

**PREDIKSI TOKSISITAS, ANALISIS ADME DAN DOCKING MOLEKULER
ASIATICOSIDE TERHADAP PENGHAMBATAN ANGIOTENSIN CONVERTING
ENZYME**

**TOXICITY PREDICTION, ADME ANALYSIS AND MOLECULAR DOCKING OF
ASIATICOSIDE AGAINST ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITION**

Rafiastiana Capritasari^{1,2*}, Akrom², Arif Budi Setianto², Meilisa Putri¹, Elly Rosita Hasna¹,
Febriana Astuti³

¹Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Jawa
Tengah, Indonesia

²Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta,
Indonesia

³Program Studi D3 Farmasi, Poltekkes TNI AU Adisutjipto, Yogyakarta, Indonesia

Email : rafiastiana@unimma.ac.id
0878 3916 4078

Abstract

The presence of risk factors related to the severity of cardiovascular disease is a key consideration in adjunct therapy as an immunostimulant. One of the plants with potential as a cardioprotective immunostimulant is pegagan. Asiaticoside in pegagan leaves can inhibit AT1R and reduce NF- κ B activity. This study aims to predict the interaction of ligands with the receptor of cardioprotective immunostimulant agents. This study uses Molecular Docking simulations with molecular docking using Autodock Tools 1.5.6 and visualization using BIOVIA Discovery Studio Visualizer 24.1. The target macromolecule used is AT1R (PDB 4ZUD) which was downloaded from the PDB. The molecular docking parameters were analyzed based on binding energy. Pharmacokinetic characteristics were evaluated using the SwissADME tool. The binding result of the test ligand molecule to AT1R is -4.50 ± 0.595 kcal/mol. The reference ligand has an AT1R binding value of -7.74 ± 0.036 kcal/mol. Validation of the molecular docking method has an RMSD value of 1.857 ± 0.356 Å. The toxicity prediction of the compound Asiatikoside at LD₅₀ 4000mg/kg and pharmacokinetic analysis were conducted using the boiled-egg method, which indicates that Asiatikoside is predicted cannot cross the blood-brain barrier. The ADME prediction results show that the Asiatikoside has 3 parameters that do not meet the bioavailability parameters, namely a molecular weight of 959.12g/mol, TPSA polarity of 315.21A, and flexibility of 10. Conclusion Asiaticosides is predicted to have limitations in terms of oral bioavailability, so special formulations such as nanoencapsulation techniques are needed to help improve its bioavailability

Keywords: Asiaticosides; ACE Inhibition; Molecular Docking

Abstrak

Adanya faktor risiko yang berhubungan dengan keparahan penyakit kardiovaskular merupakan hal utama dalam terapi tambahan sebagai imunostimulan. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai imunostimulan kardioprotektor adalah pegagan. *Asiatikosida* pada daun pegagan dapat menghambat AT1R dan menurunkan aktivitas NF- κ B. Penelitian

ini bertujuan untuk mengetahui prediksi interaksi ligan dengan reseptor agen imunostimulan kardioprotektor. Penelitian ini menggunakan simulasi *Molecular Docking* dengan penambatan molekul menggunakan *Autodock Tools* 1.5.6 dan visualisasi menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 24.1. Makromolekul target yang digunakan adalah AT1R (PDB 4ZUD) yang diunduh melalui PDB. Parameter *docking* molekuler dianalisis berdasarkan energi pengikatan. Karakteristik farmakokinetik dievaluasi dengan menggunakan alat SwissADME. Hasil penambatan molekul ligan uji ke AT1R adalah $-4,50 \pm 0,595$ kkal/mol. Sebaliknya, ligan perbandingan memiliki nilai penambatan AT1R sebesar $-7,74 \pm 0,036$ kkal/mol. Validasi metode penambatan molekul memiliki nilai RMSD sebesar $1,857 \pm 0,356$ Å. Prediksi toksisitas senyawa *Asiatikosida* pada LD_{50} 4000mg/kg dan analisis farmakokinetik dilakukan dengan menggunakan metode *boiled-egg* yang menunjukkan bahwa senyawa uji *Asiatikosida* diprediksi sebagai senyawa yang tidak dapat menembus sawar darah otak. Hasil prediksi ADME menunjukkan bahwa senyawa *Asiatikosida* memiliki 3 parameter yang tidak memenuhi parameter bioavailabilitas, yaitu berat molekul 959,12 g/mol, polaritas TPSA 315,21 Å dan fleksibilitas 10. Kesimpulan *Asiatikosida* diprediksi memiliki keterbatasan dalam hal bioavailabilitas oral sehingga diperlukan formulasi khusus seperti teknik nanoenkapsulasi untuk membantu meningkatkan bioavailabilitasnya

Kata Kunci: *Asiatikosida* ; Penghambatan ACE; *Molecular Docking*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular mengacu pada masalah yang terkait dengan jantung dan pembuluh darah, seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, hipertensi, dan penyakit pembuluh darah perifer [1]. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) berpengaruh signifikan terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular. Komponen utama dari RAAS adalah *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE mengubah angiotensin I (Ang I) menjadi angiotensin II (Ang II), yang merupakan peptida vasoaktif utama dari RAAS [2]. Peningkatan angiotensin II dan aldosteron memicu fibrosis, pembentukan ROS, peradangan, dan sekresi NF- κ B [3].

