

Studi *In-Silico* Senyawa *Dysotriflorin* Dari Kulit Batang Majegau (*Dysoxylum densiflorum*) Sebagai Kandidat Antihipertensi

In Silico Study of Dysotriflorin Compounds from Majegau Stem Bark (Dysoxylum densiflorum) as a Potential Antihypertensive Agent

Putu Esya Elistya^{1*}, Ni Wayan Rika Kumara Dewi², Ni Luh Gde Mona Monika³

^{1,2,3}Department of Clinical and Community Pharmacy, Faculty of Health, Bintang Persada Institute of Technology, Denpasar 80117, Indonesia. Email: elistyaesya@gmail.com, Email: rikakumara1987@gmail.com, Email: ldmonamonika@gmail.com

Abstrak

Hipertensi adalah penyakit tidak menular dengan prevalensi tinggi di Indonesia dan menjadi faktor risiko utama kardiovaskular. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA) berperan melalui aktivasi ACE dan reseptor AT1R. Penelitian ini menilai potensi dysotriflorin A-M, metabolit triterpenoid dari kulit batang majegau (*Dysoxylum densiflorum*), sebagai kandidat antihipertensi dengan pendekatan in-silico. Metode meliputi preparasi protein ACE dan AT1R, optimasi struktur senyawa, serta simulasi molecular docking menggunakan AutoDock Vina. Analisis interaksi mencakup binding affinity, ikatan, dan residu asam amino, disertai prediksi toksisitas (ProTox) dan bioavailabilitas (aturan Lipinski). Hasil menunjukkan dysotriflorin A-M memiliki binding affinity -8,5 hingga -9,4 kcal/mol terhadap ACE dan -8,1 hingga -9,0 kcal/mol terhadap AT1R, lebih baik dibanding captopril (-7,4 kcal/mol) dan losartan (-8,1 kcal/mol). Interaksi hidrogen dan hidrofobik mendukung stabilitas kompleks. Prediksi toksisitas menunjukkan LD50 2000 mg/kg (kelas IV, relatif aman), sementara bioavailabilitas memenuhi 4 dari 5 parameter Lipinski. Kesimpulannya, dysotriflorin A-M berpotensi sebagai kandidat antihipertensi berbasis bahan alam dengan profil keamanan dan bioavailabilitas menjanjikan, sehingga perlu penelitian lanjutan in-vitro dan in-vivo.

Kata kunci: *Dysotriflorin, Dysoxylum densiflorum, antihipertensi, molecular docking, in silico.*

Abstract

Hypertension is a non-communicable disease with high prevalence in Indonesia and a major risk factor for cardiovascular disorders. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) plays a crucial role in its pathophysiology through activation of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and Angiotensin II type I receptor (AT1R). This study investigates the potential of dysotriflorin A-M, triterpenoid metabolites from the bark of majegau (*Dysoxylum densiflorum*), as antihypertensive candidates using an in-silico approach. The methods included preparation of ACE and AT1R proteins, optimization of the compound's 3D structures, and molecular docking simulations with AutoDock Vina. Interaction analysis assessed binding affinity, bond types, and amino acid residues, complemented by toxicity prediction (ProTox) and bioavailability evaluation (Lipinski's rule). Results showed dysotriflorin A-M had binding affinities ranging from -8.5 to -9.4 kcal/mol for ACE and -8.1 to -9.0 kcal/mol for AT1R, outperforming captopril (-7.4 kcal/mol) and losartan (-8.1 kcal/mol). Hydrogen and hydrophobic interactions supported complex stability. Toxicity prediction indicated LD50 of 2000 mg/kg (class IV, relatively safe), while bioavailability met 4 of 5 Lipinski parameters. In conclusion, dysotriflorin A-M demonstrates promising potential as a natural antihypertensive candidate with favorable safety and bioavailability, warranting further in-vitro and in-vivo validation.

