

## IDENTIFIKASI POTENSI SENYAWA ISOFLAVON DAN QUERCETIN DAN PERBANDINGAN IKATAN TERHADAP ACE (*ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME*) MENGGUNAKAN STUDI IN SILICO

Choirun Nissa\*, Guritan Indra Sukma, Indah Juliana Madjid, Nur Mariyah Sidin, Maulidatul Musyarrofah

Program Studi S1 Ilmu Gizi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Widya Cipta Husada  
Jl. Jenderal Sudirman (Sidotopo) No. 11, Kepanjen, Kab. Malang, Jawa Timur, Indonesia

\*Korespondensi: E-mail: [nissachoirun88@gmail.com](mailto:nissachoirun88@gmail.com)

### ABSTRACT

**Background:** The prevalence of hypertension in Indonesia is relatively high, around 29.1% in men and women at 26.6%. The number of patients with hypertension in East Java is also relatively high, as many as 31,789 people. Alternative solutions in this study, utilizing isoflavone and quercetin as antihypertensive. Isoflavone and quercetin are phenolic compounds that able to bind ACE (Angiotensin Converting Enzyme) and affect blood pressure.

**Objectives:** This study identified the potential of isoflavone and quercetin compounds as well as a comparison between isoflavone and quercetin bonds to ACE using Hex 8 software.

**Methods:** This study was quantitative research using in silico method The results of molecular docking visualization were displayed with Discovery Studio software. The software used in this study was pass server and HEX 8.0.

**Result:** The results of this study indicate that the quercetin and isoflavone compounds have the potential effect as vaso protector, the inhibitory energy of isoflavone molecules against ACE is -194.66 kcal / mol, quercetin is -236.47 kcal / mol, captopril is -494.56 kcal / mol

**Conclusion:** It can be concluded that the binding energy of isoflavone and quercetin ligands against ACE (Angiotensin Converting Enzyme) are greater than that Captopril ligands against ACE (Angiotensin Converting Enzyme). The results of this study provide hope for the potential use of ligand compounds as antihypertensives but require further research.

**Keywords:** Anti-hypertension; Isoflavones; Quercetin; ACE (Angiotensin Converting Enzyme)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Prevalensi hipertensi di Indonesia tergolong tinggi, sekitar 29,1% pada laki-laki dan perempuan sebesar 26,6%. Penderita hipertensi di Jawa Timur juga tergolong tinggi, sebanyak 31.789 orang. Solusi alternatif dalam penelitian ini, memanfaatkan isoflavon dan quercetin sebagai antihipertensi. Isoflavon dan quercetin merupakan senyawa fenolik yang mampu berikatan dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan mempengaruhi tekanan darah.

**Tujuan:** Penelitian ini mengidentifikasi potensi senyawa isoflavon dan quercetin serta perbandingan ikatan antara isoflavon dan quercetin terhadap ACE dengan menggunakan perangkat lunak Hex 8.

**Metode:** Penelitian ini adalah deskriptif kuantitatif dengan penelusuran melalui metode *in silico* (pengunduhan molekul dan penambatan molekul) secara komputerisasi. *Software* atau aplikasi yang digunakan pada penelitian ini adalah pass server dan HEX 8.0.

**Hasil:** Hasil visualisasi penambatan molekul ditampilkan dengan perangkat lunak *Discovery Studio*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa quercetin dan isoflavone berpotensi sebagai vasoprotektor. Energi penambatan molekul Isoflavon terhadap ACE sebesar -194,66 kkal.mol. Quercetin sebesar -236,47 kkal.mol, Captopril sebesar -494.56 kkal/mol.

**Simpulan:** Energi penambatan ligan isoflavon dan quercetin terhadap ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) lebih besar daripada penambatan ligan *Captopril* terhadap ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Hasil penelitian ini memberi harapan potensi penggunaan senyawa ligan sebagai antihipertensi namun memerlukan penelitian lebih lanjut.

