

STUDI MOLECULAR DOCKING FITOKONSTITUEN EKSTRAK METANOL KULIT BUAH MATOA (*Pometia pinnata*) TERHADAP ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME DAN RESEPTOR ANGIOTENSIN 2 TIPE 1 SEBAGAI ANTI-HIPERTENSI

Gilang Ramadhan Maulana, Ike Widyaningrum*, Andri Tilaqza**#

*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, **Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI)

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg atau diastolik ≥ 80 mmHg. Terapi ACEI dan ARB dapat menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif dengan risiko lebih rendah. Kulit buah matoa mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan fenolik yang berpotensi sebagai anti-hipertensi. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi tersebut melalui molecular docking terhadap *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) dan Reseptor Angiotensin II tipe 1 (AT1).

Metode: Fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa diperoleh dari metabolite profiling (LC-HRMS), diskriminasi (%Area $> 0,1\%$; $P_a > 0,5$), lalu diprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitasnya menggunakan pkCSM. Docking dilakukan terhadap ACE (PDB ID: 1O86) dan AT1 (PDB ID: 4ZUD) menggunakan PyRx 0.8, divalidasi dengan PyMOL. Penentuan konstanta inhibisi dihitung dengan rumus: $K_i = \exp(\Delta G/RT)$, dan divisualisasikan dengan BIOVIA Discovery Studio 2021.

Hasil dan Pembahasan: Skrining menghasilkan 15 fitokonstituen; 9 di antaranya memenuhi aturan Lima Lipinski tanpa pelanggaran (6 sisanya masing-masing satu pelanggaran). Profil absorpsi, distribusi, dan ekskresi baik pada semua senyawa, meski beberapa memerlukan evaluasi lebih lanjut pada aspek metabolisme. Tidak ditemukan potensi hERG I inhibitor, AMES toxicity, maupun hepatotoksik, namun 3 senyawa perlu evaluasi lanjut untuk hERG II inhibitor. Tiga fitokonstituen dengan afinitas terbaik terhadap ACE adalah 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC, Dihydrouridine, dan 1-Stearoylglycerol; terhadap AT1 adalah 9-Oxo-10(E),12(E) octadecadienoic acid, Erucamide, dan Dihydrouridine.

Simpulan: Fitokonstituen kulit buah matoa menunjukkan afinitas terhadap ACE dan AT1 secara *molecular docking* sebagai anti-hipertensi, meskipun masih di bawah *native ligand* lisinopril dan olmesartan.

Kata Kunci: Anti-hipertensi, Hipertensi, Matoa, *Molecular Docking*

#Penulis Korespondensi: Andri Tilaqza (andri.tilaqza@unisma.ac.id)

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

MOLECULAR DOCKING STUDY OF PHYTOCONSTITUENTS FROM METHANOL EXTRACTS OF MATOA (*Pometia pinnata*) FRUIT PEEL AGAINST ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND TYPE 1 ANGIOTENSIN RECEPTOR AS ANTIHYPERTENSIVES

Gilang Ramadhan Maulana, Ike Widyaningrum*, Andri Tilaqza**#

*Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, **Center for the Integration of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine (CIIMBITM)

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is defined as a systolic blood pressure of ≥ 130 mmHg or a diastolic blood pressure of ≥ 80 mmHg. ACEI and ARB therapy can cause side effects, so alternatives with lower risks are needed. The skin of the matoa fruit contains flavonoids, tannins, saponins, and phenolic compounds that have potential as antihypertensive agents. This study aims to assess this potential through molecular docking against Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1).

Methods: The phytoconstituents of the matoa fruit peel methanol extract were identified through metabolite profiling (LC-HRMS) and screening (%Area $> 0.1\%$; $P_a > 0.5$), and their physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity properties were predicted using pkCSM. Docking was performed against ACE (PDB ID: 1O86) and AT1 (PDB ID: 4ZUD) using PyRx 0.8 and validated with PyMOL. The inhibition constant was calculated using the formula: $K_i = \exp(\Delta G/RT)$ and visualized with BIOVIA Discovery Studio 2021.

Results & Discussion: The screening identified 15 phytoconstituents; 9 of them met the Lipinski's Five Rules without any violations (the remaining 6 each had one violation). Absorption, distribution, and excretion profiles were favorable for all compounds, although some require further evaluation regarding metabolism. No potential hERG I inhibitors, AMES toxicity, or hepatotoxicity were found; however, 3 compounds require further evaluation for hERG II inhibitor activity. The three phytoconstituents with the highest affinity for ACE were 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC, Dihydrouridine, and 1-Stearoylglycerol; for AT1, they were 9-Oxo-10(E),12(E) octadecadienoic acid, Erucamide, and Dihydrouridine.

Conclusion: Phytoconstituents in matoa fruit peel exhibit affinity for ACE and AT1 as determined by molecular docking, suggesting their potential as antihypertensive agents, although this affinity is still lower than that of the native ligands lisinopril and olmesartan.

Keywords: Antihypertensive, Hypertension, Matoa, *Molecular Docking*

#Corresponding author: Andri Tilaqza (andri.tilaqza@unisma.ac.id)

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang masih menjadi permasalahan kesehatan penting karena tingginya prevalensi dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius. Hipertensi didefinisikan sebagai kondisi elevasi tekanan darah yang melebihi batas normal, yaitu saat tekanan sistolik mencapai ≥ 130 mmHg atau tekanan diastolik mencapai ≥ 80 mmHg¹. regulasi tekanan darah ditentukan oleh dua determinan utama, yaitu curah jantung (*cardiac output*) dan tahanan pembuluh darah perifer (*peripheral vascular resistance*), yang regulasinya melibatkan sistem saraf simpatis, parasimpatis, serta *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS)². RAAS berfungsi sebagai pengatur utama volume darah, homeostasis elektrolit, dan resistensi vaskular sistemik³. Oleh karena itu, pemahaman terhadap mekanisme RAAS menjadi penting dalam menjelaskan patofisiologi hipertensi.

RAAS merupakan merupakan sistem endogen kompleks yang berperan dalam pengaturan tekanan darah arteri melalui regulasi keseimbangan natrium, kalium, volume darah, serta resistensi vaskular perifer. Penurunan tekanan arteri ginjal atau aliran darah ginjal dapat merangsang pelepasan renin⁴. Enzim renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang selanjutnya ditransformasikan menjadi angiotensin II oleh peran ACE. Peptida angiotensin II ini memegang peranan krusial dalam peninggian tekanan darah sistemik melalui mekanisme vasokonstriksi pembuluh darah, stimulasi pelepasan aldosteron, peningkatan reabsorpsi natrium dan air, serta peningkatan resistensi vaskular total⁵. Disregulasi RAAS dapat memicu peningkatan tekanan darah dan kerusakan organ⁶.

Terapi farmakologi yang menargetkan sistem RAAS merupakan salah satu pilihan utama dalam pengobatan hipertensi, antara lain *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) dan *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARB)⁷. Penggunaan ACEI dapat menyebabkan batuk kering persisten, hiperkalemia, pusing, hipotensi, gangguan gastrointestinal, palpitasi, peningkatan frekuensi berkemih, hingga angioedema⁸. Sementara itu, penggunaan ARB juga dilaporkan dapat menimbulkan efek samping seperti enteropati menyerupai *sprue*, urtikaria, anafilaksis, vaskulitis, neutropenia, leukopenia, dan gangguan fungsi hati pada kasus tertentu⁹. Kondisi tersebut menunjukkan perlunya eksplorasi kandidat antihipertensi alternatif dari bahan alam yang berpotensi memiliki aktivitas farmakologi dengan risiko efek samping yang lebih rendah.

Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber bahan alam anti-hipertensi adalah matoa (*Pometia pinnata*). Secara empiris, daun matoa telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional, termasuk untuk membantu mengatasi hipertensi¹⁰. Daun matoa

(*Pometia pinnata*) memuat golongan metabolit sekunder flavonoid, khususnya senyawa quercetin-3-O-rhamnoside dan kaempferol-3-O-rhamnoside. Kedua fitokonstituen ini terbukti efektif menurunkan tekanan darah melalui mekanisme modulasi laju aliran darah (*blood flow*)¹¹. Studi *in vivo* terdahulu pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi angiotensin II mengonfirmasi bahwa fraksi air daun matoa mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik masing-masing sebesar 9,0% dan 7,1%. Di samping itu, fraksi etil asetat daun matoa mencatatkan penurunan kadar renin hingga 23,6%, sementara sediaan ekstrak daun matoa secara keseluruhan berhasil mereduksi level angiotensin II sebesar 17,2%¹².

Bagian daun tanaman matoa cukup banyak dilakukan penelitian seperti uji potensi anti-hipertensi, sementara di bagian lain masih belum dilakukan penelitian seperti penelitian mengenai bagian kulit buah matoa sebagai kandidat anti-hipertensi. Meskipun kerap dikategorikan sebagai limbah organik yang minim pemanfaatan, kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) memiliki potensi fitokimia yang signifikan. Skrining fitokimia terhadap ekstrak etanol kulit buah ini mengonfirmasi keberadaan berbagai golongan metabolit sekunder, meliputi senyawa fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin.¹³ Pemilihan ekstrak metanol kulit buah matoa dalam penelitian ini sesuai karena metanol bersifat polar. Sehingga metanol bisa menarik senyawa golongan flavonoid, tanin, saponin, dan fenolik. Kondisi ini disebabkan oleh karakteristik metanol yang memiliki nilai konstanta dielektrik sebesar 33,62¹⁴. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kulit buah matoa memiliki potensi sebagai anti oksidan secara *in vitro*¹⁵. dan kulit buah matoa mampu menurunkan kadar lemak visceral dan trigliserida secara *in vivo*¹⁶. Hal ini mendukung potensi aktivitas anti-hipertensi dari kulit buah matoa.

Fitokonstituen pada kulit buah matoa diprediksi berpotensi memiliki aktivitas anti-hipertensi seperti di daunnya. Untuk mengevaluasi potensi tersebut dilakukan pendekatan *molecular docking* yang digunakan sebagai metode awal dalam penemuan kandidat obat. *Molecular docking* adalah metode *in silico* yang dipakai untuk memperkirakan interaksi antara ligan dan protein target, termasuk afinitas ikatan, posisi pengikatan, serta jenis interaksi yang terbentuk pada sisi aktif protein¹⁷. Pendekatan ini dinilai efisien karena dapat membantu menyaring kandidat senyawa bioaktif secara cepat, ekonomis, dan terarah sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo*¹⁸. Oleh karena itu, dilakukan untuk memprediksi potensi aktivitas anti-hipertensi fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa melalui studi *molecular docking* terhadap ACE dan AT1 sebagai target molekuler pada sistem RAAS.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menerapkan desain eksperimental berbasis *in silico* melalui metode *molecular docking*. Evaluasi dilakukan untuk menganalisis potensi penghambatan fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) terhadap dua makromolekul target, yaitu *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE; PDB ID: 1O86) dan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1; PDB ID: 4ZUD). Seluruh tahapan studi ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang pada kurun waktu Desember 2025 hingga Juni 2026.

Subyek/Sample Penelitian

Sampel penelitian meliputi fitokonstituen dari ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) yang teridentifikasi melalui *metabolite profiling* berbasis LC-HRMS. Selain itu, makromolekul target yang digunakan mencakup enzim ACE (PDB ID: 1O86; resolusi 2,00 Å) dan reseptor AT1 (PDB ID: 4ZUD; resolusi 2,80 Å) keduanya bersumber dari penentuan struktur kristalografi difraksi sinar-X yang diunduh melalui pangkalan data RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>).

Alat Penelitian

Hardware yang dipakai pada penelitian ini terdiri atas satu unit Laptop MSI GF63 Thin 11UC dengan prosesor intel core I5 11400H, sistem operasi *Windows 11 Home Single Language* dan RAM 16.00 GB. Website pkCSM digunakan untuk prediksi sifat sifitokimia, farmakokinetik, dan toksisitas. Validasi *molecular docking* menggunakan software PyMOL. Simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*) antara fitokonstituen dan makromolekul target dijalankan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8. Selanjutnya, evaluasi visual terhadap kompleks hasil penambatan tersebut dianalisis menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 2021.

Penentuan Ligan Uji

Ligan uji didapatkan dari hasil *metabolite profiling* ekstrak metanol LC-HRMS, dari hasil LC-HRMS tersebut dibutuhkan SMILES setiap senyawa. SMILES didapatkan dari website PubChem dengan cara masing-masing senyawa dimasukkan ke dalam website PubChem, pilih SMILES dan unduh struktur 3D senyawa dalam format sdf. Kemudian setiap senyawa dilakukan skrining diantaranya:

- Skrining fitokonstituen berdasarkan % luas area diatas 0,1%.
- Skrining fitokonstituen berdasarkan prediksi aktivitas senyawa (pass online way2drug) dengan nilai Pa diatas 0,5.

Prediksi Profil Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa menggunakan website pkCSM. Kemudian hasilnya dianalisis berdasarkan aturan lima Lipinski. Aturan Lima Lipinski merupakan sebuah aturan dalam memprediksi kemiripan suatu obat. Aturan ini menegaskan bahwa penyerapan serta pergerakan obat yang baik ketika

BM kurang dari 500 (Kkal/mol), LogP kurang dari 5, HBD kurang dari 5, HBA kurang dari 10¹⁹.

Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Prediksi farmakokinetik dan toksisitas fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa menggunakan website pkCSM. Parameter yang diamati: absorpsi (*intestinal absorption*), distribusi (*blood brain barrier*), metabolisme (*cytochrome p450 inhibition*), ekskresi (*total clearance*), dan Toksisitas (AMES *toxicity*, hERG I *inhibitor*, hERG II *inhibitor*, dan hepatotoksik).

Persiapan Protein Target Dan Native Ligand

Struktur tiga dimensi (3D) dari senyawa aktif (ligan uji) yang didapatkan dari basis data PubChem dalam format .sdf dipreparasi menggunakan perangkat lunak PyRx. Pengolahan ligan diawali dengan pengimporan berkas melalui fitur Open Babel, dilanjutkan dengan optimasi geometri via minimisasi energi (*minimize all*), serta konversi format menjadi berkas AutoDock (.pdbqt).

Validasi Molecular Docking

Tahap validasi protokol dilakukan dengan memanfaatkan *native ligand* dari protein target yang telah dipreparasi, yang selanjutnya ditambat ulang (*redocking*) pada situs aktif reseptor tersebut. Pada proses re-docking ini ligan yang sudah terikat pada situs aktif protein (atau native ligand) dilakukan penambatan kembali yang bertujuan untuk memverifikasi dan memastikan bahwa ligan tersebut dapat mengikat ke protein target dengan cara yang sama atau mirip dengan yang terjadi di dalam kondisi alami. Parameter hasil yang valid ditandai oleh nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$.