Keywords: *Dysotriflorin, Dysoxylum densiflorum, antihypertensive, molecular docking, in silico.*

*Corresponding author: Putu Esya Elistya, Department of Clinical and Community Pharmacy, Faculty of Health, Bintang Persada Institute of Technology, Denpasar 80117, Indonesia..

E-mail : putuesyaelistya@gmail.com

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3837

Received : September 11, 2026, Accepted: September 20, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Putu Esya Elistya (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular yang masih menjadi tantangan besar bagi kesehatan masyarakat di Indonesia. Penyakit ini dikenal sebagai “*silent killer*” karena sering tidak menunjukkan gejala, namun dapat menyebabkan komplikasi berat seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan gagal ginjal [1], [2]. Secara patofisiologis, regulasi tekanan darah diatur oleh mekanisme yang sangat kompleks dan terintegrasi. Salah satu jalur regulator utama yang paling krusial adalah Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (SRAA). Aktivasi *Sistem Renin Angiotensin Aldosteron* (SRAA) memiliki peran penting dalam patofisiologi hipertensi. Ketika terjadi penurunan perfusi ginjal, ginjal akan melepaskan renin yang kemudian mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan selanjutnya menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah serta merangsang sekresi aldosteron yang meningkatkan retensi natrium dan air sehingga volume darah meningkat dan memicu hipertensi [3]. Kehadiran obat-obatan penghambat *Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron* (SRAA), seperti penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE-I) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB) telah menunjukkan kemanjuran dalam mengurangi tekanan [4].

Salah satu spesies tumbuhan yang memiliki potensi bioaktif yang belum sepenuhnya dieksplorasi adalah majegau (*Dysoxylum densiflorum*), yang banyak ditemukan di kawasan hutan tropis Indonesia. Secara taksonomi, tanaman dari genus *dysoxylum* dikenal kaya akan metabolit sekunder, khususnya golongan triterpenoid dan alkaloid, yang telah dilaporkan memiliki aktivitas anti-inflamasi dan sitotoksik [5]. Majegau (*Dysoxylum densiflorum*) merupakan tumbuhan berkayu yang memiliki nilai ekologis dan kultural tinggi di Pulau Bali serta telah ditetapkan sebagai flora identitas Provinsi Bali, sehingga secara fungsional dan budaya sering dipandang sebagai tumbuhan khas Bali meskipun tidak sepenuhnya endemik secara biogeografis. Target molekuler utama dalam penanganan hipertensi adalah penghambatan enzim *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), yang merupakan komponen kunci dalam *Sistem Renin Angiotensin Aldosteron* (SRAA) [6]. Penghambatan aktivitas ACE oleh senyawa flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid, telah banyak didemonstrasikan melalui studi komputasi, menunjukkan bahwa ACE adalah protein target yang valid untuk memprediksi potensi antihipertensi [4].

Berdasarkan urgensi penemuan obat antihipertensi baru dan potensi besar yang terkandung dalam senyawa *dysotriflorin* dari *Dysoxylum densiflorum*, penelitian ini bertujuan untuk menguji dan memprediksi secara kuantitatif aktivitas antihipertensi senyawa tersebut melalui pendekatan studi *in-silico* menggunakan molecular docking pada target enzim ACE dan AT1R. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah yang kuat mengenai potensi *dysotriflorin* sebagai kandidat obat antihipertensi. Kontribusi penelitian ini adalah mendukung upaya penemuan obat berbasis bahan alam Indonesia dan menjadi data awal untuk pengembangan fitofarmaka selanjutnya [5].