Aktivasi RAAS juga berperan dalam infiltrasi sel-sel imun dalam peradangan dan fibrosis, yang memicu terjadinya iskemia ginjal, infark miokard, dan hipertensi sistemik [4]. Angiotensin II mempromosikan respon pro-inflamasi dan aktivasi makrofag melalui reseptor

AT1 (AT1R). Ketika reseptor AT2 terikat oleh angiotensin II, memicu respon antiinflamasi dan perbaikan jaringan oleh sel myeloid yang teraktivasi [5]. Salah satu jenis obat penghambat kompetitif terhadap aktivitas enzim ini melalui reseptor AT1R adalah Losartan dan Telmisartan. Adanya faktor risiko yang terkait dengan keparahan penyakit kardiovaskular merupakan pertimbangan utama dalam terapi tambahan sebagai imunostimulan.

Di Indonesia, salah satu tanaman dengan potensi sebagai imunostimulan dan agen kardioprotektif adalah Pegagan (*Centella asiatica*) [6]. Senyawa aktif dalam *Centella asiatica* menunjukkan efek antihipertensi dan kardioprotektif melalui peningkatan ketersediaan hayati NO, penekanan RAAS, dan peningkatan status stres oksidatif [7]. Beberapa Penelitian menyatakan bahwa konsumsi daun Pegagan dalam berbagai bentuk sediaan seperti rebusan, teh atau campuran teh dapat menurunkan tekanan

darah pada pasien dengan usia lanjut [8]. Studi terdahulu melaporkan bahwa senyawa kimia dari *Centella asiatica* dapat menurunkan kadar NO, sehingga mencegah kerusakan sel jantung [6]. Studi lain menunjukkan bahwa Metamfetamin menginduksi ekspresi TNF (TNFR) dan menyebabkan perubahan morfologi sel serta meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-6), dimana pemberian asam asiatic mencegah peningkatan ekspresi protein TNF- α dan IL-6. [9]. Asam asiatic menunjukkan hasil perlindungan yang signifikan terhadap jalur NF- κ B/STAT3 dan ERK. *Centella asiatica* dapat menghambat aktivitas ACE yang diinduksi oleh L-NAME. Pemberian ekstrak etanol dari *Centella asiatica* pada dosis 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB dapat mencegah peningkatan tekanan darah sistolik pada tikus yang diinduksi L-NAME selama 3 minggu pemberian. Ekstrak *Centella asiatica* menunjukkan aktivitas remodeling jantung pada keadaan defisiensi NO. Pemberian terapi ekstrak *Centella asiatica* menunjukkan efek antihipertensi dan kardioprotektif melalui peningkatan ketersediaan NO, penekanan RAAS, dan peningkatan status stres oksidatif [6]. Dalam tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) terdapat senyawa yang paling dominan yaitu senyawa *Asiatikosida* [10] dan merupakan senyawa identitas. Beberapa studi menunjukkan bahwa *Asiatikosida* memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi [3], kardioprotektif [11] dan neuroprotektif [12] yang relevan dengan mekanisme regulasi tekanan darah dan fungsi vaskular yang dipengaruhi oleh sistem renin angiotensin.

Berdasarkan hasil tersebut di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk menentukan prediksi interaksi ligan dengan reseptor agen imunostimulan kardioprotektif serta prediksi toksisitas secara komputasi.

METODE PENELITIAN

Alat

Peralatan yang digunakan mencakup perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi prosesor Intel Dual Core N2840, hingga 2,58 GHz, dan RAM DDR3 2 GB. Perangkat lunak yang digunakan termasuk VegaZZ 2.4.0, AutoDock Tools 1.5.6, BIOVIA Discovery Studio 24.1 dan PyMOL 2.3.3. Bahan yang digunakan termasuk struktur dua dimensi dari obat Losartan dan senyawa uji asiaticosides, yang telah digambar dan dioptimalkan dengan VegaZZ. Struktur makromolekul target, yaitu AT1R, yang telah dikristal, diperoleh dari situs web Protein Data Bank (PDB) [13].

Prosedur

Unduh Makromolekul Target

Protein target yang digunakan adalah Reseptor AT1 dengan kode 4ZUD [13], dan strukturnya diunduh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dalam format .pdb. [14].

Persiapan Ligan Uji

Struktur dua dimensi dari senyawa uji asiaticosides dan obat *Losartan* dibuat menggunakan SMILES dengan mencari nama senyawa di PubChem. Struktur senyawa yang terbentuk disimpan dalam format .pdb. [15].

Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan dengan memasukkan data *Canonical* SMILES dari senyawa yang digunakan. Untuk memprediksi toksisitas akut dengan parameter LD₅₀ menggunakan web ProTox. Setelah nilai LD₅₀ diprediksi, nilai tersebut kemudian diklasifikasikan sesuai dengan aturan Sistem Global Harmonisasi [16].

