



## LAB SIMULASI DOCKING ACTIVE COMPOUNDS SEBAGAI ANGIOTENSIN KONVERSI ENZIM MANUSIA RANTAI A (ACE2)

### *SIMULATION DOCKING ACTIVE COMPOUNDS LAB AS ANGIOTENSIN CONVERTING HUMAN ENZYME CHAIN A (ACE2)*

Dessy Abdullah<sup>1\*</sup>, Rendri Bayuhansah<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Universitas Baiturrahmah

Email : [dessyabdullah@fk.unbrah.ac.id](mailto:dessyabdullah@fk.unbrah.ac.id)

Submitted :2020-10-24, Reviewed :2021-05-25, Accepted :2021-06-03

#### ABSTRAK

ACE adalah singkatan dari Angiotensin-converting enzyme. Angiotensin adalah enzim yang berperan dalam sistem renin-angiotensin tubuh yang mengatur volume ekstraseluler (misalnya plasma darah, limfa, dan cairan jaringan tubuh), ACE inhibitor berguna untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, meningkatkan kerja jantung, dan mengurangi beban kerja jantung pada pasien gagal jantung. ACE inhibitor merupakan analog nonpeptida dari AT I. ACE inhibitor terikat kuat pada sisi aktif ACE, dimana terjadi kompleks dengan ion Zn dan berinteraksi dengan gugus bermuatan positif dan kantong hidrofobik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat zat bioaktif pada BAL yang dapat digunakan sebagai kandidat terapi dengan metode molecular docking menggunakan Autodock Vina pada program PyRx 9.5. Protein yang digunakan sebagai target adalah Human angiotensin Converting Enzyme Chain A (ACE2) (PDB ID 1O86), sementara control inhibitor yang digunakan adalah Lisinopril dan untuk melihat interaksi asam amino yang terjadi digunakan program LigPlot 2.1. Berdasarkan hasil molekular docking diperoleh 7 senyawa bioaktif BAL dan bioaktif yang paling potensial adalah asam folat untuk menghambat ACE II dengan nilai binding activitynya -8,4. Semakin negatif nilainya, maka semakin kuat interaksi yang terjadi antara reseptor dan ligand. Kesimpulan dapat diambil yakni senyawa bioaktif pada BAL tersebut dapat memiliki aktivitas sebagai inhibitor ACE, mirip dengan kerja lisinopril.

#### ABSTRACT

*ACE is an Angiotensin-converting enzyme. Angiotensin is an enzyme that plays a role in the body's renin-angiotensin system, which regulates extracellular volume (for example, blood plasma, lymph, and body tissue fluids), ACE inhibitors are useful for lowering blood pressure in hypertensive patients, increasing heart work, and reducing the workload of the heart on heart failure patients. ACE inhibitors are a nonpeptide analog of AT I. ACE inhibitor is firmly bound to the active side of ACE, where it complexes with Zn ions and interacts with positively charged groups and hydrophobic pockets. This study aims to see bioactive substances in LAB that can be used as therapeutic candidates with the molecular docking method using Autodock Vina in the PyRx 9.5 program. The protein used as the target is Human Angiotensin-Converting Enzyme Chain A (ACE2) (PDB ID 1O86), while the control inhibitor used is Lisinopril, and to see the amino acid interactions that occur, the LigPlot 2.1 program is used. Based on the results of molecular docking, it was found that seven bioactive compounds of LAB and the most potential bioactive is folic acid to inhibit ACE II with a binding activity value of -8.4. The more negative the value, the stronger the interaction*

*between the receptor and the ligand. The conclusion can be drawn that the bioactive compounds in LAB can have activity as an ACE inhibitor, similar to Lisinopril's action.*