2. METODE

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu struktur tiga dimensi senyawa Dysotriflorin A, Dysotriflorin B, Dysotriflorin C, Dysotriflorin D, Dysotriflorin E, Dysotriflorin F, Dysotriflorin G, Dysotriflorin H, Dysotriflorin I, Dysotriflorin J, Dysotriflorin K, Dysotriflorin L dan Dysotriflorin M. bersama dengan struktur ligan pembanding (kontrol positif) seperti Kaptopril atau Lisinopril dan Losartan atau Candesartan, diunduh dari basis data kimia publik PubChem. Sementara itu, struktur 3D protein target, meliputi Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dan Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1R), diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) yang merupakan repositori kristalografi protein. Selain itu, digunakan juga server web seperti SwissADME dan ProTox-0.3 yang berfungsi sebagai basis data daring untuk memprediksi parameter ADME dan toksisitas senyawa Dysotriflorin.

Alat

Penelitian ini dilakukan berdasarkan metode computer-aided design (desain berbantuan komputer) dengan seperangkat hardware: Laptop LENOVO LOQ 83LK002QID (Processor Ci5-12450HX/12GB RAM/RTX2050) dan sistem operasi Windows 11 Home. Untuk menjalankan analisis dan simulasi, digunakan software: PyRx 0.8 (untuk molecular docking), BIOVIA Discovery Studio Visualizer (untuk visualisasi dan analisis interaksi),

SwissADME (untuk prediksi ADME), dan ProTox-0.3 (untuk prediksi toksisitas). Struktur 3D senyawa uji *dysotriflorin* dan ligan pembanding diperoleh dari database PubChem, sementara struktur protein target Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dan Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1R) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB).

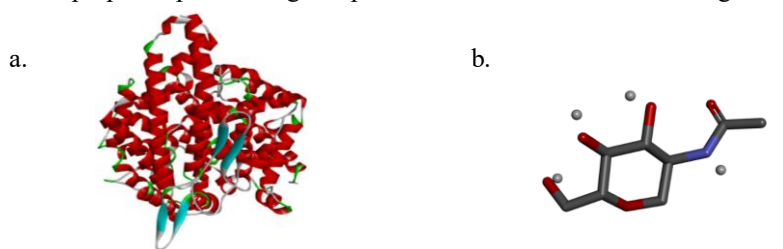
Prosedur

Pengumpulan data diawali dengan pengunduhan struktur tiga dimensi senyawa uji *dysotriflorin* dari basis data PubChem. Struktur senyawa kemudian dilakukan minimisasi energi menggunakan Open Babel yang terintegrasi dalam aplikasi PyRx 0.8. Struktur tiga dimensi protein target diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dan dipreparasi menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*. Selanjutnya dilakukan *molecular docking* antara senyawa uji dan protein target menggunakan AutoDock Vina melalui *PyRx 0.8* untuk memperoleh nilai *binding affinity*, kemudian hasil docking divisualisasikan dan dianalisis menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*. Struktur ligan *dysotriflorin* diperoleh dari basis data PubChem dan dioptimasi menggunakan metode minimisasi energi untuk memastikan struktur yang paling stabil sebelum docking [7], [8], [9]. Sebagai pembanding, dilakukan docking terhadap senyawa pembanding untuk membandingkan energi ikatan dengan protein target. Selanjutnya, dilakukan prediksi toksisitas senyawa uji *dysotriflorin* menggunakan situs *ProTox-II* guna memperoleh nilai *LD50*.

3. HASIL

Preparasi Protein target

Hasil dari preparasi protein target dapat divisualisasikan dalam bentuk gambar:



Gambar 1 dan Gambar 2 menunjukkan hasil preparasi protein ACE dan AT1R yang telah siap digunakan pada proses *molecular docking*. Native ligan dipertahankan sebagai acuan penentuan situs aktif protein.