Prediksi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi)

Prediksi profil farmakokinetik menggunakan server web SwissADME dan prediksi toksisitas menggunakan proTox 3.8 dan pkCSM dengan memasukkan SMILES dari semua ligan uji [17].

Penambatan Molekular (*Molecular Docking*)

Persiapan Makromolekul Target

Optimasi struktur makromolekul target menggunakan AutoDock 1.5.6. Jika ligan telah ditentukan, maka ligan dipilih, dan proses dilanjutkan dengan "*write as*" Pdb yang berarti menyimpan ligan sebagai ligan asli. Tahap akhir disimpan sebagai protein/makromolekul target dalam format .pdbqt. [18]

Persiapan ligan asli

Buka *file* ligan yang sebelumnya telah dipisahkan dan lakukan proses yang sama seperti pada protein target, yang melibatkan penambahan atom hidrogen dan muatan, lalu simpan sebagai ligan dalam format .pdbqt. [19].

Proses Penentuan *Gridbox*

Makromolekul target yang telah disiapkan dalam format .pdbqt dan dapat diduplikasi dengan menyalinnya ke dalam setiap *folder* senyawa target untuk kemudahan. Penentuan *Gridbox* menggunakan satuan jarak *Angstrom* (Å) dengan membuka ligan asli yang telah dipisahkan dari makromolekul melalui AutoDock 1.5.6. [19], [20].

Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode molekuler *docking* menggunakan perangkat lunak AutoDock 1.5.6, khususnya proses *redocking* ligan asli dengan makromolekul target yang sebelumnya terpisah. Parameter validasi yang digunakan untuk menunjukkan sejauh mana deviasi interaksi antara

makromolekul dan ligan dalam struktur kristal sebelum dan setelah pemodelan molekuler adalah nilai root mean square deviation (RMSD). Metode pemodelan molekuler dianggap valid jika nilai RMSD kurang dari 2 Å [20].

Penambatan Molekuler Ligan Uji pada Makromolekul Target

Hasil perlakuan *Grid* untuk setiap ligan uji digunakan untuk proses molekuler *docking*. Proses persiapan *docking* menggunakan perangkat lunak AutoDock 1.5.6 dengan membuka hasil *grid*, ligan uji, dan makromolekul target. Proses *docking* dijalankan 100 kali dengan tiga pengulangan dan disimpan dalam format .dpf. AutoDock dijalankan menggunakan CMD di mana *file* untuk pemodelan molekuler berada dalam format .dpf. Hasilnya disimpan dalam format .dlq. [20]

Analisis dan Visualisasi Hasil Molekuler *Docking*

Hasil pemodelan molekuler termasuk nilai energi afinitas pengikatan (ΔG), nilai konstanta penghambatan, dan kesamaan residu asam amino yang berinteraksi. Analisis hasil molekuler *docking* dari ikatan yang terbentuk dengan membuka hasil *docking* menggunakan AutoDock 1.5.6 sesuai urutan *running* dengan jumlah kluster terbanyak dan divisualisasikan menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 24.1. [20].

Analisa Data

Data hasil pemodelan molekuler dianalisis terhadap perubahan nilai energi afinitas dan interaksi residu asam amino dari reseptor protein, ligan referensi, dan ligan uji. *Discovery Studio Visualizer* digunakan untuk memvisualisasikan interaksi residu asam amino [19].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi Toksisitas

Pengujian toksisitas akut pada senyawa *Asiatikosida* menunjukkan nilai LD_{50} sebesar 4000mg/kg, yang termasuk dalam klasifikasi toksik dengan kelas toksisitas 5. Klasifikasi nilai LD_{50} disajikan dalam Tabel 1. Nilai LD_{50} digunakan untuk membandingkan potensi obat; jika nilai LD_{50} kecil, itu berarti dosis kecil dapat menyebabkan kematian 50% dari hewan uji [21]. Senyawa *Asiatikosida* tidak memiliki toksisitas terhadap beberapa organ, seperti hati (hepatotoksitas), sistem pernapasan (toksisitas pernapasan), dan sistem saraf (neurotoksisitas), serta tidak bersifat karsinogenik (karsinogenisitas).

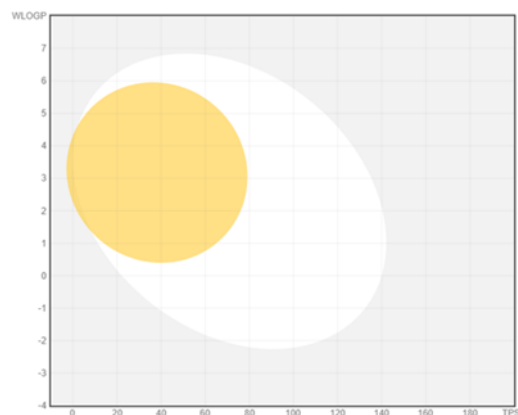
Tabel 1. Klasifikasi Nilai LD_{50}

Klasifikasi	LD_{50} (mg/kg BB)
Super toksik	< 5
Amat Sangat Toksik	5 - 50
Sangat Toksik	50 - 500
Toksik	500 - 5000
Toksik Ringan	5000 - 15000
Praktis Tidak Toksik	>15000