**Kata Kunci:** Anti-hipertensi; Isoflavon; Quercetin; ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*)

### PENDAHULUAN

Pada tahun 2010, hasil survei *World Health Organization* menunjukkan bahwa persentase penderita hipertensi paling banyak terjadi di negara berkembang. Penderita hipertensi tertinggi terdapat

di Afrika dengan persentase sebesar 46%. Selanjutnya diikuti dengan Asia Tenggara sebesar 36% dan Amerika sebesar 35% juga mengalami hipertensi. Tingkat prevalensi hipertensi juga terjadi di Indonesia, yakni pada pria sebesar 29,1% dan pada

wanita sebesar 26,6%.<sup>1</sup> Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi hipertensi di Indonesia ditentukan berdasarkan pengukuran tekanan darah pada penduduk dengan umur  $\geq 18$  tahun. Hasil pengukuran pada umur  $\geq 18$  tahun sebesar 25,8%.<sup>2</sup>

Penanganan untuk pasien hipertensi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi dilakukan dengan cara menjaga pola hidup sehat seperti olahraga secara teratur, diet dan pola makan, berhenti merokok dan mengurangi asupan garam.<sup>3</sup> Terapi farmakologi dapat dilakukan dengan memberikan anti hipertensi yang sesuai kondisi pasien. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) merupakan salah satu contoh terapi lini kedua. ACEI dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi resiko terjadinya komplikasi kardiovaskular.<sup>4</sup> ACE inhibitor juga mencegah degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis senyawa vasodilator lainnya termasuk prostaglandin dan prostasiklin.<sup>5</sup>

Senyawa isoflavon dan quercetin termasuk golongan senyawa fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan. Efektifitas isoflavon dan quercetin untuk menurunkan tekanan darah tinggi perlu diuji lebih lanjut. Bahan makanan yang memiliki kandungan fenolik dapat berkhasiat menurunkan tekanan darah melalui penghambatan dan penurunan ekspresi ACE. Salah satu golongan senyawa fenolik yang mempunyai aktivitas ACEI adalah isoflavon dan quercetin. Mekanisme penghambatan ACE oleh isoflavon dan quercetin dihasilkan melalui komponen fenolik yang berinteraksi dengan ACE.<sup>6</sup>

Beberapa tanaman obat telah diidentifikasi mampu menghasilkan efek antihipertensi dengan bekerja menghambat angiotensin converting enzyme sehingga digolongkan sebagai inhibitor ACE. Inhibitor ACE dari senyawa alami ini dinilai lebih aman dan ekonomis. Inhibitor ACE dari alam berasal dari golongan senyawa fenolik seperti isoflavon dan quercetin.<sup>7</sup> Terapi antihipertensi yang banyak digunakan masyarakat luas saat ini adalah obat-obatan golongan ACEI seperti captopril, sedangkan ACEI dari senyawa-senyawa fenolik belum banyak digunakan sebagai terapi antihipertensi. Hal ini merupakan potensi bagi berkembangnya pangan fungsional maupun *nutraceutical*. Tujuan dari penelitian dapat mengetahui potensi senyawa isoflavon dan quercetin serta perbandingan ikatannya terhadap ACE.

## METODE

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif kuantitatif dengan penelusuran melalui metode *in silico* (pengunduhan molekul dan penambatan molekul)

secara komputerisasi. Software atau aplikasi yang digunakan pada penelitian ini adalah *pass server* dan HEX 8.0. Identifikasi potensi senyawa dilakukan *online* menggunakan aplikasi *pass server* <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>, dengan cara mengunduh terlebih dahulu bentuk *canonical smiles* tiap senyawa yang diunduh dari *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Potensi senyawa yang baik ditunjukkan dengan nilai *Probability activity* (Pa) dengan rentang nilai 0 sampai dengan 1. Apabila nilai Pa  $>0,7$  maka perkiraan secara laboratorium akan sesuai dengan uji komputasi.