Docking Protein Target Ligand Uji

Proses molecular docking dilakukan menggunakan software Pyrx. Pada protein 1O86, *grid box* berada di koordinat Dimensions (X=11,1730; Y=14,4102; Z=15,2553) dan grid center (X=40,7996; Y=33,1714; Z=46,7122). Sementara pada protein 4ZUD, *grid box* di koordinat Dimensions (X=7,8712; Y=11,5137; Z=16,1841) dan grid center (X=57,7009; Y=-10,1866; Z=45,9867). Penentuan pose penambatan molekuler terbaik didasarkan pada pencapaian nilai afinitas ikatan terendah serta parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD) 0. Kompleks makromolekul target dan fitokonstituen yang memenuhi kriteria seleksi tersebut selanjutnya disimpan dalam format berkas pdb.

Visualisasi Hasil Molecular Docking

Visualisasi hasil simulasi penambatan molekuler dilakukan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* 2021. Tahap ini untuk mengidentifikasi dan memetakan pola interaksi kimiawi yang terbentuk antara molekul ligan dan makromolekul protein target. Proses ini dilakukan dengan cara memasukkan file protein target dan pilih “*insert form*”, kemudian pilih “*show 2D program*” untuk menampilkan interaksi kimia dan residu asam amino yang terjadi.

Analisis Hasil Molecular Docking

Interaksi penambatan molekuler antara fitokonstituen kulit matoa (*Pometia pinnata*) dan *Angiotensin-Converting Enzyme* (PDB ID: 1O86) serta reseptor angiotensin II tipe 1 (PDB ID: 4ZUD) dievaluasi dengan mengomparasikannya terhadap *native ligand* berupa parameter energi bebas ikatan dan pemetaan residu asam amino. Analisis bertumpu pada perolehan nilai energi bebas terendah, di mana magnitudo energi bebas yang semakin negatif mengindikasikan tingkat afinitas atau stabilitas ikatan yang lebih tinggi antara ligan uji dan

makromolekul target. Selanjutnya, visualisasi kompleks digunakan untuk mengidentifikasi residu asam amino yang terlibat. Adanya keberadaan residu asam amino yang kongruen antara fitokonstituen dan *native ligand* mengindikasikan kesamaan potensi aktivitas biologis dari senyawa tersebut²⁰. Penentuan Konstanta Inhibisi dihitung dari hasil energi bebas yang diperoleh dengan rumus: $K_i = \exp(\Delta G/RT)$. Dimana ΔG = energi bebas Gibbs, R = Tetapan gas, T = suhu (K). semakin kecil nilai konstanta inhibisi, maka semakin besar daya hambat ligan²¹.

HASIL DAN ANALISA DATA

Tabel 1. Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*) dan Sifat fisikokimia

No	Nama Senywa	Rumus Kimia	Sifat Fisikokimia				Aturan 5 lipinski
			BM ≤500	Log P ≤ 5	HBA ≤ 10	HBD ≤ 5	
1	L- α -PALMITIN	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	330,509	4,364	4	2	4
2	1-Stearoylglycerol	C ₂₁ H ₄₂ O ₄	358,563	4,531	4	3	4
3	Betaine	C ₅ H ₁₁ NO ₂	117,148	-1,558	2	0	4
4	Dihydrouridine	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₆	246,219	-2,633	6	4	4
5	2-Amino-1,3,4-octadecanetriol	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	317,514	3,119	4	4	4
6	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	294,435	5,064	2	1	3
7	Oleamide	C ₁₈ H ₃₅ NO	281,484	5,509	1	1	3
8	Erucamide	C ₂₂ H ₄₃ NO	337,592	7,070	1	1	3
9	sphinganine	C ₁₈ H ₃₉ NO ₂	301,515	4,148	3	3	4
10	Protocatechuic acid	C ₇ H ₆ O ₄	154,121	0,796	3	3	4
11	1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC	C ₂₆ H ₅₀ NO ₇ P	519,660	4,912	7	1	3
12	α -Eleostearic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278,436	5,661	1	1	3
13	Cinnamyl alcohol	C ₉ H ₁₀ O	134,178	1,692	1	1	4
14	α -Linolenic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278,436	5,661	1	1	3
15	Sorbic acid	C ₆ H ₈ O ₂	112,128	1,203	1	1	4

Keterangan: Tabel 1. menunjukkan data hasil sifat fisikokimia 15 Fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa. Angka yang berwarna merah adalah parameter yang tidak memenuhi aturan 5 lipinski

Prediksi Profil Fisikokimia Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

Sebanyak 15 fitokonstituen hasil skrining dilakukan penilaian potensi bioavailabilitas

menggunakanaturan lima Lipinski, ditunjukkan pada **Tabel 1**. Hasil prediksi dianalisis menggunakan parameter BM< 500, lipofilisitas (Log P)< 5, donor ikatan hidrogen (HBD) < 5, akseptor ikatan hidrogen (HBA) < 10¹⁹.

Tabel 2. Prediksi Farmakokinetik Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

No	Senyawa	Intestinal Absorption (%)	Blood Brain Barrier (log BB)	Cytochrome P450 inhibition	Total Clearance (log ml/min/kg)
1	L- α -PALMITIN	90,922	-0,827	Yes (CYP1A2)	1,975
2	1-Stearoylglycerol	90,953	-1,204	No	2,135
3	Betaine	100	-0,214	No	0,326
4	Dihydrouridine	47,185	-0,892	No	0,554
5	2-Amino-1,3,4-octadecanetriol	94,240	-1,359	Yes (CYP2D6)	1,430
6	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	94,114	-0,295	No	1,956
7	Oleamide	90,218	-0,389	No	1,956
8	Erucamide	88,843	-0,558	Yes (CYP1A2)	2,090
9	sphinganine	91,107	-0,497	Yes (CYP1A2, CYP2D6)	1,484
10	Protocatechuic acid	71,174	-0,683	No	0,551
11	1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC	75,386	-1,587	Yes (CYP3A4)	0,931

12	α -Eleostearic acid	92,836	-0,115	Yes (CYP1A2, CYP3A4)	1,979
13	Cinnamyl alcohol	92,669	0,478	Yes (CYP1A2)	0,253
14	α -Linolenic acid	92,836	-0,115	Yes (CYP1A2, CYP3A4)	1,991
15	Sorbic Acid	88,810	-0,183	No	0,937

Keterangan: Tabel 2. menunjukkan data hasil prediksi farmakokinetik 15 Fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa.

Tabel 3. Prediksi Toksisitas Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

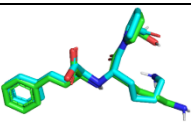
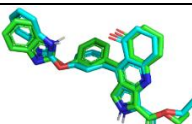
No	Senyawa	Toksisitas			
		AMES	hERG I	hERG II	Hepatotoksik
1	L- α -PALMITIN	X	X	X	X
2	1-Stearoylglycerol	X	X	X	X
3	Betaine	X	X	X	X
4	Dihydrouridine	X	X	X	X
5	2-Amino-1,3,4-octadecanetriol	X	X	X	X
6	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	X	X	X	X
7	Oleamide	X	X	✓	X
8	Erucamide	X	X	✓	X
9	sphinganine	X	X	✓	X
10	Protocatechuic acid	X	X	X	X
11	1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC	X	X	X	X
12	α -Eleostearic acid	X	X	X	X
13	Cinnamyl alcohol	X	X	X	X
14	α -Linolenic acid	X	X	X	X
15	Sorbic Acid	X	X	X	X

Keterangan: Tabel 3. menunjukkan data hasil prediksi toksisitas 15 Fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa. X adalah no. dan ✓ adalah Yes.

Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

Hasil uji prediksi farmakokinetik dan toksisitas fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa menggunakan website pkCSM, disajikan pada **Tabel 2** dan **Tabel 3**.