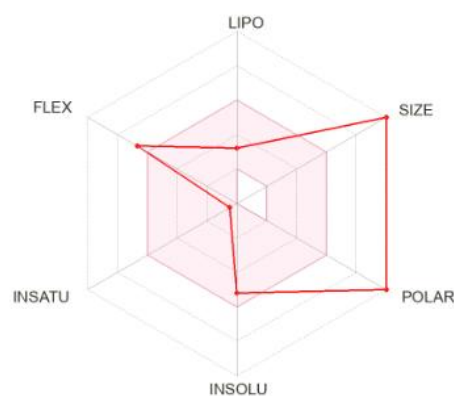
Prediksi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi)

Analisis profil farmakokinetik dari senyawa *Asiatikosida* menggunakan metode *boiled-egg* menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak berada ke dalam area putih atau kuning, yang berarti senyawa tersebut tidak dapat menembus sawar darah otak (Gambar 1).

Ligan yang memiliki potensi untuk digunakan sebagai obat harus memenuhi aturan Lipinski *Role-of-Five* (RO5) [22]. Berdasarkan Gambar radar bioavailabilitas (Gambar 2), senyawa uji *Asiatikosida* tidak memenuhi parameter bioavailabilitas dalam hal berat molekul, polaritas, dan fleksibilitas.



Gambar 1. Senyawa *Asiatikosida* di uji dengan metode *Boiled-Egg*



Gambar 2. Radar Bioavailabilitas dari Senyawa *Asiatikosida*

Senyawa *Asiatikosida* memiliki berat molekul lebih dari 500 g/mol. Ini mempengaruhi kemampuan molekul untuk berdifusi melalui membran sel. Senyawa ini juga memiliki lebih dari 9 akseptor ikatan hidrogen, yaitu 19 ikatan, dan lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, yaitu 12 ikatan. Semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, semakin banyak energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi [23]. Hasil prediksi AMDE dari *Asiatikosida* disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Farmakokinetik *Asiatikosida*

Farmakokinetik	Hasil
<i>GI Absorption</i>	Rendah
<i>BB Permeant</i>	Tidak
<i>P-gb substrate</i>	Iya
<i>CYP1A2 Inhibitor</i>	Tidak
<i>CYP2C19 Inhibitor</i>	Tidak
<i>CYP2C9 Inhibitor</i>	Tidak
<i>CYP2D6 Inhibitor</i>	Tidak
<i>CYP3A4 Inhibitor</i>	Tidak
Skor Bioavailabilitas	0.17

Prediksi bioavailabilitas senyawa *Asiatikosida* menunjukkan bahwa ada 3 parameter yang tidak memenuhi persyaratan bioavailabilitas, yaitu parameter berat molekul sebesar 959,12 (g/mol), polaritas TPSA sebesar 315,21 Å, dan fleksibilitas sebesar 10 seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 3. Ketiga parameter ini melebihi persyaratan bioavailabilitas.

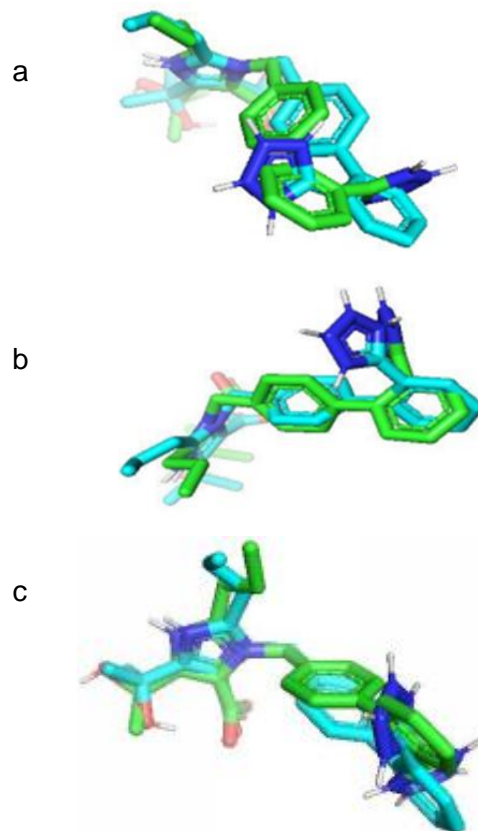
Tabel 3. Bioavailabilitas Senyawa *Asiatikosida*

Parameter	Persyaratan	Hasil
Lipofilisitas (XLOGP3)	-0,7 - +5,0	0,10
Berat Molekul (g/mol)	150 – 500 g/mol	959,12 g/mol
Polaritas	20 – 130 Å	315,21 Å
Solubilitas (Log S)	<6	-6,27
Saturasi	≥0.25	0,94
Fleksibilitas	≤ 9 ikatan	10 ikatan

Penambatan Molekular (*Molecular Docking*)

Proses penambatan selesai maka akan muncul data *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan nilai afinitas hasil penambatan. Makromolekul atau reseptor yang digunakan adalah reseptor tipe 1 Angiotensin II (4ZUD), yang kemudian dipisahkan dari molekul lain untuk mencegah residu mengganggu interaksi antara ligan asli dan reseptor [24], dan atom hidrogen ditambahkan melalui

AutoDock untuk mendapatkan gambaran akurat dari reseptor sesuai dengan kondisi reseptor tubuh. Ini karena penambahan atom hidrogen akan menurunkan pH reseptor menjadi netral (± 7) [25].