Docking Senyawa Uji

Tabel 1. Pengaturan *Grid Box* Senyawa Uji dan Obat Pembanding

No	Protein Target	Grid Center	Grid Dimensions (Angstrom)
1.	Angiotensin Converting-Enzyme (ACE) (1O8A)	x = 34.1328 y = 35.2373 z = 37.1866	x = 89.64046 y = 89.0672 z = 89.4165
2.	Angiotensin II Type-I Receptor (AT1-R) (7F6G)	x = 84.8651 y = 71.7444 z = 75.8500	x = 201.6526 y = 164.1857 z = 173.6606

Tabel 2. Pengaturan *Grid Box* Native Ligand

Protein Target	Native Ligand	Grid Center	Grid Dimensions (Angstrom)
Angiotensin Converting-Enzyme (ACE) (1O8A)	2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose	x = 40.1310 y = 37.6170 z = 39.4801	x = 72.4523 y = 85.8292 z = 80.5287
Angiotensin II Type-I Receptor (AT1-R) (7F6G)	2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose	x = -32.3857 y = 23.1368 z = 67.5381	x = 48.0642 y = 44.9981 z = 37.3640

Tabel 3. Hasil *Binding Affinity* dari Interaksi antara Reseptor dengan *Native Ligand* dan Senyawa Uji

Protein Target	Senyawa Uji	Binding Affinity (kcal/mol)
Angiotensin Converting-Enzyme (ACE) (1O8A)	Native Ligand	-6.3
	Dysotriphlorin A	-10.1
	Dysotriphlorin B	-9.6
	Dysotriphlorin C	-8.2
	Dysotriphlorin D	-9.4
	Dysotriphlorin E	-8.6
	Dysotriphlorin F	-9.7
	Dysotriphlorin G	-11.4
	Dysotriphlorin H	-10.7
	Dysotriphlorin I	-10.5
	Dysotriphlorin J	-10.9
	Dysotriphlorin K	-10.0
	Dysotriphlorin L	-9.8
	Dysotriphlorin M	-9.8
	Captopril	-5.5
	Benazepril	-8.4
Angiotensin II Type-I Receptor (AT1R) (7F6G)	Native Ligand	-5.5
	Dysotriphlorin A	-6.1
	Dysotriphlorin B	-6.2
	Dysotriphlorin C	-6.7
	Dysotriphlorin D	-6.9
	Dysotriphlorin E	-6.1
	Dysotriphlorin F	-6.5
	Dysotriphlorin G	-7.1
	Dysotriphlorin H	-7.0
	Dysotriphlorin I	-6.3
	Dysotriphlorin J	-7.1
	Dysotriphlorin K	-6.4
	Dysotriphlorin L	-6.3
	Dysotriphlorin M	-6.8
	Candesartan	-6.5
	Losartan	-5.7

Jenis Ikatan dan Asam Amino yang Terbentuk

Tabel berikut menyajikan ringkasan jenis ikatan dan residu asam amino yang terlibat dalam interaksi antara reseptor dengan *native ligand*, senyawa *Dysotriflorin A–M*, serta obat pembanding. Jenis ikatan dan residu asam amino dapat dilihat pada tabel 4 berikut:

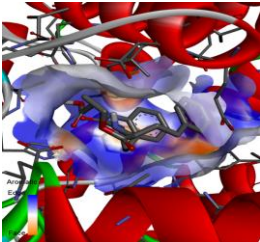
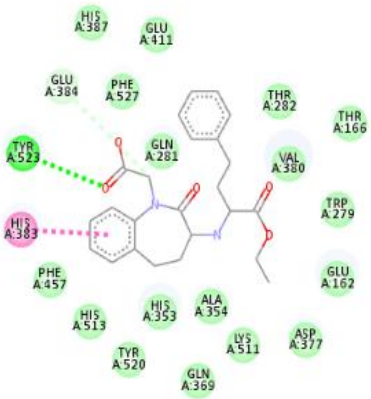
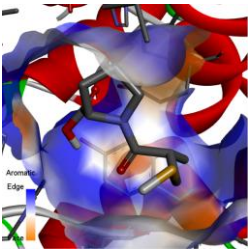
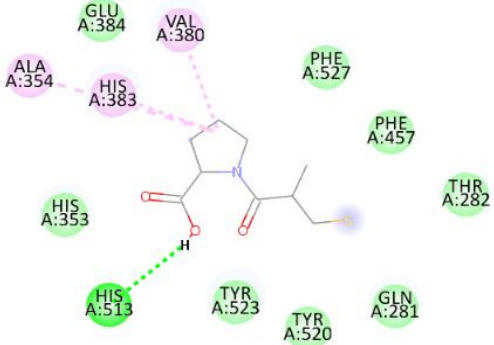
Tabel 4. Jenis Ikatan dan Residu Asam Amino yang Terbentuk

