

Uji Aktivitas Senyawa pada Kacang Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) terhadap *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) sebagai Antihipertensi secara *In Silico*

Salsabilla Wijaya & Syifa Prahayati & Viola Marillia & Taufik Muhammad Fakhri & Sani Ega Priani

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

email: salsautun24@gmail.com

ABSTRACT: Hypertension is a health disorder with an increasing prevalence every year and can be accompanied by other diseases that can increase the risk of cardiovascular and kidney disorders. Hypertension therapy can use various classes of drugs, one of which is the ACE inhibitor class which is a drug targeted at Angiotensin-1 Converting Enzyme. The purpose of this study was to determine the affinity of peptide compounds in common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) to ACE receptors as antihypertensive *in silico*. The method used in this study is a protein-peptide docking. First, sequencing modeling of peptide compounds was performed on the PEP-FOLD server. Then the best conformation was obtained which was then carried out an interaction study using the PatchDock software. After that, the interactions were identified using the BIOVIA Discovery Studio software. Then the ACE values obtained from the protein-peptide docking of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) LSFNT and GVPP peptides with Angiotensin-1 Converting Enzyme were -81.01 and -20.75, respectively. Therefore, the sequencing with the best ACE value was LSFNT and was a potential candidate for the Angiotensin-1 Converting Enzyme (ACE) receptor as an antihypertensive drug.

Keywords: *Phaseolus vulgaris* L., Hypertension, Protein-peptide docking.

ABSTRAK: Hipertensi merupakan gangguan kesehatan dengan prevalensi yang meningkat pada setiap tahunnya serta dapat disertai dengan penyakit lain yang dapat menyebabkan meningkatnya resiko gangguan pada kardiovaskuler dan ginjal. Terapi hipertensi dapat menggunakan berbagai golongan obat, salahsatunya adalah golongan ACE inhibitor yang merupakan obat yang ditargetkan pada Angiotensin-1 Converting Enzyme. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui afinitas senyawa peptida pada kacang buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) terhadap reseptor ACE sebagai antihipertensi secara *in silico*. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode penambatan dengan basis protein-peptida. Pertama, dilakukan pemodelan sekuensing senyawa peptida pada server PEP-FOLD. Kemudian didapatkan konformasi terbaik yang selanjutnya dilakukan studi interaksi menggunakan perangkat lunak PatchDock. Setelah itu, interaksi diidentifikasi dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio. Kemudian didapatkan nilai ACE dari hasil penambatan kacang buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) peptida LSFNT dan GVPP dengan reseptor ACE berturut-turut sebesar -81.01 dan -20.75. Oleh karena itu, didapatkan sekuensing dengan nilai ACE yang paling baik adalah LSFNT dan berpotensi sebagai kandidat terhadap reseptor Angiotensin-1 Converting Enzyme (ACE) sebagai obat antihipertensi.

Kata Kunci: *Phaseolus vulgaris* L., Hipertensi, Penambatan peptida-protein

1 PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi tekanan darah arteri mengalami peningkatan yang presisten. Biasanya penderita hipertensi memiliki tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg (Naqiyya, 2020). Hipertensi adalah masalah kesehatan yang prevalensinya meningkat dan diikuti dengan penyakit lain yang dapat memperbesar resiko pada kardiovaskuler dan ginjal. Pada umumnya, hipertensi tidak memiliki gejala spesifik sehingga terdapat penderita hipertensi yang tidak menerima pengobatan hipertensi (Kandarini, 2017). Hipertensi dapat membunuh diam-diam karena pada kebanyakan kasus tidak menunjukkan gejala

atau tanda sampai terjadinya komplikasi di organ vital (Jawaid et al., 2017).