**Gambar 3.** *Overlay* ligan hasil penambatan ulang (biru) dan ligan asli (hijau) (a) replikasi 1, (b) replikasi 2, (c) replikasi 3

Selanjutnya, melakukan optimasi struktural dan penentuan parameter *Gridbox*, dan *redocking* dilakukan menggunakan parameter RMSD dengan syarat nilai RMSD < 2 Å. Jika nilai RMSD melebihi ambang batas yang ditentukan, itu berarti metode dan grid yang digunakan untuk redocking tidak sesuai, sehingga tidak dapat diterapkan untuk pengujian docking ligan [26]. Tahap akhir melibatkan pengikatan molekuler, di mana setiap ligan dan pembanding dipasang dengan reseptor.

Tabel 4. Gridbox Target Molekular

Replikasi	Gridbox					
	Dimensi (Å)			Center		
	X	Y	Z	X	Y	Z
1	40	40	40	-41,3	63,09	28,37
2	40	40	40	-41,3	63,09	28,37
3	40	40	40	-41,3	63,09	28,37

Penambatan (*docking*) adalah interaksi ligan-protein yang memprediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein. Metode *docking* menghasilkan energi ikatan (ΔG), yang menentukan stabilitas konformasi ligan dan reseptor androgen. Nilai ΔG yang lebih kecil dalam interaksi ligan-reseptor menghasilkan molekul yang lebih stabil [27]. Berdasarkan validasi metode molekuler *docking* antara ligan dan protein AT1R, diperoleh nilai RMSD sebesar $1.857 \pm 0.356 \text{ \AA}$ (Gambar 3, Tabel 5) yang berarti metode yang digunakan valid. Semakin kecil nilai RMSD, semakin kecil kesalahan deviasi dalam *docking*, dan ini semakin menunjukkan bahwa posisi ligan yang ditambatkan akan mendekati posisi ligan alami, dengan nilai RMSD yang baik adalah $< 2 \text{ \AA}$ [28]. Parameter yang digunakan yaitu nilai afinitas energi dan konstanta penghambatan (K_i). Semakin kecil nilai K_i , semakin baik ligan dalam menghambat reseptor [29]. Interaksi residu asam amino dengan protein AT1R dan ikatan yang terbentuk ditunjukkan dalam Tabel 6. Ligan asli digunakan sebagai pembandingan kontrol positif. Ligan asli mengikat residu asam amino Tyr35 melalui ikatan hidrogen (Gambar 3) dan interaksi *Van der Waals*. Dalam penelitian sebelumnya, ligan asli berinteraksi dengan asam amino Arg167, Tyr35, dan Trp84 [30].

Tabel 5. Nilai RMSD (n=3)

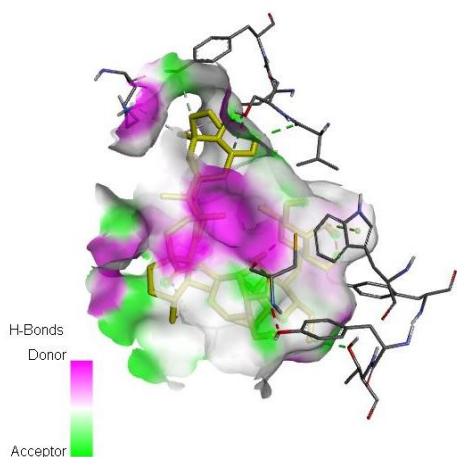
Replikasi	RMSD (Å)
1	1,451
2	2,118
3	2,002
Mean RMSD \pm SD	1,857 \pm 0,356

Pembentukan ikatan hidrogen terjadi karena adanya OH dan NH yang dapat mempertahankan stabilitas interaksi yang terbentuk [30]. Dalam penelitian ini, interaksi jembatan garam (*salt bridge*) dan interaksi π -kation terbentuk pada asam amino Arg167. Secara teoritis, interaksi π -kation lebih lemah dibandingkan dengan interaksi jembatan garam (*salt bridge*) [31]. Selain itu terdapat juga interaksi π -sigma dari Tyr35. Fungsi interaksi π -sigma adalah untuk menstabilkan muatan dalam menginterkalasi senyawa ke dalam protein. Kemudian, interaksi π -alkil terbentuk dalam setiap Senyawa dengan beberapa asam amino.

Interaksi π -alkil berfungsi untuk meningkatkan interaksi ligan hidrofobik dengan reseptor. Interaksi π - π antara asam amino Tyr87, Tyr92, dan Trp84 dengan senyawa tersebut berperan dalam meminimalkan energi bebas *Gibbs* (afinitas energi) karena dapat meningkatkan elektrostatika [32]. Visualisasi interaksi *Asiatikosida* dengan AT1R tersaji pada Gambar 5.