Protein Target	Senyawa	Interaksi Hidrofobik	
		Jenis Ikatan	Residu Asam Amino
Angiotensin Converting-Enzyme (ACE) (1O8A)	Native Ligand 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose	<i>van der Waals</i>	TYR A:200, LEU A:139, GLU A:123, ALA A:207, ALA A:208, SER A:219, ASN A:211, ASP A:121, TYR A:213, TRP A:220, dan ILE A:204
			TYR A:135, SER A:517, dan ARG A:124
			HIS A:353, TYR A:523, TYR A:520, GLN A:281, THR A:282, PHE A:457, PHE A:527
			HIS A:513
			ALA A:354, HIS A:383, VAL A:380, GLU A:384
	Captopril	<i>Pi-Alkyl</i>	HIS A:383, VAL A:380
		<i>van der Waals</i>	ALA A:354, VAL A:380, TRP A:279, PHE A:527, TYR A:513
		<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	GLN A:281, TYR A:523
		<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	HIS A:383, GLU A:384
		<i>Pi-Pi T-shaped</i>	HIS A: 383
Angiotensin II Type-1 Receptor (AT1R) (7F6G)	Native Ligand	<i>van der Waals</i>	HIS A:256, LYS A:199, LEU A:112, VAL A:116, TRP A:253, GLN A:257, ARG A:167, ILE A:288
		<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	SER A:109
		<i>Pi-Sigma</i>	TYR A:113
	Candesartan	<i>van der Waals</i>	PHE A:47, ALA A:50, ASN A:58, TYR A:32, GLY A:99, ARG A:31
		<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	ARG A:33, SER A:55
		<i>Pi-Donor Hydrogen Bond</i>	TYR A:98
		<i>Pi-Alkyl</i>	ILE A:100, VAL A:101

Losartan	<i>van der Waals</i>	GLU A:6, CYS A:22, SER A:7, VAL A:5, GLN A:3, ARG A:19, SER A:25
	<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	THR A:8
	<i>Pi-Alkyl dan Alkyl</i>	LYS A:75, ALA A:24
	<i>Unfavorable Donor-Donor</i>	ALA A:23
	<i>Pi-Sigma</i>	TYR A:79

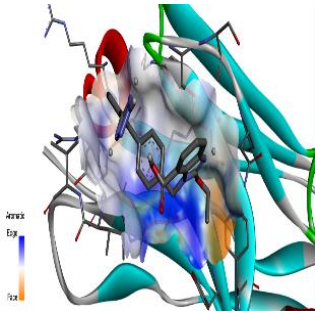
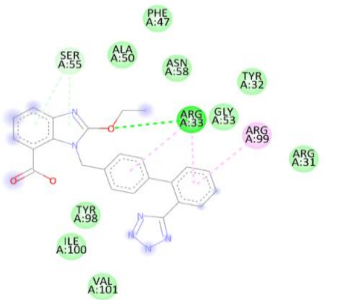
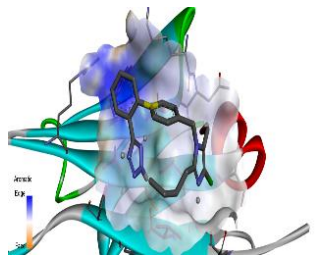
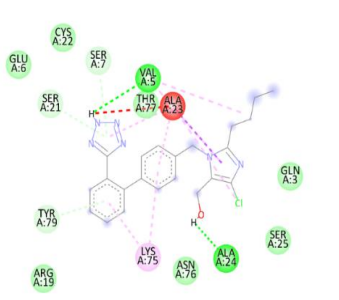
Protein Target Protein Target ACE