Tabel 4. Hasil Validasi Molecular Docking

Validasi	Lisinopril	Olmesartan
Native Ligand		

ΔG (Kkal/mol)	-8,4	-8,5
RMSD (Å)	1,474	0,793

Keterangan: Tabel 5.3 menunjukkan hasil pengukuran RMSD proses docking sebesar 1,474 Å pada ACE dengan native ligan Lisinopril, dan 0,779 Å pada AT1 dengan native Olmesartan. warna hijau merupakan konformasi ligan asli yang terikat pada protein dan warna biru merupakan konformasi hasil redocking

Validasi Molecular Docking

Hasil validasi *molecular docking* ditunjukkan pada **Tabel 4**. *Molecular docking* dikatakan valid apabila $RMSD \leq 2$ Å. Nilai RMSD menunjukkan bahwa penyimpangan atau nilai kesalahan terjadi selama proses docking berlangsung²².

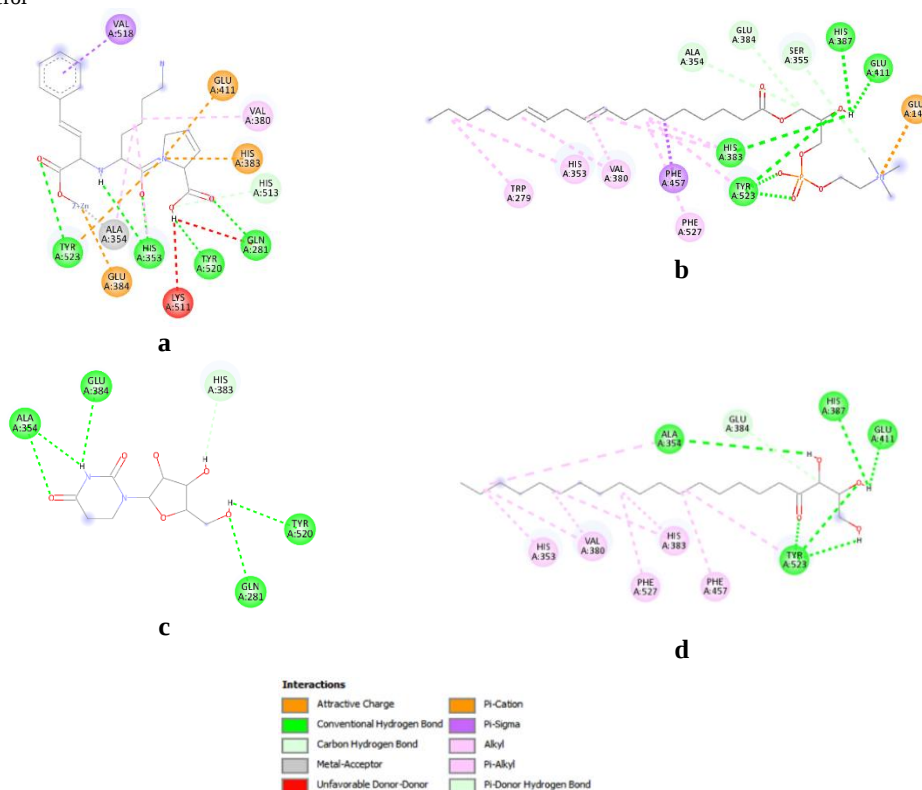
Tabel 5. Hasil Molecular Docking Fitokonstituen Ekstrak Metanol Senyawa Kulit Buah Matoa terhadap ACE (1O86)

No	Ligan	ΔG (Kkal/mol)	KI (μM)	Residu Asam Amino	% kesamaan
1	Lisinopril (native ligand/control)	-8,4	0,685	Attractive Charge: GLU384, GLU411, HIS383 Conventional Hydrogen Bond: TYR523, HIS353, TYR520, GLN281 Carbon Hydrogen Bond: HIS513 Metal-Acceptor: ALA354 Unfavorable Donor-Donor: LYS511, GLN281 Pi-Cation: GLU384, GLU411, HIS383 Pi-Sigma: VAL518 Pi-Alkyl: VAL380, HIS353, ALA354	-

				Alkyl: VAL380, HIS353, ALA354	
2	L- α -Palmitin	-5,9	46,824	Conventional Hydrogen Bond: HIS513, TYR523, GLU411 Carbon Hydrogen Bond: ALA354 Alkyl: PHE457, HIS383, HIS353, VAL380 , PHE527, TYR523, ALA354 Pi-Alkyl: PHE457, HIS383, HIS353, VAL380 , PHE527, TYR523, ALA354	33,333%
3	1-Stearoylglycerol	-6,3	23,820	Conventional Hydrogen Bond: ALA354, HIS387, GLU411, TYR523 Carbon Hydrogen Bond: GLU384 Alkyl: HIS353, VAL380 , PHE527, PHE457, HIS383, ALA354 , TYR523 Pi-Alkyl: HIS353, VAL380 , PHE527, PHE457, HIS383, ALA354 , TYR523	23,809%
4	Betaine	-3,8	1627,375	Attractive Charge: GLU384, HIS383 Conventional Hydrogen Bond: TYR523, HIS353 , HIS513 Carbon Hydrogen Bond: GLU384 Pi-Cation: GLU384, HIS383 Pi-Sigma: HIS383	28,571%
5	Dihydrouridine	-6,7	12,117	Conventional Hydrogen Bond: ALA354, GLU384, TYR520, GLN281 Pi-Donor Hydrogen Bond: HIS383	9,524%
6	2-Amino-1,3,4-octadecanetriol	-6,3	23,820	Conventional Hydrogen Bond: ALA356, HIS387, GLU411, HIS383, TYR523, HIS353 , GLU384 Carbon Hydrogen Bond: ALA354 Alkyl: PHE457, VAL380 , PHE527, HIS383, TYR523 Pi-Alkyl: PHE457, VAL380 , PHE527, HIS383, TYR523	19,048%
7	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	-5,9	46,824	Conventional Hydrogen Bond: HIS353 , ALA354, TYR523 , HIS383 Alkyl: VAL380 , HIS513, HIS353, ALA354 , TYR523 Pi-Alkyl: VAL380 , HIS513, HIS353, ALA354 , TYR523	38,095%
8	Oleamide	-5,7	65,649	Conventional Hydrogen Bond: GLU384, ALA354, TYR523 Alkyl: PHE527, PHE457, TYR523, HIS383, VAL380 Pi-Alkyl: PHE527, PHE457, TYR523, HIS383, VAL380	14,286%
9	Erucamide	-5,8	55,443	Conventional Hydrogen Bond: GLU384, TYR523 , ALA354 Alkyl: PHE527, HIS383, VAL380, HIS353 , PHE457, TYR523 Pi-Alkyl: PHE527, HIS383, VAL380, HIS353 , PHE457, TYR523	28,571
10	sphinganine	-5,9	46,824	Conventional Hydrogen Bond: GLU384, TYR523 , GLU411 Carbon Hydrogen Bond: GLU384 Pi-Sigma: HIS383 Alkyl: VAL380 , TYR523, PHE527, PHE457, HIS513, HIS383 Pi-Alkyl: VAL380 , TYR523, PHE527, PHE457, HIS513, HIS383	14,286%
11	Protocatechuic acid	-5,6	77,734	Conventional Hydrogen Bond: ASP415, HIS383 Unfavorable Donor-Donor: GLN281	4,762%