Langkah awal yang harus dilakuakn jika terdiagnosa hipertensi yaitu mengkonsumsi antihipertensi agar dapat menurunkan tekanan darah sehingga tekanan darah kembali normal dan menghindari terjadinya komplikasi. Ketika tekanan darah menurun dapat mencegah kerusakan pada pembuluh darah serta menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas. Penggunaan obat yang tidak tepat akan berdampak negatif dan merugikan sehingga diperlukan pemilihan dan penggunaan yang hati-hati dan tepat agar intervensi obat dapat membantu pasien mencapai kesembuhan dan meminimalisir efek samping yang mungkin terjadi (Pahlawan et al., 2013)

Pada umumnya, terapi hipertensi ditujukan untuk memperkecil angka mortalitas dan morbiditas yang disebabkan atau berhubungan dengan hipertensi. Salah satu golongan obat yang dapat digunakan untuk terapi hipertensi adalah golongan *Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI). Golongan ACE inhibitor ini bekerja dengan cara menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga pelepasan noradrenalin menurun, pelepasan endotein terhambat, produksi substansi vasodilatasi meningkat dan menyebabkan penghambatan aktivitas saraf simpatis (Yulanda & Lisiswanti, 2017). Salsahsatu contoh obatnya seperti captopril dan lisonopril yang memiliki mekanisme kerja dengan cara supresi sistem renin angiotensin aldosteron. Sekresi dan sintesis aldosteron dapat terjaid karena ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. ACEI dapat mengurangi aldosteron serta meningkatkan kalium serum, namun hiperkalemia masih dapat terjadi (Olivia & Suryana, 2018)

Kacang buncis (*Phaseolus vulgaris L.*) merupakan kacang biasa, kacang hitam atau merah yang dibudidayakan secara besar atau luas. Kandungan yang terdapat didalamnya yaitu lektin, glikosida antrakuinon, polifenol, saponin, flavonoid, allantoin, asam amino, gula, steroid, terpenoid dan tanin (Jawaid et al., 2017). Suatu penelitian menguji aktivitas kacang buncis (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim ACE dari paru-paru tikus menunjukkan bahwa memiliki aktivitas ACE inhibitor sebesar 35,5% sebelum fermentasi dan meningkat setelah mengalami fermentasi menjadi 57% (Lailiyah, 2019). Kacang buncis (*Phaseolus vulgaris L.*) mempunyai senyawa peptida yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi yaitu sekuensing LSFNT, KMARPV, dan GHVPP (Bhandari et al., 2020).

2 METODOLOGI

Pemodelan Senyawa Uji

Senyawa uji peptida kacang buncis dimodelkan dengan menggunakan PEP-FOLD. PEP-FOLD adalah *server* yang dapat digunakan untuk memodelkan sekuensing peptida yang memiliki 9 hingga 2 asam amino sehingga menjadi konformasi 3D secara *de novo*.

Preparasi Makromolekul

Struktur makromolekul ACE diunduh pada laman Protein Data Bank (www.rcsb.org) dengan kode

PDB 1O86. Kemudian dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*, yaitu dengan menghapus molekul air dan ligan alami kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen polar serta penghitungan muatan parsial Kollman.

Identifikasi Sisi Pengikatan Makromolekul

Makromolekul yang sudah dipreparasi lalu dilakukan pengidentifikasian sisi aktif dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*.

Penambatan Molekuler Berbasis Protein-Peptida

Identifikasi interaksi antara ACE dengan senyawa peptida kacang buncis menggunakan algoritma PatchDock dengan parameter sisi aktif reseptor target, representasi bentuk molekul, penilaian, dan pemilihan. Penambatan molekuler dilakukan tanpa ikatan molekul rigid.

Analisis Hasil Penambatan Molekuler

Analisis hasil penambatan molekuler dilakukan dengan menganalisis interaksi protein-peptida antara reseptor ACE dengan senyawa peptida kacang buncis yang ditentukan berdasarkan parameter *Atomic Contact Energy Score*. Setelah itu, dilakukan analisis lebih lanjut pada residu asam amino terhadap interaksi protein-peptida dengan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Pada buncis (*Phaseolus vulgaris*), terdapat senyawa bioaktif peptida yang dapat diisolasi, yaitu seperti KKSSG, KTYGL, CPGNK, LSFNT, KMARPV, dan GHVPP (Bhandari et al., 2020). Pada penelitian ini akan digunakan beberapa senyawa bioaktif tersebut diantaranya yaitu LSFNT dan GHVPP untuk dilakukan identifikasi interaksi yang terjadi antara senyawa uji bioaktif terhadap reseptor *Angiotensin-I Converting Enzyme* (ACE) secara *in silico*. Pertama, dilakukan pemodelan senyawa uji LSFNT dan GHVPP menggunakan server PEP-FOLD. Konformasi peptida paling baik dipilih dari nilai sOPEP terbaik. Hasil dari pemodelan senyawa uji ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Uji