Tabel 5. Jenis Ikatan Protein Target ACE yang Terbentuk

Senyawa Uji dan Jenis Ikatan	Gambar
Benazepril Jenis Ikatan: <i>van der Waals</i> <i>Conventional Hydrogen Bond</i> <i>Carbon Hydrogen Bond</i> <i>Pi-Pi T-shaped</i>	 
Captopril Jenis Ikatan: <i>van der Waals</i> <i>Conventional Hydrogen Bond</i> <i>Alkyl</i> <i>Pi-Alkyl</i>	 

Protein Target AT1R

Tabel 6. Jenis Ikatan Protein Target AT1R yang Terbentuk

Senyawa Uji dan Jenis Ikatan	Gambar
Candesartan Jenis Ikatan: <ul style="list-style-type: none"> • <i>van der Waals</i> • <i>Conventional Hydrogen Bond</i> • <i>Pi-Alkyl</i> 	 
Losartan Jenis Ikatan: <ul style="list-style-type: none"> • <i>van der Waals</i> • <i>Conventional Hydrogen Bond</i> • <i>Alkyl dan Pi-Alkyl</i> • <i>Pi-Sigma</i> • <i>Unfavorable Donor-Donor</i> 	 

Parameter Toksisitas LD50

Tabel 7. Hasil Uji Toksisitas LD50 pada Native Ligand, Senyawa Uji dan Obat Pembanding

Senyawa	Toksisitas	
	Prediksi LD ₅₀	Prediksi Kelas Toksisitas
2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (Native ligand ACE dan AT1R)	5000kg	5
Captopril	2078kg	5
Benazepril	4019kg	5
Candesartan	1075kg	4
Losartan	300 /kg	3
Dysotriflorin A	9000kg	6
Dysotriflorin B	9000kg	6
Dysotriflorin C	1000kg	4
Dysotriflorin D	2900kg	5
Dysotriflorin E	700 /kg	4
Dysotriflorin F	34 g/kg	2
Dysotriflorin G	2000kg	4
Dysotriflorin H	600 /kg	4
Dysotriflorin I	5 mg/kg	1
Dysotriflorin J	600 /kg	4
Dysotriflorin K	1750kg	4
Dysotriflorin L	1750kg	4
Dysotriflorin M	600 /kg	4

Berdasarkan data pada Tabel diatas Hasil Uji Toksisitas LD_{50} , integrasi hasil docking dengan prediksi toksisitas memberikan gambaran bahwa pemilihan kandidat senyawa tidak hanya bergantung pada afinitas ligan terhadap reseptor ACE maupun AT1R, tetapi juga pada tingkat keamanan biologisnya.

Parameter Bioavailabilitas

Tabel 8. Hasil Uji Bioavailabilitas *Native Ligand*, Senyawa Uji dan Obat Pembanding

Senyawa	Bioavailabilitas
2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (Native ligand ACE)	0.55
2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose	0.55
Captopril	0.56
Benazepril	0.55
Candesartan	0.56
Losartan	0.56
Dysotriflorin A	0.56
Dysotriflorin B	0.56
Dysotriflorin C	0.55
Dysotriflorin D	0.56
Dysotriflorin E	0.55
Dysotriflorin F	0.55
Dysotriflorin G	0.56
Dysotriflorin H	0.56
Dysotriflorin I	0.55
Dysotriflorin J	0.11
Dysotriflorin K	0.11
Dysotriflorin L	0.11
Dysotriflorin M	0.55

Berdasarkan Tabel diatas menunjukkan bahwa hasil Uji Bioavailabilitas, integrasi data menunjukkan bahwa hampir semua senyawa uji, native ligand, dan obat pembanding memiliki nilai bioavailabilitas yang relatif seragam, yaitu berkisar antara 0.55–0.56, kecuali *Dysotriflorin J*, *K*, dan *L* yang hanya 0.11. *L*.