Prosedur pengunduhan senyawa isoflavon, quercetin dan captopril sebagai ligan terdiri atas pengunduhan dan pembuatan ligan serta optimasi ligan. Ligan dibuat dalam format *pdb*, dan ligan diunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>. Format ligan tersebut diubah menjadi *pdb* menggunakan *open babel*. Selanjutnya struktur ligan yang telah dibuat, kemudian dioptimasi dengan menggunakan *open babel*. Kemudian, buka ligan yang telah dibuat (*ligan*  $\rightarrow$  *input*  $\rightarrow$  *open*  $\rightarrow$  *convert*), setelah itu simpan dalam bentuk *pdb* (*ligan output*  $\rightarrow$  *save as pdb*  $\rightarrow$  *save*).

Senyawa ACE yang bertindak sebagai makromolekul diunduh dari *Protein Data Bank*. Data makromolekul diunduh dalam format *text*. Makromolekul ACE yang telah diunduh harus dipisahkan terlebih dahulu dari pelarut dan ligan atau residu non standar. Pemisahan makromolekul ACE dari molekul air dan ligan yang tidak diperlukan dilakukan dengan menggunakan program *Discovery Studio 2019*. Hasil pemisahan makromolekul ACE atau ACE murni disimpan dalam format *pdb*. Selanjutnya optimasi makromolekul dilakukan dengan menggunakan *open babel* dan buka makromolekul yang disimpan dalam format *pdb* (*file*  $\rightarrow$  *read molecule*  $\rightarrow$  *pdb*).

Penambatan molekul dengan ligan dilakukan dengan menggunakan Hex 8.0. Langkah pertama membuka file makromolekul ACE yang sudah dioptimasi dalam bentuk *pdb* (*file*  $\rightarrow$  *open*  $\rightarrow$  *molekul*  $\rightarrow$  lokasi file ACE). Kemudian buka file ligan yang diujikan (*file*  $\rightarrow$  *open*  $\rightarrow$  *ligan*  $\rightarrow$  lokasi file ligan). Langkah ketiga buka *control* lalu pilih *docking*. Visualisasi interaksi makromolekul dan ligan dapat dilihat dengan menggunakan program *discovery studio 2019* dalam bentuk gambar penambatan molekul. Hasil kalkulasi *docking* dilihat pada hasil output yang ditampilkan dalam visualisasi gambar dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan energi *docking* dari penambatan molekul.

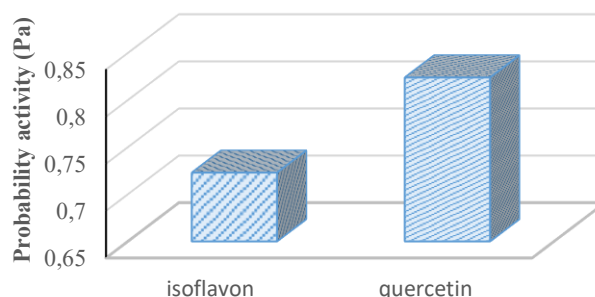
Hasil uji *in-silico* berupa skor *docking* dan nilai *Root Mean Square Deviation*. Syarat dikatakan

metode yang digunakan itu baik atau *valid* memiliki nilai RMSD  $\leq 2$  Å. Skor docking menunjukkan nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ). Semakin kecil  $\Delta G$ , ikatan semakin kuat.

## HASIL

### Identifikasi potensi senyawa

Quercetin memiliki aktivitas sebagai vasoprotektor yang lebih tinggi dibandingkan dengan isoflavon. Hal ini ditunjukkan pada Gambar 1. Nilai *probability activity* quercetin sebagai vasoprotektor sebesar 0,824 sedangkan isoflavon sebesar 0,723.