**Keywords :** *angiotensin converting enzyme inhibitors, folic acid, lactic acid bacteria, lisinopril*

## PENDAHULUAN

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik lebih dari 140 mmHg untuk sistolik dan 90 mmHg untuk diastolik (Fauci, Longo dkk., 2014). Menurut (Guyton dan Hall, 1997) faktor penyebab efek mematikan penyakit hipertensi disebabkan oleh tiga hal berikut: (1) Kerja berlebihan pada jantung, yang mengakibatkan perkembangan awal penyakit jantung kongestif, penyakit jantung koroner, atau keduanya, yang sering menghasilkan kematian akibat serangan jantung.; (2) Tekanan tinggi yang sering menyebabkan pecahnya pembuluh darah utama di otak, diikuti kematian di sebagian besar otak, disebut infark serebral. Kondisi ini secara klinis dikenal sebagai "stroke". kelumpuhan terjadi tergantung pada bagian otak mana yang terkena, selain stroke juga dapat menyebabkan kelumpuhan, demensia, kebutaan, atau berbagai gangguan otak serius lainnya. (3) Tekanan tinggi hampir selalu menyebabkan berbagai perdarahan di ginjal, yang menyebabkan banyak kerusakan pada daerah ginjal, dan akhirnya gagal ginjal, uremia, dan kematian. Obat antihipertensi terdiri dari beberapa golongan diantaranya diuretik, obat antiadrenergik, vasodilator, sistem penghambat renin-angiotensin-aldosteron, dan antagonis reseptor angiotensin 2. Dalam pengelolaan terapi hipertensi ada perspektif baru dalam pengobatan hipertensi arteri yaitu menggabungkan inhibitor vasodilatasi angiotensin converting enzyme (ACE) (ACE-inhibitor (enalapril, lisinopril, kaptopril dan sebagainya) yaitu dengan cara menghambat konversi angiotensin I yang tidak aktif menjadi angiotensin II yang aktif (vasokonstriktor poten). Enzim pengubah angiotensin (ACE) dengan

nomor EC 3.4.15.1 juga dikenal sebagai peptidyl dipeptidase A atau kinase II yang mengkatalisis perubahan Hypertensin decapeptide menjadi angiotensin octapeptide. ACE adalah bagian penting dari sistem renin angiotensin yang penting dalam mengatur tekanan darah. ACE somatik di mana-mana dan ACE germinal spesifik sperma, tetapi keduanya dikodekan oleh gen yang sama. Gen tersebut terletak pada kromosom 17 pada q23, panjang 21 kb, terdiri dari 26 ekson dan 25 intron. Bentuk panjang, dikenal sebagai ACE somatik (sACE), ditranskripsikan dari ekson 1-12 dan 14-26, sedangkan bentuk pendek dikenal sebagai germinal atau testis ACE (gACE) ditranskripsikan dari ekson 13-26. Obat-obatan yang termasuk golongan angiotensin converting enzyme inhibitor mudah diingat karena semuanya berakhiran -pril yaitu benazepril HCl, kaptopril, enalapril maleate, fosinopril sodium, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril HCl, ramipril, dantrandolapril. Bakteri asam laktat (BAL) adalah bakteri gram positif yang tidak membentuk spora dan memfermentasi karbohidrat sehingga menghasilkan asam laktat. Bakteri asam laktat memberikan manfaat yang positif terhadap kesehatan dan nutrisi, diantaranya dapat meningkatkan nilai nutrisi makanan, mengontrol infeksi pada usus, peningkatan absorpsi nutrisi di usus, mengendalikan tingkat serum kolesterol dalam darah, dan masih banyak manfaat lainnya. Isolat dari Bakteri asam laktat dapat menghambat pertumbuhan bakteri lain dengan menghasilkan protein yang disebut dengan bakteriosin. Sehingga dapat menghambat bakteri patogen yang merusak makanan ataupun membahayakan kesehatan manusia. BAL mengandung senyawa bioaktif seperti asam folat, riboflavin, Niacin, Thiamin, Glutathione,



