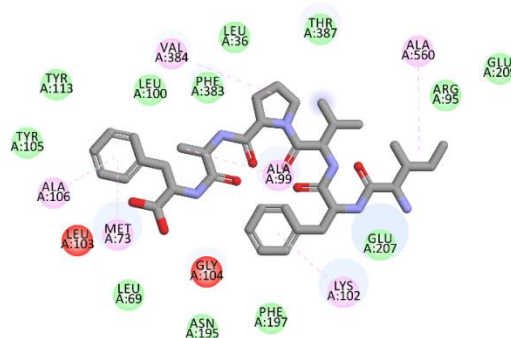


(b)

Gambar 3 interaksi 3D peptida (a) FCVLRP (b) IFVPAF udang laut *acetes chinensis* dengan reseptor ACE



(a)



(b)

Gambar 4. interaksi 2D peptida (a) FCVLRP (b) IFVPAF udang laut *acetes chinensis* dengan reseptor ACE

Analisis hasil *docking* dilakukan untuk melihat visualisasi interaksi dengan residu asam amino. Visualisasi interaksi 3D dan 2D dapat dilihat pada gambar 3 dan 4. Interaksi residu asam amino antara peptida FCVLRP dengan reseptor ACE dapat dilihat pada tabel 2 menghasilkan 12 interaksi yaitu 1 interaksi hidrogen (dengan Ala99), 1 interaksi elektrostatis (dengan Asp206), dan 10 interaksi hidrofobik (dengan Met73, Met73, Leu36, Val384, Lys102, Val384, Ala99, Ala560, Ala106, dan Phe383). Interaksi residu asam amino antara peptida IFVPAF dengan reseptor ACE dapat dilihat pada tabel 3 menghasilkan 6 interaksi hidrofobik (dengan Val384, Ala99, Ala560, Lys102, Met73, dan Ala106). Adanya interaksi residu asam amino yang dihasilkan menunjukkan bahwa peptida uji berada pada sisi aktif reseptor nya

Tabel 2. residu asam amino antara peptida FCVLRP dengan reseptor ACE

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Interaksi
1.	ASP206	5,41643	Interaksi elektrostatik
2.	ALA99	3,25891	Ikatan hidrogen
3.	MET73	3,98145	Interaksi hidrofobik
4.	MET73	4,84675	Interaksi hidrofobik
5.	LEU36	5,13488	Interaksi hidrofobik
6.	VAL384	5,05865	Interaksi hidrofobik
7.	LYS102	3,424	Interaksi hidrofobik
8.	VAL384	5,2048	Interaksi hidrofobik
9.	ALA99	3,08989	Interaksi hidrofobik
10.	ALA560	4,92206	Interaksi hidrofobik
11.	ALA106	4,97504	Interaksi hidrofobik
12.	PHE383	4,28356	Interaksi hidrofobik

TABEL 3. residu asam amino antara peptida IFVPAF dengan reseptor ACE

No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Interaksi
1.	VAL384	5,41643	Interaksi hidrofobik
2.	ALA99	3,25891	Interaksi hidrofobik
3.	ALA560	3,98145	Interaksi

			hidrofobik
4.	LYS102	4,84675	Interaksi hidrofobik
5.	MET73	5,13488	Interaksi hidrofobik
6.	ALA106	5,05865	Interaksi hidrofobik

4 KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai identifikasi interaksi molekuler antara Senyawa bioaktif peptida IFVPAF yang berasal dari udang laut *Acetes chinensis* dengan reseptor target ACE secara in silico memiliki afinitas yang baik dengan nilai ACE sebesar -276,21 kJ/mol sehingga senyawa tersebut dapat dijadikan kandidat sebagai antihipertensi.

ACKNOWLEDGE

Terimakasih kepada ibu Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Farm. dan bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan kepada penulis dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arihara, k. (2013). *relevants of peptidas bioactivity in foods*. in *protelmics in foods* (pp. 447-463). springer.
- CDC (2020) *High Blood Pressure* | *cdc.gov*. Available at: <https://www.cdc.gov/bloodpressure/index.htm> (Accessed: 27 May 2021).
- Dipiro, J., D. (2011) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e* | *AccessPharmacy* | *McGraw-Hill Medical*. Available at: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2577> (Accessed: 27 May 2021).
- Fakhri, T. M. and Dewi, M. L. (2020) 'Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut sebagai Kandidat Inhibitor Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), p. 76.

doi: 10.25077/jsfk.7.1.76-82.2020.

- H, H.-L. *et al.* (2006) 'Analysis of novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from protease-hydrolyzed marine shrimp *Acetes chinensis*', *Journal of peptide science: an official publication of the European Peptide Society*, 12(11), pp. 726–733. doi: 10.1002/PSC.789.
- Kusuma, E. *et al.* (2017) 'Peningkatan Pengetahuan tentang Hipertensi Guna Perbaiki Tekanan Darah pada Anak Muda di Dusun Japanan, Margodadi, Sayegan, Sleman, Yogyakarta', *Jurnal Pengabdian kepada Masyarakat*, 3(1). doi: 10.22146/jpkm.23286.
- Nii, Y. *et al.* (2008) 'Determination of antihypertensive peptides from an izumi shrimp hydrolysate', *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 72(3), pp. 861–864. doi: 10.1271/bbb.70565.
- Nuraini, B. (2015) *Risk factors of hypertension*, *J MAJORITY* /.
- Ri, K. K. *et al.* (2020) 'pusdatin.kemkes.go.id pusdatin kemkes pusdatin kemenkes'. Available at: www.p2ptm.kemkes.go.id (Accessed: 26 May 2021).
- WHO (2013) 'WHO | A global brief on hypertension', *WHO*.
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). *Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (Aegle Marmelos (L.)Correa) dengan Metode DPPH*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 1-8.