				Pi-Pi Stacked: TYR523	
12	1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC	-7,2	5,206	Attractive Charge: GLU143 Conventional Hydrogen Bond: HIS383, HIS387, GLU411, TYR523 Carbon Hydrogen Bond: ALA354, GLU384, SER355 Pi-Sigma: PHE457 Alkyl: TRP279, HIS353, VAL380 , PHE527, HIS383, TYR523 Pi-Alkyl: TRP279, HIS353, VAL380 , PHE527, HIS383, TYR523	23,809%
13	α-Eleostearic acid	-	-	-	-
14	Cinnamyl alcohol	-5,3	129,050	Conventional Hydrogen Bond: TYR523 Carbon Hydrogen Bond: ALA354 Pi-Pi Stacked: TYR523	4,762%
15	α-Linolenic acid	-	-	-	-
16	Sorbic Acid	-4,5	498,671	Conventional Hydrogen Bond: ALA354, TYR523 Unfavorable Acceptor-Acceptor: HIS353 Pi-Alkyl: PHE527, HIS383, PHE457, TYR523	4,762%

Keterangan: Tabel 5.6 menunjukkan data hasil docking senyawa kulit buah matoa terhadap protein ACE dengan kontrol Lisinopril. Senyawa yang berwarna merah adalah senyawa yang tidak bisa didocking. Residu asam amino yang dicetak tebal menunjukkan kesamaan dengan residu asam amino pada ligan kontrol lisinopril. Hasil docking menunjukkan terdapat tiga senyawa terbaik yang memiliki energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi terendah dan kesamaan residu asam amino tertinggi antara lain 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC, Dihydrouridine, dan 1-Stearoylglycerol



Gambar 1 Visualisasi Interaksi Lisinopril dan Ligan Uji terhadap ACE

Keterangan: Visualisasi interaksi (a) lisinopril dengan ACE, sebagai native ligan dari protein target 1086. Visualisasi interaksi senyawa (b) 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC (c) Dihydrouridine (d) 1-Stearoylglycerol

Hasil Molecular Docking Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa terhadap ACE (1086)

Hasil *molecular docking* senyawa fitokonstituen kulit buah matoa terhadap protein 1086 untuk

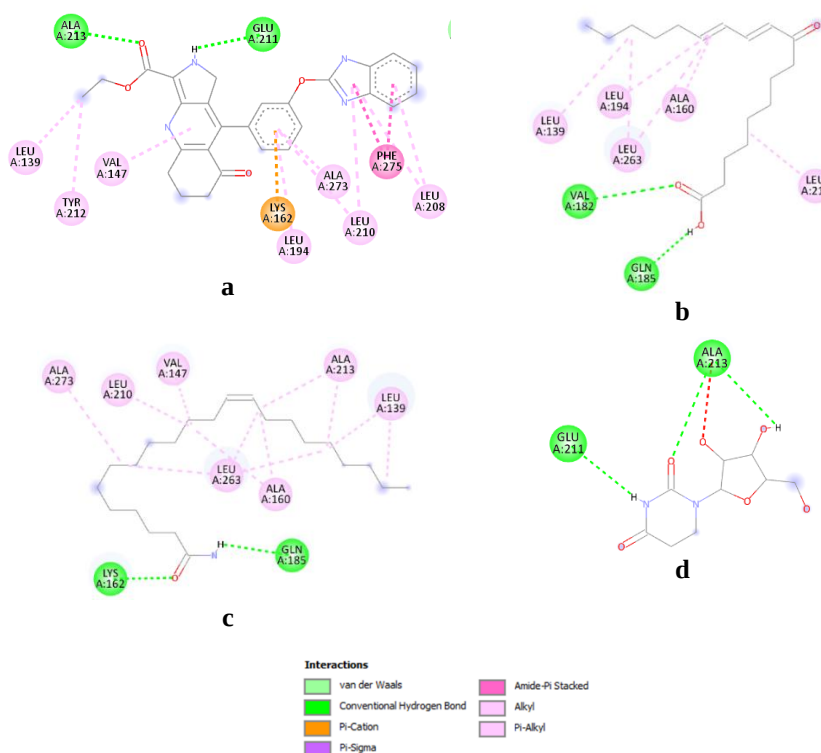
memprediksi kemiripan aktivitas terhadap ACE, ditunjukkan pada **Tabel 5**. Kemudian, hasil docking divisualisasi dalam bentuk dua dimensi (2D) yang disajikan pada **Gambar 1**.

Tabel 6. Hasil *Molecular Docking* Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa terhadap AT1 (4ZUD

No	Ligan	ΔG (Kkal/ mol)	KI (μm)	Residu Asam Amino	% kesamaan
1	Olmesartan (native ligand/control)	-8,5	0,579	Conventional Hydrogen Bond: ALA213, GLU211 Pi-Cation: LYS162 Amide-Pi Stacked: PHE275 Alkyl: LEU139, VAL147, TYR212, LEU194, ALA273, LEU210, LEU208 Pi-Alkyl: LEU139, VAL147, TYR212, LEU194, ALA273, LEU210, LEU208 van der Waals: GLY276	-
2	L- α -PALMITIN	-5,4	108,988	Conventional Hydrogen Bond: GLN185, LYS162 Alkyl: LEU210, LEU263, ALA160, ALA213, VAL147, LEU139	15,789%
3	1-Stearoylglycerol	-4,9	253,680	Conventional Hydrogen Bond: ALA273, LYS162, PHE275 Alkyl: VAL147, ALA160, TYR212, ALA213, LEU139, LEU263 Pi-Alkyl: VAL147, ALA160, TYR212, ALA213, LEU139, LEU263	31,579%
4	Betaine	-3,1	5310,812	Conventional Hydrogen Bond: ALA213	5,263%
5	Dihydrouridine	-5,6	77,734	Conventional Hydrogen Bond: GLU211, ALA213 Unfavorable Acceptor-Acceptor: ALA213	10,526%
6	2-Amino-1,3,4- octadecanetriol	-5,1	180,935	Conventional Hydrogen Bond: ALA213 Alkyl: LEU210, ALA160, VAL147, LEU263, LEU194, ALA273, PHE275 Pi-Alkyl: LEU210, ALA160, VAL147, LEU263, LEU194, ALA273, PHE275	47,368%
7	9-Oxo-10(E),12(E)- octadecadienoic acid	-5,9	46,824	Conventional Hydrogen Bond: VAL182, GLN185 Alkyl: LEU139, LEU194, ALA160, LEU263, LEU210	15,789%
8	Oleamide	-5,3	129,050	Conventional Hydrogen Bond: LYS162, ALA273 Alkyl: LEU210, ALA160, LEU194, VAL147, LEU263, TYR212, LEU139, ALA213, ALA273 Pi-Alkyl: LEU210, ALA160, LEU194, VAL147, LEU263, TYR212, LEU139, ALA213, ALA273	63,158%
9	Erucamide	-5,6	77,734	Conventional Hydrogen Bond: GLN185, LYS162 Alkyl: ALA273, LEU210, VAL147, ALA213, LEU139, ALA160, LEU263	21,053%
10	sphinganine	-5,1	180,935	Conventional Hydrogen Bond: ALA213 Unfavorable Acceptor-Acceptor: ALA213 Alkyl: ALA160, VAL147, LEU194, LEU210, ALA273, LEU263	26,316%

11	Protocatechuic acid	-5	214,242	Conventional Hydrogen Bond: GLU211 Unfavorable Donor–Donor: ALA213 Pi-Alkyl: VAL147, LEU139, ALA160	15,789%
12	1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC	-5,2	152,806	Attractive Charge: LYS162 Conventional Hydrogen Bond: LYS162 Carbon Hydrogen Bond: PHE275, GLN185 Unfavorable Positive-Positive: LYS162 Alkyl: ALA213, ALA160, VAL147 , LEU139 , TYR212 Pi-Alkyl: ALA213, ALA160, VAL147 , LEU139 , TYR212	31,579%
13	α-Eleostearic acid	-	-	-	-
14	Cinnamyl alcohol	-4,7	355,673	Pi-Sigma: LEU139	0%
15	α-Linolenic acid	-	-	-	-
16	Sorbic acid	-4,2	827,866	Conventional Hydrogen Bond: GLN185 Alkyl: LEU194, LEU210	10,526%

Keterangan: Tabel 5.7 menunjukkan data hasil docking senyawa kulit buah matoa terhadap protein AT1 dengan kontrol Olmesartan. Senyawa yang berwarna merah adalah senyawa yang tidak bisa didocking. Residu asam amino yang dicetak tebal menunjukkan kesamaan dengan residu asam amino pada ligan kontrol olmesartan. Hasil docking menunjukkan terdapat tiga senyawa terbaik yang mempunyai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi terendah, dan kesamaan residu asam amino tertinggi antara lain 9-Oxo-10(E),12(E) octadecadienoic acid, Erucamide, dan Dihydrouridine.