Butyrat yang masing-masingnya mempunyai peran penting dalam meningkatkan efek probiotik. Asam Folat sangat berperan dalam mencegah terjadinya resiko cacat lahir pada bayi, misalnya cacat pembuluh syaraf (neural tube defect/NTD) (Daly dkk., 1995). Menurut World Health Organization (WHO, 2001), defisiensi folat merupakan masalah kesehatan masyarakat. Defisiensi dari asam folat akan menyebabkan resiko terkena osteoporosis (Baines dkk., 2007), dementia dan Alzheimer's (Luchsinger dkk., 2007), serta menurunnya kemampuan mendengar (Durga dkk., 2007). Adapun tujuan dari penelitian ini adalah menemukan kandidat terapi alternatif obat ACE 1 inhibitor yang terdapat pada BAL

sedemikian rupa agar mencakup ruang antara ligan dan makromolekul. Hasil berupa posisi pertautan terbaik dipilih berdasarkan nilai afinitas energi paling negatif. Program PyMol 2.3.1 digunakan untuk visualisasi hasil docking, sementara program LigPlot 2.1 digunakan untuk melihat interaksi asam amino yang terjadi dengan penggabungan antara file ligan yang memiliki nilai afinitas energi terbaik dengan ACE menggunakan aplikasi Discovery Studio. Bentuk dua dimensi divisualkan pula untuk mengetahui titik interaksi ligan dengan residu asam amino dari ACE. Semua data yang didapat diinterpretasikan secara deskriptif.

## BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan pada penelitian ini, yaitu chem draw, software, hyperchem software, PDB viewer, PDB (Protein Data Bank), Autodock Vina. Bahan-bahan yang digunakan antara lain, struktur ligan yang telah digambar dengan chem draw software, optimasi struktur protein yang telah di kristalografi yang diperoleh dari [www.pdb.com](http://www.pdb.com)

Preparasi Struktur Enzim ACE Struktur tiga dimensi kompleks ACE dengan lisinopril perlu dipisahkan terlebih dahulu menggunakan aplikasi Discovery Studio. Molekul air dihapus terlebih dahulu kemudian lisinopril dipisahkan dari ACE sebagai sebuah ligan tersendiri dan disimpan dalam format dot pdb. Struktur tersebut kemudian dibuka kembali dengan Avogadro untuk dilakukan pengurangan hingga titik minimal energi. Proses simulasi docking dilakukan menggunakan aplikasi PyRx 9.5 dengan protokol AutoDock Vina (Morris et al., 2008). Protein yang digunakan sebagai target adalah Human angiotensin Converting Enzyme Chain A (ACE2) (PDB ID ) sementara control inhibitor yang digunakan adalah Lisinopril. Grid diatur

## HASIL

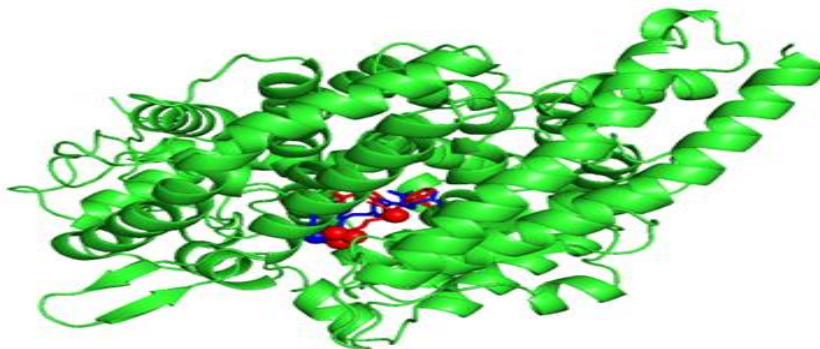
### A. Analisa Univariat

Hasil docking Bioaktif BAL pada penelitian ini memperlihatkan senyawa atau kandungan yang memiliki nilai paling negative yang memeberikan kemiripan efek. Terlihat pada table dibawah ini

*Tabel 1. Docking Bioaktif BAL*

|                         | ID        | Binding Affinity (kcal/mol) |
|-------------------------|-----------|-----------------------------|
| Lisinopril<br>(Control) |           | -8.7                        |
| Folate                  | 135398658 | -8.4                        |
| Thiamin                 | 644169    | -7.7                        |
| Gluthatione             | 124886    | -6.7                        |
| Riboflavin              | 49370     | -6.6                        |
| Niacin                  | 938       | -4.9                        |
| Lactic Acid             | 612       | -3.9                        |
| Butyrate                | 104475    | -3.7                        |