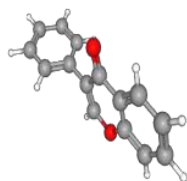


Gambar 1. Potensi Vasoprotektor Senyawa Quercetin dan Isoflavon

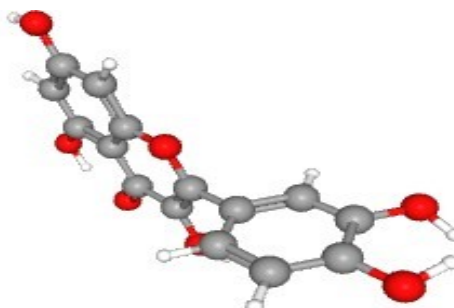
### Deskripsi ligan isoflavone dan quercetin serta makromolekul *Angiotensin- Converting Enzyme* (ACE)

Bentuk isoflavon dalam situs *molinspiration* memiliki berat molekul 200.00 sma dan logPnya sebesar 3.54. Bentuk 3D quercetin setelah dikonversikan dalam format .pdb. Bentuk 3D dari quercetin dapat dilihat menggunakan *Discovery*

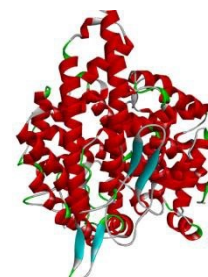
*Studio* dan dicocokkan dengan bentuk quercetin dalam situs Pubchem.com. Berat molekul quercetin yaitu 240,08 dan logP 1,68 dengan menggunakan *molinspiration*. Bentuk ACE (*Angiotensin- Converting Enzyme*) dalam situs *molinspiration* memiliki berat molekul 346.14 sma dan logPnya - 0.65.



Gambar 2. Bentuk 3D Isoflavon



Gambar 3. Bentuk 3D Quercetin



Gambar 4. Struktur ACE

### Perbandingan Energi Ikatan terhadap ACE

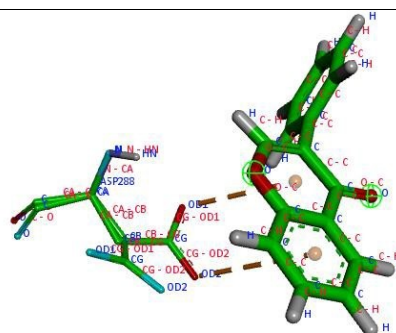
Hasil penambatan senyawa ligan isoflavone dengan makromolekul ACE menggunakan perangkat lunak Hex 8.0 memiliki nilai RMSD 1 Å dan nilai energi yang dihasilkan sebesar -194.66 kkal/mol. Hasil *docking* akan dimasukkan pada perangkat *discovery studio 2019* yang di tampilkan dalam Gambar 5. Sedangkan hasil penambatan senyawa ligan quercetin dengan makromolekul ACE menghasilkan nilai energi dan RMSD yaitu -236,47 kkl/mol dan 1,00. Hasil *docking* akan dimasukkan pada perangkat *discovery studio 2019* yang di tampilkan dalam Gambar 6.

Adapun perbandingan energi ikatan antar senyawa dan ligan obat pembanding yang digunakan

dalam penelitian ini yaitu *captopril* ditampilkan dalam Tabel 1. Hasil penambatan molekul dengan menggunakan perangkat lunak *Hex 8.0* pada Tabel 1, menunjukkan hasil penambatan senyawa isoflavon yang ditambatkan terhadap ACE menghasilkan energi sebesar -194.66 kkal/mol, hasil penambatan senyawa quercetin yang ditambatkan terhadap ACE, menghasilkan energi sebesar - 236,47 kkal/mol sedangkan *captopril* yang ditambatkan terhadap ACE memperoleh hasil -494.56 kkal/mol. Nilai RMSD untuk masing-masing ligan yaitu -1 dan 1Å. Dengan demikian menunjukkan bahwa energi yang dihasilkan oleh senyawa ligan isoflavon dan quercetin lebih besar daripada energi yang dihasilkan oleh senyawa pembanding yaitu *captopril*.