Tabel 6. Interaksi Residu Asam Amino dengan Protein AT1R

Senyawa	Parameter				
	Afinitas Energi (kkal/mol) ±SD	Konstanta Inhibisi (µm)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der Waals	Ikatan Lain
Ligand Asli	-9,20±0,050	0,17	Tyr35	Ser109	Val108, Tyr292, Phe77, Trp84, Ile288, Tyr87, Tyr92, Ala163, Arg167
Losartan	-7,74±0,036	2,11	-	Tyr35	-
Asiatikosida	-4,50±0,595	709,856	Tyr88, Tyr35, Cys180, Val108, Ser109	Tyr35	Met284, His256, Trp253, Lys199, Leu112, Trp84

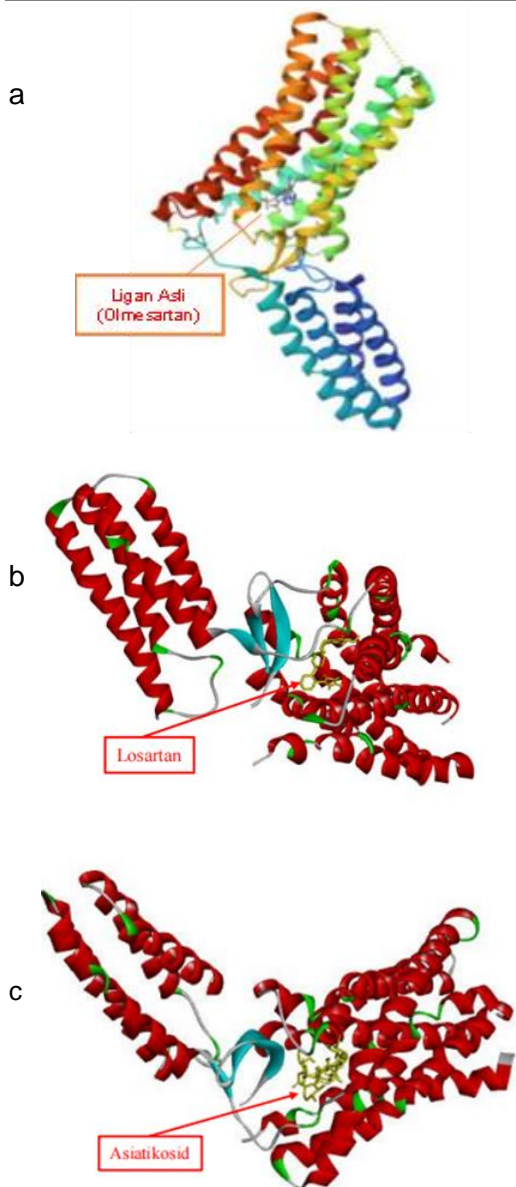


Gambar 4. Ikatan Hidrogen yang terbentuk dari Interaksi *Asiatikosida* dengan AT1R

Angiotensin Receptor Blocker (ARB) dan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) adalah dua antihipertensi yang sering diresepkan. Kedua obat tersebut bekerja dengan mengendalikan Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS). Namun, ACEI dan ARB tidak sepenuhnya efektif karena mereka menghasilkan efek penekanan RAAS yang tidak sempurna, yang pada akhirnya membatasi potensi terapeutik dari kedua obat tersebut [21].

Penghambatan *Reseptor Angiotensin II Tipe 1* (AT-1) telah menjadi fokus terapi. *Centella asiatica* adalah tanaman yang umum digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati berbagai kondisi, termasuk hipertensi dan penyakit kardiovaskular. *Centella asiatica* mengandung beberapa triterpenoid, khususnya *asiaticosides*, *madecassoside*, *asiatic acid*, dan *madecassoside acid* merupakan komponen kimia yang paling umum dan signifikan untuk aktivitas farmakologis [22].

Centella asiatica memiliki dampak positif pada penyakit kardiovaskular. *Asiatikosida* dan Asam Asiatik adalah zat penting yang mempengaruhi sistem kardiovaskular [3]. Ligand yang terikat pada protein AT1R dianalisis berdasarkan nilai energi afinitas dan secara visual dengan mengamati pose dan residu protein AT1R yang berinteraksi dengan masing-masing ligand. Semakin negatif nilai energi afinitas, semakin stabil konformasi yang terbentuk. Sebaliknya, nilai energi afinitas yang sangat tinggi menunjukkan bahwa kompleks yang terbentuk kurang stabil [23]



Gambar 5. Visualisasi Interaksi antara : (a) AT1R-Ligan asli, (b) AT1R-Losartan, dan (c) AT1R-Asiatikosida

Berdasarkan pemodelan molekuler, *Asiatikosida* memiliki potensi untuk menghambat reseptor AT1 dalam tubuh. Ikatan hidrogen memainkan peran penting dalam struktur protein karena stabilitas struktur protein dipengaruhi oleh ikatan hidrogen [24]. Ikatan tersebut terjadi karena interaksi atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif

seperti fluor (F), nitrogen (N), dan oksigen (O) [25].