Sekuensing Senyawa Bioaktif Peptida pada Buncis	Energi sOPEP
LSFNT	-0,304501
GHVPP	-1,50232

Dari hasil pemodelan pada tabel.1 bahwa dapat diprediksikan kedua senyawa peptida bioaktif tersebut mampu berinteraksi dengan reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE). Setelah itu, dilakukan pengunduhan makromolekul ACE pada laman Protein Data Bank dengan kode PDB 1O86. Kemudian makromolekul dipreparasi dengan menghapuskan molekul air dan ligan alami untuk menghindari gangguan interaksi antara senyawa dengan molekul air sehingga didapatkan hasil interaksi yang stabil.

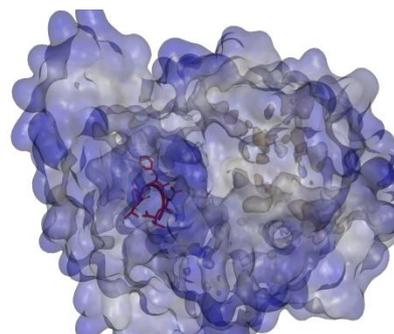
Selanjutnya dilakukan penambatan molekuler berbasis-protein peptida menggunakan *software* PatchDock, Patchdock adalah algoritme penggandengan molekul berbasis geometri, yang bertujuan untuk menemukan transformasi docking yang menghasilkan komplementaritas bentuk molekul yang baik (Schneidman-Duhovny et al., 2005), atupun untuk mengamati afinitas terbaik diantara kedua senyawa bioaktif peptida pada buncis, serta mengidentifikasi interaksi terhadap reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE). Untuk pemodelan dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan PatchDock *score* yaitu merupakan nilai komplementaritas bentuk geometris dari suatu sistem kompleks, kemudian dari ketiga senyawa bioaktif peptida pada buncis dibandingkan berdasarkan Atomic Contact Energy (ACE) *score* yang merupakan energi desolvasi atom sehingga baik PatchDock *score* maupun ACE *score* akan berpengaruh terhadap afinitas dan interaksi dari suatu sistem, untuk *score* disini biasanya diartikan sebagai *energy binding score* yang mana semakin rendah nilai tersebut menandakan semakin stabil antara interaksi ligan dengan reseptor dan afinitas semakin kuat (Fakih & Dewi, 2020). Berikut merupakan hasil energi bebas ikatan penambatan molekuler berbasis protein peptida.

Tabel 2. Hasil Energi bebas ikatan penambatan molekuler berbasis protein-peptida

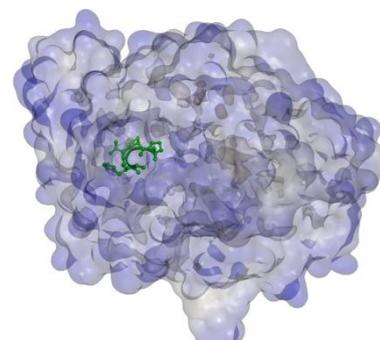
No.	Senyawa Uji	PatchhDock score	ACE score (Kj/mol)
-----	-------------	------------------	--------------------

1	LSFNT	673.50	-81.01
2	GHVPP	726.50	-20.75

Berdasarkan hasil pada tabel 3 menunjukkan bahwa senyawa peptida bioaktif yang memiliki afinitas yang lebih baik yaitu pada senyawa uji LSFNT karena score atau nilai binding energy yang didapatkan yaitu lebih rendah dibandingkan senyawa uji GHVPP, yaitu dengan ACE score - 81.01, sedangkan senyawa bioaktif peptida pada senyawa uji LSFNT memiliki ACE -20.75, hal ini disebabkan karena terdapat interaksi yang tidak diinginkan antara senyawa peptida GHVPP terhadap reseptor target *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE). Untuk analisis lebih lanjut dilakukan visualisasi terhadap kompleks protein-peptida pada kedua senyawa. Berikut merupakan hasil visualisasi konformasi senyawa peptida yang terdapat pada buncis terhadap reseptor sisi aktif Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE).