Gambar 5. Visualisasi Ikatan Isoflavon dengan ACE



Gambar 6. Visualisasi Ikatan Quercetin terhadap ACE

Tabel 1. Hasil Penambatan Molekul

Hasil Penambatan	RMSD	$\Delta G_{bind\ docking}$ (kcal/mol)
ACE dengan isoflavon	1 Å	-194,66
ACE dengan quercetin	1,00 Å	-236,47
ACE dengan <i>captopril</i>	-1 Å	-494,56

## PEMBAHASAN

Aktivitas quercetin sebagai vasoprotektor lebih tinggi dibandingkan isoflavon. Hal ini sesuai dengan penelitian L Actis-Goretta Tahun 2006 bahwa quercetin merupakan flavonoid dalam bahan pangan yang memiliki aktivitas kuat sebagai vasodilator dan vasoprotektor.<sup>8</sup> Isoflavon merupakan senyawa fenolik yang banyak terkandung dalam olahan kacang kedelai seperti tempe dan tahu. Hasil pengunduhan isoflavon dengan berat molekul isoflavone yang diperoleh dari molinspiration.com sebesar 200 sma dan logP senilai 3.54. Berat molekul dan logP ini menentukan kemampuan isoflavon berikatan dengan ACE, sebab syarat agar ligan dapat berikatan dengan reseptor target jika berat molekulnya kurang dari 500 sma dan logP  $\leq 5$ .<sup>9</sup> Hasil deskripsi ligan isoflavon menunjukkan berat molekul isoflavon kurang dari 500 sma dan logP kurang dari 5, sehingga memungkinkan isoflavon mampu berikatan dengan ACE.

Hasil penelitian menggambarkan bahwa quercetin mampu berikatan dengan ACE, sehingga quercetin berpotensi untuk menghambat ACE dan quercetin bisa dijadikan obat. Quercetin merupakan senyawa fenolik yang banyak terkandung pada apel, kacang kedelai, buah beri dan bawang. Quercetin dalam buah apel berfungsi sebagai antioksidan yang diketahui memiliki aktifitas anti-hipertensi. Hal ini sejalan dengan penelitian Novita Tahun 2016, menyatakan bahwa efek quercetin terhadap tekanan darah dengan cara menghambat enzim ACE sehingga berpotensi sebagai anti-hipertensi.<sup>10</sup> Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Widiyari Tahun 2015 bahwa quercetin pada tempe kacang kedelai mampu menghambat aktivitas ACE yaitu menurunkan

tekanan darah secara in vitro.<sup>11</sup>

*Angiotensin converting enzyme* memiliki peran yang penting dalam mekanisme pengaturan tekanan darah. Produk yang dihasilkan oleh enzim ini adalah angiotensin II, yang merupakan senyawa penting yang berperan dalam vasokonstriksi pembuluh darah. Kadar angiotensin II pada penerima hipertensi mengalami peningkatan. Tekanan darah akan menurun apabila kadar angiotensin mengalami penurunan. Mekanisme ini menjadi dasar teori pengembangan obat yang bekerja dengan berikatan pada sisi aktif ACE sehingga angiotensin yang memproduksi angiotensin II dapat dihambat.<sup>12</sup>

Hasil energi ikatan semua senyawa ligan terhadap ACE lebih besar daripada *captopril* terhadap ACE. Hasil penambatan ligan uji menunjukkan kurang baik atau kurang stabil daripada ligan pembanding. Senyawa alami yang ditambatkan pada ACE semuanya mempunyai hasil yang lebih tidak stabil bila dibandingkan dengan senyawa pembanding dari obat antihipertensi standar yaitu *captopril*. Penyebabnya adalah struktur kimia dari *captopril* dapat diatur karena merupakan obat atau ligan sintesis, tetapi efek samping dari penggunaan obat sintesis jangka panjang dapat menimbulkan efek negatif dalam tubuh yaitu memperberat fungsi hati, sehingga hasil penelitian ini dapat memberi harapan kemungkinan penggunaan senyawa ligan sebagai antihipertensi namun memerlukan penelitian lebih lanjut.