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa *Asiatikosida* memiliki interaksi dengan nilai afinitas energi sebesar -4.50 ± 0.595 kcal/mol dan konstanta inhibisi sebesar $709,856 \mu\text{m}$. Senyawa *Asiatikosida* diprediksi bersifat toksik pada LD50 sebesar 4000mg/kg, dan analisis farmakokinetik dilakukan menggunakan metode boiled-egg, dengan hasil diprediksi sebagai senyawa yang tidak dapat melewati penghalang darah otak. Hasil prediksi ADME menunjukkan bahwa senyawa asiaticosides memiliki 3 parameter yang tidak memenuhi kriteria bioavailabilitas, yaitu berat molekul sebesar 959,12 g/mol, polaritas TPSA sebesar 315,21 Å, dan fleksibilitas sebesar 10. Sehingga *Asiatikosida* diprediksi memiliki keterbatasan dalam hal bioavailabilitas oral sehingga diperlukan formulasi khusus seperti teknik nanoenkapsulasi untuk membantu meningkatkan bioavailabilitasnya.

SARAN

Saran dalam Penelitian ini perlu dilakukan penambatan molekuler untuk senyawa lainnya yang terkandung dalam *Centella asiatica* yang dapat menjadi kandidat obat baru yang lebih baik serta melakukan prediksi toksisitas dengan beberapa webser yang lain seperti Toxtree dan ADMETlab 2.0.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis berterimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Magelang yang telah mendukung penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] F. D. Fuchs and P. K. Whelton, "High Blood Pressure and Cardiovascular Disease," *Hypertension*, vol. 75, no. 2, pp. 285–292, 2020, doi: 10.1161/Hypertensionaha.119.14240.
- [2] F. D. Marques *et al.*, "Beneficial effects of long-term administration of an oral formulation of angiotensin-(1-7) in infarcted rats," *Int. J. Hypertens.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/795452.
- [3] B. Sun *et al.*, "Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review," *Front. Pharmacol.*, vol. 11, no. September, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.568032.
- [4] M. K. Ames, C. E. Atkins, and B. Pitt, "The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression," *J. Vet. Intern. Med.*, vol. 33, no. 2, pp. 363–382, 2019, doi: 10.1111/jvim.15454.
- [5] P. Niu *et al.*, "Effect of intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system on renal function in patients after cardiac surgery.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 101, no. 7, p. e28854, Feb. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000028854.
- [6] M. K. Bunaim, Y. Kamisah, M. N. Mohd Mustazil, J. S. Fadhlullah Zuhair, A. H. Juliana, and N. Muhammad, "*Centella asiatica* (L.) Urb. Prevents Hypertension and Protects the Heart in Chronic Nitric Oxide Deficiency Rat Model," *Front. Pharmacol.*, vol. 12, no. December, pp. 1–12, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.742562.
- [7] F. Sulistiawati and M. Radji, "Potensi Pemanfaatan *Nigella sativa* L. sebagai Imunomodulator dan Antiinflamasi," *Pharm. Sci. Res.*, vol. 1, no. 2, pp. 65–77, 2014, doi: 10.7454/psr.v1i2.3493.
- [8] I. M. R. Islami, "Literatur Review: Pemberian Pegagan (*Centella Asiatica*) Sebagai Minuman Alternatif Untuk Menurunkan Tekanan Darah Pada Lansia," *J. Keperawatan Prof.*, vol. 11, no. 1, pp. 201–2017, 2023, doi: 10.33650/jkp.v11i1.6204.
- [9] J. H. Park, Y. H. Seo, J. H. Jang, C. H. Jeong, S. Lee, and B. Park, "Asiatic acid attenuates methamphetamine-induced neuroinflammation and neurotoxicity through blocking of NF-kB/STAT3/ERK and mitochondria-mediated apoptosis pathway," *J. Neuroinflammation*, vol. 14, no. 1, pp. 1–15, 2017, doi: 10.1186/s12974-017-1009-0.
- [10] N. L. A. Dewi, "Pemisahan, Isolasi, dan Identifikasi Senyawa Saponin Dari Herba Pegagan (*Centella asiatica* L. Urban)," *J. Farm. Udayana*, vol. 7, no. 2, p. 68, 2018, doi: 10.24843/jfu.2018.v07.i02.p05.
- [11] N. N. M. Razali, C. T. Ng, and L. Y. Fong, "Cardiovascular Protective Effects of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review," *Planta Med.*, vol. 85, no. 16, pp. 1203–1215, 2019, doi: 10.1055/a-1008-6138.
- [12] Aradila irsalina, "Efek Daun Pegagan (*C. Asiatica*) Sebagai Neuroprotektor," *NBER Work. Pap.*, vol. 5, p. 89, 2013, [Online]. Available: <http://www.nber.org/papers/w16019>