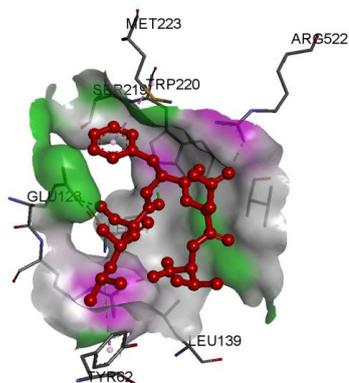
Gambar 1. LSFNT



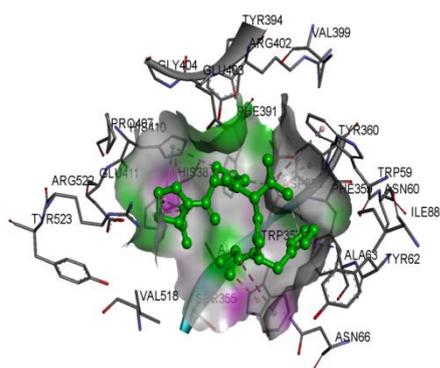
Gambar 5. GHVPP

Apabila dilihat dari visualisasi kedua senyawa bioaktif peptida tersebut bahwa terdapat bagian sisi aktif pengikatan reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE). Akan tetapi ketika dilakukan perbandingan interaksi antara kedua senyawa tersebut bahwa senyawa bioaktif peptida pada buncis interaksi yang lebih banyak terdapat

pada senyawa uji GVHPP. Berikut merupakan visualisasi dan hasil interaksi senyawa bioaktif peptida terhadap reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE)



Gambar 6. LSFNT



Gambar 7. GHVPP

Tabel 3. Hasil Residu Asam Amino Interaksi senyawa uji LSFNT terhadap sisi aktif pengikatan reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE)

No	Residu Asam Amino	Jarak Ikatan (A)	Tipe Ikatan
1	LEU1	2.66941	Ikatan Hidrogen; Interaksi Elektrostatik
2	SER2	3.19484	Ikatan Hidrogen
3	ASN4	2.25544	Ikatan Hidrogen
4	SER2	3.35942	Ikatan Hidrogen
5	LEU1	5.17013	Interaksi Hidrofobik
6	PHE3	4.43354	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan hasil residu asam amino pada tabel diatas menunjukkan bahwa interaksi yang

terjadi antara LSFNT dengan *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) menghasilkan 4 ikatan hidrogen, 1 interaksi elektrostatik, dan 2 interaksi hidrofobik, dan dapat diprediksi bahwa asam amino tersebut berperan sebagai penyusun sisi aktif dari *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) sebagai makromolekul target.

Tabel 4. Hasil Residu Asam Amino Interaksi senyawa uji GHVPP terhadap sisi aktif pengikatan reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE)

No	Residu Asam Amino	Jarak Ikatan (A)	Tipe Ikatan
1	PRO5	3.08832	Ikatan Hidrogen
2	HIS2	2.80717	Ikatan Hidrogen
3	PRO4	3.45477	Ikatan Hidrogen
4	GLY1	4.2096	Interaksi Elektrostatik
5	HIS2	3.68262	Ikatan Hidrogen
6	PRO5	3.36897	Ikatan Hidrogen
7	PRO5	4.12946	Ikatan Hidrogen
8	HIS2	3.3724	Interaksi Hidrofobik
9	GLY1	4.74233	Interaksi Hidrofobik
10	VAL3	4.66257	Interaksi Hidrofobik
11	VAL3	4.14517	Interaksi Hidrofobik
12	PRO5	5.31329	Interaksi Hidrofobik
13	PRO4	4.10831	Interaksi Hidrofobik
14	PRO4	5.44762	Interaksi Hidrofobik
15	PRO5	4.83736	Interaksi Hidrofobik
16	PRO5	3.08832	Ikatan Hidrogen
17	HIS2	2.80717	Ikatan Hidrogen
18	PRO4	3.45477	Ikatan Hidrogen
19	GLY1	4.2096	Interaksi Elektrostatik
20	HIS2	3.68262	Ikatan Hidrogen
21	PRO5	3.36897	Ikatan Hidrogen
22	PRO5	4.12946	Ikatan Hidrogen
23	HIS2	3.08832	Interaksi Hidrofobik
24	GLY1	2.80717	Interaksi Hidrofobik
25	VAL3	3.45477	Interaksi Hidrofobik
26	VAL3	4.2096	Interaksi Hidrofobik
27	PRO5	3.68262	Interaksi