Gambar 2 Visualisasi Interaksi Olmesartan dan Ligan Uji terhadap AT1

Keterangan: Visualisasi interaksi (a) Olmesartan dengan AT1, sebagai native ligan dari protein target 4ZUD. Visualisasi interaksi senyawa (b) 9-Oxo-10(E),12(E) octadecadienoic acid (c) Erucamide (d) Dihydrouridine.

Hasil *Molecular Docking* Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa terhadap AT1 (4ZUD)

Hasil *molecular docking* fitokonstituen kulit buah matoa terhadap protein 4ZUD untuk memprediksi kemiripan aktivitas terhadap AT1, ditunjukkan pada

Tabel 6. Kemudian, hasil docking divisualisasi dalam bentuk dua dimensi (2D) yang ditunjukkan pada **Gambar 2.**

PEMBAHASAN

Prediksi Profil Fisikokimia Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

Prediksi sifat fisikokimia secara *in silico* adalah proses awal yang krusial dalam *drug discovery* untuk menjamin keberhasilan proses selanjutnya secara efisien²³. Evaluasi berdasarkan Aturan Lima Lipinski mengindikasikan bahwa semua ligan uji dari ekstrak metanol kulit buah matoa memiliki berat molekul <500 g/mol sehingga bisa berdifusi pasif berpenetrasi membran sel, kecuali senyawa 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC²⁴.

Berdasarkan parameter log P, lima senyawa (9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid, oleamide, erucamide, α -Eleostearic acid, dan α -Linolenic acid) bernilai >5 sehingga bersifat terlalu hidrofobik dan berisiko tinggi memicu toksisitas, sedangkan betaine dan dihydrouridine bernilai terlalu negatif sehingga sulit melewati membran lipid²⁵. Meskipun demikian, semua ligan uji masuk dalam kriteria jumlah HBD dan HBA yang berperan penting dalam menentukan energi absorpsi, kelarutan dalam air, titik didih, titik lebur, serta keasaman senyawa^{26,27}. Secara umum, fitokonstituen ini memiliki karakteristik yang sesuai sebagai kandidat obat oral yang aman karena hanya memiliki kurang dari dua pelanggaran terhadap Aturan Lipinski²⁸.

Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*)

Pada evaluasi profil farmakokinetik, sebagian besar fitokonstituen menunjukkan intestinal absorption yang baik (>80%), dimana dihydrouridine, Protocatechuic acid, dan 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC bernilai di bawah 80% namun tidak ada yang kurang dari 30%²⁹. Berdasarkan parameter *Blood Brain Barrier*, sebagian besar fitokonstituen memiliki nilai log BB pada rentang -1 hingga 0,3 sehingga dapat terdistribusi baik tanpa menembus sawar darah otak, kecuali 1-Stearoylglycerol, 2-Amino-1,3,4-octadecanetriol, dan 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC³⁰. Beberapa senyawa juga terbukti mampu menghambat enzim detoksifikasi Sitokrom P450 di hati sehingga cenderung tidak dimetabolisme oleh enzim tersebut³¹, sedangkan nilai total clearance (CL_{tot}) menggambarkan kecepatan ekskresi senyawa untuk penentuan tingkat dosis *steady-state*³². Melalui uji toksisitas, seluruh fitokonstituen diprediksi bersifat non-mutagenik atau tidak karsinogenik pada uji AMES *Toxicity*³³, serta tidak bersifat hepatotoksik sehingga aman dari potensi stres oksidatif atau nekrosis sel hati³⁴. Meskipun seluruh senyawa aman dari inhibisi hERG I, senyawa oleamide, erucamide, dan sphinganine berpotensi menghambat hERG II sehingga berisiko kardiotoxik dan memerlukan pengujian *in vitro* lanjutan³⁵.

Validasi Molecular Docking

Validasi *molecular docking* dilakukan melalui *redocking* ligan alami Lisinopril pada reseptor ACE

(PDB ID: 1086) dan Olmesartan pada reseptor AT1 (PDB ID: 4ZUD). Melalui pengaturan *grid box* dan *exhaustiveness* yang optimal, diperoleh nilai RMSD sebesar 1,474 Å untuk Lisinopril-1086 dan 0,793 Å untuk Olmesartan-4ZUD. Karena kedua nilai RMSD tersebut ≤ 2 Å, maka metode *molecular docking* dinyatakan valid dan dapat dilanjutkan untuk simulasi ligan uji²².

Hasil Molecular Docking Fitokonstituen Ekstrak Metanol Kulit Buah Matoa terhadap ACE (1086)

Pada penelitian ini, peneliti melakukan *molecular docking* pada senyawa metabolit sekunder yang diperoleh dari kulit buah matoa dengan target ACE (PDB ID: 1086). ACE berperan dalam konversi angiotensin 1 ke angiotensin 2 yang menyebabkan peningkatan tekanan darah³⁶. Secara energetika, interaksi penambatan molekul (*molecular docking*) hanya akan berlangsung secara spontan jika terjadi penurunan nilai energi bebas Gibbs, yaitu ketika nilai kurang dari 0 kkal/mol³⁷. Pada **tabel 5** menunjukkan bahwa nilai energi bebas terendah dari senyawa uji antara lain 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC sebesar -7,2 kkal/mol, Dihydrouridine sebesar -6,7 kkal/mol, dan 1-Stearoylglycerol sebesar -6,3 kkal/mol. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan yang dihasilkan, maka kompleks ligan-reseptor yang terbentuk akan memiliki stabilitas yang semakin tinggi³⁸. Namun, *native ligand* Lisinopril tetap memiliki energi bebas terendah yakni -8,4 kkal/mol.

Penelitian ini juga memperoleh hasil docking berupa nilai konstanta inhibisi. Besaran nilai ini berkorelasi langsung dengan energi afinitas pengikatan. Penurunan nilai menandakan bahwa inhibisi target biologis dapat dicapai dengan konsentrasi ligan yang lebih efisien (minimal), sekaligus mencerminkan peningkatan kekuatan serta stabilitas interaksi kompleks ligan-reseptor²¹. Pada **Tabel 5** memperlihatkan bahwa fitokonstituen yang mempunyai nilai konstanta inhibisi terendah yaitu 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC sebesar 5,206 μ M, Dihydrouridine sebesar 12,117 μ M, 1-Stearoylglycerol sebesar 23,820 μ M. Namun, *native ligand* Lisinopril tetap memiliki Konstanta inhibisi terendah yakni 0,685 μ M. Hal ini mengindikasikan bahwa ketiga fitokonstituen tersebut mempunyai potensi sebagai kandidat penghambat yang efektif terhadap enzim ACE meskipun lebih rendah dari *native ligand* lisinopril.