## SIMPULAN

Isoflavon yang ditambatkan terhadap ACE Isoflavon dan quersitin mempunyai potensi sebagai vasoprotektor yang tinggi. Hasil

visualisasi interaksi ikatan baik isoflavon maupun quercetin terhadap ACE menunjukkan bahwa isoflavon dan quercetin mampu berikatan dengan ACE. Energi penambatan isoflavon dan quercetin lebih besar dan lebih tidak stabil dibandingkan *captopril*. Hasil analisa dan visualisasi interaksi ligan dengan reseptor menunjukkan bahwa senyawa ligan ini mempunyai potensi untuk berikatan dengan ACE sebagai antihipertensi, namun masih perlu adanya penelitian lanjutan. Saran penelitian ini adalah perlu adanya penelitian lanjutan pada tahap *in vitro/in vivo* ataupun penelitian klinis lanjutan terkait dengan efek fisiologis maupun uji dosis antihipertensi dari senyawa isoflavon dan quercetin

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada LPPM STIKes Widya Cipta Husada yang telah memberikan fasilitas dan motivasi terselesaikannya program penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Hussain MA, Al Mamun A, Reid C, Huxley RR. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Indonesian adults aged  $\geq 40$  years: findings from the Indonesia Family Life Survey (IFLS). *Plos One*. 2016; 11(8):1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160922>.
2. Departemen Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta; 2013.
3. Ainurrafiq A, Risnah R, Azhar MU. Terapi non farmakologi dalam pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi: systematic review. *Media Publiaksi Promosi Kesehatan Indonesia*. 2019; 2(3): 192 - 199. <https://doi.org/10.31934/mppki.v2i3.806>
4. Timur WW, Andayani TM, Aribawa R. analisis efektivitas-biaya kombinasi antihipertensi oral pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang. *Sains Medika*. 2012; 4 (2): 124 - 133.
5. Wahyuningsih E. Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di rumah sakit umum daerah provinsi nusa tenggara barat. Mataram: Universitas Muhammadiyah Mataram; Skripsi: 2019.
6. Asif M, Khodadadi E. Medicinal uses and chemistry of flavonoid contents of some common edible tropical plants. *J Paramed Sci*. 2013; 4(3) : 119-138. <https://doi.org/10.22037/jps.v4i3.4648>
7. Yanti AR, Rahayu ST, Mahayasih PG, Januarko MU. Standardization of Indonesian Traditional Antihypertensive Medicines (Jamu) through the ACE Inhibitor Mechanism. *Pharmacogn J*. 2020; 12(3): 422-429. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.65>
8. Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(1): 229 - 234. <https://doi.org/10.1021/jf052263o>
9. Apriani F. Studi Penambatan Molekul Senyawa – senyawa Amidasi Etil ParaMetokisinamat Pada Peroxisome Proliferator- Activate ReceptorGamma (PPAR $\gamma$ ). Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah; Skripsi: 2015.
10. Carolia N, Ghaisani UM. Psidium guajava sebagai Antihipertensi dan Antihiperlipidemia: Efek pada Penurunan Tekanan Darah dan Pengontrol Profil Lipid. *J Major*. 2016; 5(1): 134-139.
11. Widiyari S. Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid Pada Hipertensi. *Collab Med J*. 2018;1(2): 30 - 44.
12. Desmiaty Y, Rahmat D, Rainoer AN. In Vitro ACE Inhibitory Activity and Total Flavonoids Quantification of Ethanolic Extract of Pletekan (*Ruellia tuberosa* L.) Leaves. Dalam *Prosiding: International Symposium on Traditional Medicine*. 4-6 Juni 2014; Tawangmangu; B2P2TOOT; 2014.