- [13] H. Zhang *et al.*, "Structural basis for ligand recognition and functional selectivity at angiotensin receptor," *J. Biol. Chem.*, vol. 290, no. 49, pp. 29127–29139, 2015, doi: 10.1074/jbc.M115.689000.
- [14] P. W. Rose *et al.*, "The RCSB Protein Data Bank: Views of structural biology for basic and applied research and education," *Nucleic Acids Res.*, vol. 43, no. D1, pp. D345–D356, 2015, doi: 10.1093/nar/gku1214.
- [15] G. S. Prasad, G. S. Kumar, and K. Srisailam, "Novel metabolites of losartan as human peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) and human angiotensin receptor (AT1R) binders: an in silico study," *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, vol. 8, no. 2, pp. 330–337, 2018.
- [16] Ruswanto, Siswandono, M. Richa, N. Tita, and L. Tresna, "Molecular docking of 1-benzoyl-3-methylthiourea as anti cancer candidate and its absorption, distribution, and toxicity prediction," *J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 9, no. 5, pp. 680–684, 2017.
- [17] O. Nursanti, "Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes," *J. Pharm. care Sci.*, vol. 3, no. 1, p. 34, 2023, doi: 10.52365/jond.v3i1.654.
- [18] R. R. R. Bahi, R. Herowati, and N. Harmastuti, "Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperlikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas," *Pharm. J. Farm. Indones. (Pharmaceutical J. Indones.)*, vol. 17, no. 2, p. 466, 2020, doi: 10.30595/pharmacy.v17i2.8944.
- [19] S. Ferwadi, G. Rahmat, and W. Astuti, "Molecular Docking Study of Cinnamate Acid Compound and its Derivatives as Protein 1J4X Inhibitor to Cervical Cancer Cell," *J. Kim. Mulawarman*, vol. 14, no. 2, pp. 84–90, 2017, [Online]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?>
- [20] A. B. Pratama, R. Herowati, H. M. Ansory, F. Farmasi, and U. S. Budi, "Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit," *Maj. Fasmaseutik*, vol. 17, no. 2, pp. 233–242, 2021, doi: 10.22146/farmaseutik.v17i2.59297.
- [21] E. Y. Sukandar and S. H. Sheba, "Acute and Sub-chronic Toxicity Studies of Combination of *Physalis angulata* L. (Cecendet) Extract and Methylprednisolone on Animals," *Int. J. Integr. Heal. Sci.*, vol. 7, no. 1, pp. 48–55, 2019, doi: ; <http://doi.org/10.15850/ijhs.v7n1.1619>.
- [22] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Nat. Publ. Gr.*, no. March, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1038/srep42717.
- [23] K. Z. Deviana, "Analisis Penambatan Molekuler dan Prediksi Toksisitas dan ADME Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase IV dari Senyawa Aktif *Momordica charantia* L. sebagai

- Antidiabetes Analysis of Molecular Docking and Prediction of Toxicity and ADME of Dipeptidyl Peptida," *Pharmaceutical J. Indones.*, vol. 18, no. 02, pp. 361–370, 2021.
- [24] S. Shakil, "Original article : A Simple Click By Click Protocol To Perform Docking ;," *EXCLI J.*, vol. 12, pp. 831–857, 2013.
- [25] Kolina Jennifer, "Mode Ikatan Metabolit Sekunder di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* L.) dengan Nitrat Oksida Sintase," *Fitofarmaka J. Ilm. Farm.*, vol. 8, no. 1, pp. 50–58, 2018.
- [26] R. Rollando, C. Mycolic, and A. Synthase, "Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl)phenyl)acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim β -ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase," *Pharm. J. Indones.*, vol. 3, no. 2, pp. 45–51, 2018.
- [27] C. R. Girija, P. Karunakar, C. S. Poojari, N. S. Begum, and A. A. Syed, "Molecular Docking Studies of Curcumin Derivatives with Multiple Protein Targets for Procarcinogen Activating Enzyme Inhibition," *J. Proteomic Bioinforma.*, vol. 3, no. 6, pp. 200–203, 2010, doi: 10.4172/jpb.1000140.
- [28] A. Hernández-santoyo, A. Y. Tenorio-barajas, V. Altuzar, H. Vivanco-cid, and C. Mendoza-barrera, "Protein-Protein and Protein-Ligand Docking," *Protein Eng. - Technol. Apl.*, no. Figure 1, 2013, doi: 10.5772/56376.
- [29] M. Umamaheswari, A. Madeswaran, and K. Asokkumar, "Virtual Screening Analysis and In-vitro Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Some Commercially Available Flavonoids," *Iran. J. Pharm. Res.*, vol. 12, no. November 2011, pp. 317–323, 2013.
- [30] H. Zhang *et al.*, "Structural Basis for Ligand Recognition and Functional Selectivity at Angiotensin Receptor* \diamond ," *J. Biol. Chem.*, vol. 290, no. 49, pp. 29127–29139, 2015, doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.689000>.
- [31] D. T. Infield, A. Rasouli, G. D. Galles, C. Chipot, and C. A. Ahern, "Cation- π interactions and their functional roles in membrane proteins," *Journal Mol. Biol.*, vol. 433, no. 17, 2021, doi: 10.1016/j.jmb.2021.167035.Cation-
- [32] M. J. A. Bernaldez and J. B. Billones, "In Silico Analysis of Binding Interactions between GSK983," *AIP Conf. Proc.*, pp. 020073–1–020073–8, 2018.