Selain itu, Penelitian ini juga memperoleh hasil dari visualisasi 2D berupa persentase kesamaan residu asam amino. Jumlah residu asam amino yang sama pada kompleks ligan-reseptor menunjukkan aktivitas yang serupa, dengan persentase yang lebih tinggi menunjukkan aktivitas yang lebih menyerupai³⁹. Fitokonstituen yang mempunyai energi bebas dan *Ki* terendah, tidak memiliki persentase kesamaan interaksi asam amino tertinggi dengan *native ligand* yaitu lisinopril. Persentase kesamaan residu asam amino pada **tabel 5** menunjukkan bahwa senyawa 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC sebesar

23,809%, Dihydrouridine sebesar 9,524%, 1-Stearoylglycerol sebesar 23,809%. senyawa uji tersebut memiliki ikatan yang kuat, meskipun persentase kesamaan residu asam aminonya relatif rendah dibandingkan dengan Lisinopril.

Pada protein target 1O86, Situs aktif katalitik utama melibatkan koordinasi ion seng yang didukung oleh residu-residu kunci seperti HIS383, HIS387, dan GLU411⁴⁰. Senyawa 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC, Dihydrouridine, dan 1-Stearoylglycerol dalam penelitian ini terbukti mampu berinteraksi langsung dengan residu kunci seperti HIS383, HIS387, dan GLU411. Interaksi pada residu-residu kunci ini memberikan kontribusi yang besar terhadap penurunan nilai energi bebas, sehingga meskipun persentase total kesamaan residunya tergolong kecil, senyawa-senyawa tersebut tetap memiliki potensi inhibisi yang sangat baik terhadap enzim ACE.

Hasil Molecular Docking Fitokonstituen Ekstrak Metanol Buah Matoa terhadap AT1 (4ZUD)

Pada penelitian ini, dilakukan *molecular docking* terhadap senyawa metabolit sekunder yang diperoleh dari kulit buah matoa dengan target AT1 (PDB ID: 4ZUD). AT1 berperan sebagai mediator dalam stimulasi vasokonstriksi dan reabsorpsi garam serta air yang memicu terjadinya peningkatan tekanan darah⁴¹. Pada **tabel 6** menunjukkan bahwa nilai energi bebas terendah dari senyawa uji antara lain 9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid -5,9 kkal/mol, erucamide -5,6 kkal/mol, dan Dihydrouridine -5,6 kkal/mol. Hal tersebut mengindikasikan bahwa fitokonstituen uji memiliki afinitas pada sisi aktif AT1. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan yang dihasilkan, maka kompleks ligan-reseptor yang terbentuk akan memiliki stabilitas yang semakin tinggi³⁸. Namun, *native ligand* Olmesartan tetap memiliki energi bebas terendah yakni - 8,5 kkal/mol.

Parameter konstanta inhibisi mengukur kapasitas suatu ligan dalam menekan fungsi biologis reseptor atau enzim target. Hasil *molecular docking* pada **Tabel 6** menunjukkan bahwa ligan uji yang memiliki nilai konstanta inhibisi terendah yaitu 9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid sebesar 46,824 μ M, Erucamide sebesar 77,734 μ M, Dihydrouridine sebesar 77,734 μ M, dan. Namun, *native ligand* Olmesartan tetap memiliki Konstanta inhibisi terendah yakni 0,579 μ M. Hal ini mengindikasikan bahwa ketiga fitokonstituen tersebut mempunyai potensi sebagai kandidat penghambat yang efektif terhadap reseptor AT1 meskipun lebih rendah dari *native ligand* Olmesartan.

Selain itu, Penelitian ini juga memperoleh hasil dari visualisasi 2D berupa persentase kesamaan residu asam amino. Fitokonstituen yang mempunyai energi bebas dan K_i terendah, tidak mempunyai persentase kesamaan interaksi asam amino tertinggi dengan *native ligand* yaitu lisinopril. Persentase kesamaan residu asam amino pada **tabel 6** menunjukkan bahwa 9-Oxo 10(E),12(E)

octadecadienoic acid sebesar 15,789%, Erucamide sebesar 21,053%, Dihydrouridine sebesar 10,526%. Senyawa uji tersebut memiliki ikatan yang kuat, meskipun persentase kesamaan residu asam aminonya relatif rendah dibandingkan dengan Lisinopril.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan analisis data prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas, dan simulasi *molecular docking* fitokonstituen kulit buah matoa pada protein 1O86 dan 4ZUD didapatkan temuan sebagai berikut:

1. Berdasarkan hasil *molecular docking*, fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) 1-Linoleoyl-2-Hydroxy-sn-glycero-3-PC, Dihydrouridine, dan 1-Stearoylglycerol memiliki afinitas terhadap *angiotensin-converting enzyme*, sedangkan 9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid, Erucamide, dan Dihydrouridine memiliki afinitas terhadap reseptor angiotensin 2 tipe 1. Namun, nilai afinitas fitokonstituen tersebut masih berada di bawah *native ligand* lisinopril dan olmesartan.
2. Berdasarkan analisis prediksi sifat fisikokimia, sebanyak 9 dari 15 fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) memenuhi aturan lima lipinski.
3. Berdasarkan analisis prediksi farmakokinetik dan toksisitas, sebanyak 12 dari 15 fitokonstituen kulit buah matoa (*Pometia pinnata*) diprediksi bisa digunakan sebagai kandidat obat oral.

SARAN

Berdasarkan hasil analisis, fitokonstituen ekstrak metanol kulit buah matoa menunjukkan kemampuan sebagai anti-hipertensi melalui mekanisme penghambatan enzim ACE dan reseptor AT1. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan. Penelitian dimulai dengan *molecular docking* terhadap reseptor hipertensi lainnya, *molecular dynamic* untuk mengetahui stabilitas ikatan, uji *in vitro* untuk mengevaluasi aktivitas biologis, dan uji *in vivo* untuk menguji keamanan, efektivitas, dan dampaknya pada metabolisme hewan coba.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang untuk pendanaan penelitian dan kepada *peer reviewer* atau kepada orang dan tim yang membantu proses statistik atau proses penelitian khusus yang melibatkan hal khusus namun tidak dapat ditulis sebagai penulis jurnal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yadav SK, Khan S, Chaudhary MK. Comparative Analysis of Lipid Profile and Serum Electrolytes in Patients with Essential