28	PRO4	3.36897	Hidrofobik Interaksi
29	PRO4	4.12946	Hidrofobik Interaksi
30	PRO5	3.3724	Hidrofobik Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan hasil residu asam amino pada tabel diatas menunjukkan bahwa interaksi yang terjadi antara GHVPP dengan *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) menghasilkan 12 ikatan hidrogen, 2 interaksi elektrostatik, dan 16 interaksi hidrofobik, dan dapat diprediksi bahwa asam amino tersebut berperan sebagai penyusun sisi aktif dari *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) sebagai makromolekul target.

4 KESIMPULAN

Pada penelitian yang telah dilakukan bahwa sekuensing dari molekul peptida bioaktif dari buncis yaitu LSFNT memiliki afinitas paling baik terhadap reseptor sisi aktif *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) dengan nilai energi bebas ikatan -81.01 kJ/mol. Maka dapat disimpulkan bahwa peptida bioaktif tersebut memiliki potensi sebagai kandidat terhadap reseptor *Angiotensin- I Converting Enzyme* (ACE) sebagai obat antihipertensi

ACKNOWLEDGE

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. dan apt. Sani Ega Priani, M.Si., rekan sejawat Viola Marillia dan Syifa Prahayati, serta seluruh dosen Prodi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung atas dukungan terselesaikannya studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhandari, D., Rafiq, S., Gat, Y., Gat, P., Waghmare, R., & Kumar, V. (2020). A Review on Bioactive Peptides: Physiological Functions, Bioavailability and Safety. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26(1), 139–150.
- Fakhri, T. M., & 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), 76.
- Jawaid, T., Kamal, M., & Kumar, S. (2017). Antihypertensive effect of the alcoholic extract of seeds of *Phaseolus vulgaris* L. (Fabaceae) on high salt diet induced hypertension in male rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(7), 3092–3097.
- Kandarini, Y. (2017). *PKB-TRIGONUM SUDEMA-ILMU PENYAKIT DALAM XXV Tatalaksana Farmakologi Terapi Hipertensi*. 13–14.
- Lailiyah, A. (2019). *Aktivitas ACE inhibitor Tempe Berbasis Kacang Buncis (Phaseolus vulgaris L.) dan Kedelai Hitam (Glycine soja (L) merrit) Sebagai Pangan Fungsional Antihipertensi*. Universitas Islam Negeri Jakarta.
- Naqiyya, N. (2020). Potensi Seledri (*Apium Graveolens* L.) Sebagai Antihipertensi. *Jurnal Stikes*, 2(2), 160–166.
- Olivia, Z., & Suryana, A. L. (2018). Effect of Antihypertensive Drugs And Banana (*Musa Sp.*) To Potassium Serum Levels of Hypertensive Wistar Rats Model. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 4(3), 121.
- Pahlawan, M. K., Astri, Y., & Saleh, I. (2013). Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Bagian Rawat Jalan RS Muhammadiyah Palembang Periode Juli 2011–Juni 2012. *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(1), 22.
- Schneidman-Duhovny, D., Inbar, Y., Nussinov, R., & Wolfson, H. J. (2005). PatchDock and SymmDock: Servers for rigid and symmetric docking. *Nucleic Acids Research*, 33(SUPPL. 2), 363–367.
- Yulanda, G., & Lisiswanti, R. (2017). *Penatalaksanaan Hipertensi Primer*. *Majority*, 6(1), 25–33.
- 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.