Analisis Hukum Lima Lipinski

Tabel 9. Hasil Analisis Hukum Lima Lipinski Native Ligand dan Senyawa Uji

No	Senyawa	Berat Molekul	Log P	Ikatan Hidrogen	
				Donor (<5)	Akseptor (<10)
1	2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (Native ligand ACE)	221.21 g/mol	2.69	5	7
2	2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose (Native ligand AT1R)	221.21 g/mol	2.69	5	7
3	Benazepril	424.49 g/mol	1.34	2	6
4	Captopril	217.29 g/mol	0.51	1	3
5	Candesartan	440.45 g/mol	3.34	2	7
6	Losartan	422.91 g/mol	3.22	2	5
7	Dysotriflorin A	501.68 g/mol	2.88	2	6
8	Dysotriflorin B	504.70 g/mol	3.09	3	6
9	Dysotriflorin C	134.24 g/mol	2.51	0	0
10	Dysotriflorin D	472.70 g/mol	4.14	3	4
11	Dysotriflorin E	484.71 g/mol	4.81	1	4

No	Senyawa	Berat Molekul	Log P	Ikatan Hidrogen	
				Donor (<5)	Akseptor (<10)
12	<i>Dysotriflorin F</i>	486.73 g/mol	4.92	2	4
13	<i>Dysotriflorin G</i>	602.80 g/mol	3.52	4	8
14	<i>Dysotriflorin H</i>	604.81 g/mol	3.99	5	8
15	<i>Dysotriflorin I</i>	618.84 g/mol	4.11	4	8
16	<i>Dysotriflorin J</i>	634.84 g/mol	3.79	6	9
17	<i>Dysotriflorin K</i>	634.80 g/mol	1.67	4	10
18	<i>Dysotriflorin L</i>	636.81 g/mol	3.72	5	10
19	<i>Dysotriflorin M</i>	650.84 g/mol	4.15	4	10

Parameter Fisika Kimia

Tabel 10. Hasil Parameter Fisika Kimia

No	Senyawa	Parameter Lipofilik		Parameter Elektronik	Parameter Sterik	
		HBD	HBA	XlogP3	tPSA	Mw
1	<i>2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose</i>	5	7	-1.16	119.25 Å ²	221.21 g/mol
2	<i>2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose</i>	5	7	-1.16	119.25 Å ²	221.21 g/mol
3	Captopril	2	5	0.34	96.41 Å ²	217.29 g/mol
4	Benazpril	2	7	1.26	95.94 Å ²	424.49 g/mol
5	Candesartan	2	7	4.07	118.81 Å ²	440.45 g/mol
6	Losartan	2	5	4.29	92.51 Å ²	422.91 g/mol
7	<i>Dysotriflorin A</i>	2	6	4.04	108.74 Å ²	501.68 g/mol
8	<i>Dysotriflorin B</i>	3	6	4.35	111.90 Å ²	504.70 g/mol
9	<i>Dysotriflorin C</i>	0	0	4.10	0.00 Å ²	134.24 g/mol
10	<i>Dysotriflorin D</i>	3	4	6.11	77.76 Å ²	472.70 g/mol
11	<i>Dysotriflorin E</i>	1	4	6.12	63.60 Å ²	484.71 g/mol
12	<i>Dysotriflorin F</i>	2	4	6.44	66.76 Å ²	486.73 g/mol
13	<i>Dysotriflorin G</i>	4	8	4.27	133.52 Å ²	602.80 g/mol
14	<i>Dysotriflorin H</i>	5	8	4.59	136.68 Å ²	604.81 g/mol
15	<i>Dysotriflorin I</i>	4	8	4.91	125.68 Å ²	618.84 g/mol
16	<i>Dysotriflorin J</i>	6	9	4.52	156.91 Å ²	634.84 g/mol
17	<i>Dysotriflorin K</i>	4	10	2.51	167.66 Å ²	634.80 g/mol
18	<i>Dysotriflorin L</i>	5	10	2.83	170.82 Å ²	636.81 g/mol
19	<i>Dysotriflorin M</i>	4	10	3.15	159.822 Å ²	650.84 g/mol