- Hypertension. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*. 2025; 32(9): 318-321.
2. Kadir A. Hubungan Patofisiologi Hipertensi dan Hipertensi Renal. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2016; 5(1): 15-25.
 3. Kaur J, Rout P. Physiology, Renin Angiotensin System [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [updated 2026 Feb 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
 4. Qureshi HJ, Hamid N. Renin - Angiotensin Aldosterone System (RAAS). *Journal of Akhtar Saeed Medical & Dental College*. 2022; 4(2): 85-92.
 5. Dipiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey LM. *Dipiro's Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2023.
 6. Sofiani DP, Harun H. Peran Angiotensin 1-7 pada Penyakit Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia (JIKESI)*. 2025; 6(3): 253–263.
 7. Kurniawan A, Siswandono, Mumpuni E, Abdillah S. Studi Docking Molekuler dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Fukoidan Rumput Laut Coklat yang Berpotensi Sebagai Anti-hipertensi Secara In Silico. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2022; 19(1): 1–10.
 8. Insani WN, Whittlesea C, Ju C, Man KKC, Adesuyan M, Chapman S, Wei L. Impact of ACEIs and ARBs-related adverse drug reaction on patients' clinical outcomes: a cohort study in UK primary care. *British Journal of General Practice*. 2023; 73(728): e124-e131.
 9. Patel P, Launico MV. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2025 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/>
 10. Lestari KS, Susilawati E, Istiqomah AN, Amalia SN, Aligita W. Aktivitas Anti-hipertensi Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R.Forst. & G.Forst.) Pada Model Hewan Hipertensi yang Diinduksi Prednison dan NaCl. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 2023; 8(1): 49-58.
 11. Lembangari JS, Elisa N, Klau ICS. Uji Aktivitas Anti-hipertensi Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R. Forster & G. Forster) pada Tikus Jantan yang Diinduksi Angiotensin II dengan Parameter Blood Flow. *PPTK: Publikasi Penelitian Terapan dan Kebijakan*. 2023; 6(1): 65-72.
 12. Shahira I, Merari J, Purwidyaningrum I. Uji Aktivitas Anti-hipertensi Ekstrak Dan Fraksi-Fraksi Daun Matoa Pada Tikus Jantan yang Diinduksi Angiotensin II dengan Parameter Kadar Renin dan Angiotensin II. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2023; 20(1): 1–10.
 13. Sulistyorini R, Tripermata AN, Anwar R. Potensi Ekstrak Etanol dan n-Heksan Kulit Buah Matoa (*Pometia pinnata*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut (JKGM)*. 2025; 7(1): 1–10.
 14. Larasati I, Mahbub K. Pengaruh Pelarut terhadap Kadar Saponin Ekstrak Daun Teratai (*Nymphaea nouchali* Burm. F.) menggunakan Metode Gravimetri. *Jurnal Farmasi Ma Chung: Sains Teknologi dan Klinis Komunitas*. 2025; 3(1): 46.
 15. Herbani M, Tilaqza A. Comparative Analysis of Antioxidant Activities of Matoa (*Pometia pinnata*) Peel Extracts Using DPPH, ABTS, and FRAP Assays. *BIO Web of Conferences*. 2025; 209: 01007.
 16. Suzuki T, Nagata M, Kagawa N, Takano S, Nahrowi, Nomura. Anti-Obesity Effects of Matoa (*Pometia pinnata*) Fruit Peel Powder in High-Fat Diet-Fed Rats. *Molecules*. 2021; 26(67833): 1-17.
 17. Hakiki A, Andika, Rahmawati. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2024; 5(2): 195-212.
 18. Amin S, Mustafidah S, Nabila NS, Maharani C. Review Artikel: Pendekatan in Silico dalam Kimia Medisinal tentang Resistensi Antibiotik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia (JIMI)*. 2024; 4(1): 83-91.
 19. Fakhri TM, Putri NWRP, Marillia V, Ramadhan DSF, Darusman F. Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan Molecular Docking Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARS-CoV-2. *Jurnal Riset Kimia*. 2022; 8(1): 111-121.
 20. Ischak I, Weny J, La O, La A, Akram L, Sri D. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADME Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor HER2 sebagai Antikanker Payudara. *Jambura Journal of Chemistry*. 2023; 5(2): 90-103.
 21. Puspita PJ, Liliyani NPP, Ambarsari L. In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*. 2022; 9(2): 73-87.
 22. Ningrat AWS. Docking Molekuler Senyawa Brazilein Herba *Caesalpinia Sappan* Lignum Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Inha Sebagai Antituberkulosis. *Indonesian Health Journal (Inhealth)*. 2022; 1(1): 29–34.
 23. Anandawijaya SD, Latifah N, Latifah I, Nugraha PA, Wulandari RP, Nurdin HA, Nuwarda RF. In Silico Test of Active Compounds of Pomegranate Fruit (*Punica granatum* L) Against Estrogen Receptor- α for

- Osteoporosis. *Indonesian Journal of Chemical Science*. 2025; 14(1): 28–37.
24. Mujtahid IF, Razak R, Najib A. Studi In Silico Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa Tectoquinone Sebagai a-Glukosidase inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*. 2024; 2(3): 215–221.
 25. Rachmania RA, Hariyanti, Zikriah R, Soultan A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kimia*. 2018; 4(2): 124–136.
 26. Ferdian E, Listyani TA, Wardani TS. In Silico Testing of *Andrographis paniculata* Compounds Against EGFR G719S Mutations Causing Resistance to Non-Small Cell Lung Cancer Therapy. *Jurnal Analis Farmasi*. 2026; 11(1): 46–60.
 27. Prasetyoningrum P, Nainggolan YP, Dewi IA, Hanifa M, Pramudya SA, Nurnahari N, Auli WN. Studi in silico molecular docking senyawa turunan fenolik dan terpenoid kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap protein 5MMN (pdb_00005mmn) sebagai inhibitor DNA gyrase subunit B *Escherichia coli* penyebab diare. *Jurnal Penelitian Sains*. 2025; 27(2C): 1–8.
 28. Akifah MN, Damara DS, Putri IS, Utami MR. Literature Review: Comparison of Activity of Chemical Compounds with Potential as Oral Breast Cancer Drug Candidates Using the In Silico Method. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2025; 8(4): 2329–2338.
 29. Krihariyani D, Sasongkowati R, Haryanto E. Studi in silico sifat farmakokinetik, toksisitas, dan aktivitas imunomodulator brazilein kayu secang terhadap enzim 3-chymotrypsin-like cysteine protease coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*. 2020; 1(1): 76–90.
 30. Sari SW, Wilapangga A, Sari AN, Astriani S. Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus L.*) Untuk Prediksi Toksisitas. *Jurnal Bina Cipta Husada*. 2023; 19(2): 70–79.
 31. Harjono S. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoin-N'-(4-fluorofenil) tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2016; 14(2): 246–255.
 32. Nursanti O. Validasi penambatan molekul untuk mendapatkan ligan aktif pada reseptor cyclooxygenase 2. *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional (SIKESNas)*. 2023.
 33. Novianty R. Analisis Farmakokinetik, Toksisitas, dan Drug-Likeness Lima Senyawa Aktif Biji Pinang Sebagai Antidepresan Secara In Silico. *J Inov Pendidik Dan Sains*. 2023; 4(1): 61–6.
 34. Kwon M, Kim S, Kim IW. Prediction of drug-induced liver injury in humans using in silico toxicity tools. *Toxicological Research*. 2019; 35(4): 321–32.
 35. Rasida R, Pinanga YM, Saputro AH, Elfahmi, Damayanti S. Komparasi profil ADMET senyawa sintetik dan herbal antimalaria: pendekatan in silico. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 2024; 49(2): 85–98.
 36. Ahmad H, Khan H, Haque S, Ahmad S, Srivastava N, Khan A. Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2023; 2023: 1–9.
 37. Imanudin N, Kurniawan MF, Rohmayanti T. Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmannii*) sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reductase secara Molecular Docking. *Jurnal Riset Sains dan Teknologi*. 2022; 6(2): 171–179.
 38. Pratiwi D. Studi Molecular Docking Senyawa Dari Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata Linn.*) Sebagai Antidiabetes Pada Reseptor PPAR- γ . *Jurnal Farmagazine*. 2021; 8(1): 1–10.
 39. Maulana GR, Mirza DM, Wibisono N. Simulasi Molecular Docking Aktivitas Anti-inflamasi Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum*) dengan Menghambat Mediator Inflamasi Cyclooxygenase 2 (COX2) dan Prostaglandin D2 (PGD2) pada Osteoarthritis. *Prosiding SENAM 2024: Ilmu Kesehatan*. 2024; 4: 24–34.
 40. Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature*. 2003; 421: 551–554.
 41. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Circulation Research*. 2018; 122(3): 512–523.