Berdasarkan tabel diatas diketahui folat memiliki angka yang paling negatif. Kemudian hasil ini di visualisasikan seperti yang terlihat pada gambar dibawah ini



**Gambar 1. Visualisasi hasil docking ACE II dengan kontrol lisinopril**

B. Berikutnya residu asam amino antara control dan folat yang akan memperlihatkan kemiripan dari kandungannya



## PEMBAHASAN

Dari hasil tabel 1 hasil docking senyawa bioaktif BAL dengan menggunakan Autodockvina pada program PyRx 9.5. protein yang digunakan sebagai target adalah human angiotensin converting enzym chain A (ACE2) diambil dari data base PDB ID 1086, dan kontrol yang digunakan adalah lisinopril. Maka diperoleh nilai negatif paling mendekati dengan nilai negatif kontrol adalah folat dngan nilai -,84. Sedangkan kontrol -8,7. Semakin negatif nilainya maka semakin kuat interaksi yang terjadi antara reseptor dan ligand. Bila senyawa bioaktif memiliki skor mendekati skor kontrol maka dapat diprediksi bahwa senyawa bioaktif tersebut dapat memiliki aktifitas sebagai inhibitor ACE2, mirip kinerjanya dengan lisinopril. Hal ini sesuai dengan penelitian Wang,Y et al 2017 pada penelitiannya dengan judul “Antioxidant Properties of probiotic Bacteria. Menyatakan bahwa folat memiliki kinerjaantioksidan seperti yang dilakukan oleh sel utuh GSH, antioksidan non enzimatik seluler utama, menghilangkan radikal bebas. Karena mekanisme kerja folat yang demikian sejalan dengan mekanisme kerja ACE Inhibitor yaitu mampu mengurangi stress oksidatif, menghambat aktifitas angiotensin converting enzim, meningkatkan relaksasi endotel pembuluh darah, mengatur signaling sel dan ekspresi gen. Biosintesis folat memerlukan prekursor GTP (guanosin tri fospat), p-ABA (p-amino benzoat) dan asam glutamat. L. plantarum mempunyai gen dan enzim yang berperan mensintesis folat. DHPPP (6-hydroxymethyl-7,8-dihydropterin pyropospat) disintesis dari GTP oleh gen dan enzim folB 4.1.2.25, folQ 3.6.1, folQ 3.1.3.1. serta folE3.5.4.16. Gen dan enzim aroC 4.2.3.5, aroA 2.5.1.19, aroK 2.7.1.71, aroE 1.1.1.25, aroD 4.2.1.10, aroB 4.2.3.4 dan aroF 2.1.54 mensintesis chorismate membentuk pABA. DHPPP, pABA dan asam glutamat dari media

disintesis menjadi THF (tetrahydrofolat)-polyglutamat (folat) oleh gen dan enzim dfrA 1.5.1.3, folC 6.3.2.12/17 dan folP 2.5.1.15 (Rossi dkk., 2011).

Pada tabel 2 terlihat residu asam antara kontrol dan folat.dilihat dari ikatan hidrofobik dan ikatan hidrogen tampak ikatan folat paling banyak berikatan dengan kontrol hal ini menunjukkan bahwa sifat dari folat secara kelarutannya mirip dengan lisinopril. Hal ini dibuktikan pada gambar 2 dan gambar 3 dimana terlihat dari hasil docking dan divisualisasikan ,folat dan lisinopril mempunyai kemiripan .

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Pada Bakteri asam laktat mengandung senyawa bioaktif folat. Dimana folat ini dapat dijadikan sebagai kandidat terapi pengganti obat-obat golongan ACE inhibitor seperti lisinopril. Dimana BAL dapat diperoleh dari makanan yang difermentasikan seperti yogurt, bakasam, dan lain lain. Sehingga penelitian ini menjadi penemuan yang menarik bagi penderita yang sudah bosan atau tidak bisa mengkonsumsi obat sintesis. Karena dari hasil kemiripan sifat dan hasil docking anantara reseptor dengan ligand menunjukkan folat mempunyai kemiripan yang cukup sama sehingga diharapkan secara efek juga memberikan hasil yang sama dengan obat lisinopril. Dan disarankan pada peneliti berikutnya dapat menggali lebih dalam lagi senyawa bioaktif lain pada BAL yang juga dapat dijadikan sebagai kandidat terapi untuk penyakit lainnya

## DAFTAR PUSTAKA

Fauci,Longo, dkk, 2012.Harrison's Principles of Internal Medicine. 18 Edition. USA; The McGraw-hill Companies,Inc.



- Ferrario CM. 2004. Renin angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *Am J Ther.*;44-53
- Gilliland SE. 1990. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. *FEMS Microbial Rev* 7 (1-2): 175-88
- Grande F, Parisi OI, Mordocco RA, Rocca C, Puoci F, Scrivano L, et al. 2016. Synthesis and physiological characterization. *Eur J Pharm Sci.*: 82:
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Tree Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press,.
- Hugenschmidt, S., Schwenninger, S.M., Gnehm, N. dan Lacroix, C. (2010). Screening of natural biodiversity of lactic and propionic acid bacteria for folate and vitamin B12 production in supplemented whey permeate. *International Dairy Journal* 20: 852–857.
- Komang, E.D., Surudarma I.W., Wihandani D.W., 2019. Prevalensi hipertensi pada orang dewasa menengah dengan overweight di Denpasar tahun 2018. *Intisari Sains Medis*, vol 10, Number 3: 821-824.
- Lin, M.Y. dan Young, C.M. (2000). Folate level in culture of lactic acid bacteria. *International Dairy Journal* 10: 409–413.
- Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Miller, J., Green, R. dan Mayeux, A.R. (2007). Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *American medical association* 64: 86–92.
- Rahayu, E.S., Yogeswara, A., Mariyatun, Windiarti, L., Utami, T. dan Watanabe, K. (2015). Molecular characteristics of indigenous probiotic strains from Indonesia. *International Journal of Probiotic dan Prebiotic* 10(4): 109–116.
- Rossi, M., Amaretti, A. dan Raimondi, S. (2011). Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 3: 118–134
- Seppo Salminen, Atte von Wright, Arthur Ouwehand (2004). *Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects, Fourth Edition*. CRC Press. [ISBN 978-0-8247-5332-0](https://doi.org/10.1081/08854720410001653320). Page.1
- Virdis A, Emiliano D, Stefano T. 2011. Oxidative stress and vascular damage in hypertension: role of angiotensin II. *International Journal of Hypertension.*;1-7.
- Wang, Y.; Wu, Y.; Wang, Y.; Xu, H.; Mei, X.; Yu, D.; Wang, Y.; Li, W. 2017. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients*, 9, 521.
- Wang M, Zhang J, Jiang LQ, Spinetti G, Pintus G, Monticone R, Kolodgie FD, Virmani R, Lakatta EG. 2007. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension.*; 50: 219–227
- WHO. (2013). A global brief on Hypertension: Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO Press. Retrieved from [www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html) diakses 20 nov 2019
- Wikandari PR dan Yuanita L. 2016. Pengaruh Degradasi Enzim Proteolitik Terhadap Aktivitas Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Bekasam dengan *Lactobacillus plantarum* B1765. *Agritech*. 36 (2) : 170-175.



- Wikandari PR dan Yuanita L. 2014. Potensi Bekasam yang Difermentasi dengan *Lactobacillus plantarum* B1765 dalam Menurunkan Tekanan Darah Tikus Hipertensi. Prosiding Seminar Nasional Kimia. Jurusan MIPA Kimia FMIP
- Wikandari. P.R., Suparmo. Marsono Y., Rahayu. E.S., 2012. Potensi bakteri asam laktat yang diisolasi dari bekasam sebagai penghasil angiotensin converting enzyme pada fermentasi "Bekasam-like" Product. Agritech. Vol 32.