4. PEMBAHASAN

Preparasi Protein ACE dan AT1R ini dilakukan dengan menghapus molekul air dan heteroatom sehingga hanya tersisa residu asam amino pada kantong aktif, memastikan simulasi docking berlangsung lebih akurat. Sementara itu, warna biru atau sian menunjukkan *native ligand* yang berikatan dengan protein target, yaitu *2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranose*. Penelitian oleh [6] menunjukkan bahwa penghapusan molekul air dan heteroatom pada protein ACE dan AT1R serta validasi dengan *native ligand* meningkatkan akurasi hasil docking dan memastikan interaksi ligan–protein dimodelkan secara realistis. Hal serupa ditegaskan oleh [15] yang menyatakan bahwa preparasi protein target dan penggunaan *native ligand* sebagai pembanding merupakan langkah krusial dalam penelitian docking berbasis bahan alam.

Tahap *docking* senyawa uji dilakukan untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa *Dysotriflorin A–M* dengan protein target ACE (1O8A) dan AT1R (7F6G). Proses ini dimulai dengan memasukkan struktur ligan yang telah dipreparasi ke dalam aplikasi PyRx yang terintegrasi dengan AutoDock Vina. *Grid box* ditentukan berdasarkan posisi *native ligand*, sehingga simulasi berlangsung tepat pada kantong aktif protein. Validasi grid dilakukan dengan *redocking native ligand* untuk memastikan hasil docking senyawa uji dapat dibandingkan dengan orientasi ligan alami [16]. Penelitian yang dilakukan oleh [6] dalam *Berkala Penelitian Hayati* menegaskan bahwa

pengaturan grid box pada AT1R harus mempertimbangkan kedalaman kantong aktif agar ligan ditempatkan secara optimal, sehingga interaksi dengan residu kunci dapat dimodelkan secara realistis.

Proses docking pada native ligand digunakan sebagai acuan validasi karena ligan alami sudah diketahui berikatan dengan kantong aktif protein target [17]. Dalam penelitian ini, baik pada ACE (1O8A) maupun AT1R (7F6G), *native ligand* yang digunakan adalah 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose. Perbedaan hasil *binding affinity* antara ACE dan AT1R menunjukkan bahwa senyawa uji *Dysotriflorin* memiliki kecenderungan lebih kuat berinteraksi dengan ACE dibandingkan AT1R. Hal ini dapat dijelaskan oleh ukuran kantong aktif ACE yang lebih luas, sehingga senyawa besar seperti *Dysotriflorin* dapat membentuk lebih banyak ikatan hidrogen dan hidrofobik. Senyawa dengan struktur triterpenoid besar memiliki keunggulan dalam menjangkau residu katalitik yang lebih dalam, sehingga menghasilkan ikatan lebih stabil [18]. Dengan demikian, *Dysotriflorin* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor ACE yang lebih efektif dibandingkan obat pembanding, sekaligus menunjukkan aktivitas sedang terhadap AT1R [18].

Interaksi *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan ligan alami menunjukkan pola sederhana berupa *van der Waals* dengan residu hidrofobik seperti TYR A:200, LEU A:139, GLU A:123, serta ikatan hidrogen konvensional dengan TYR A:135, SER A:517, dan ARG A:124. Obat pembanding seperti Captopril, Benazepril, Losartan, dan Candesartan tetap menjadi standar, namun pola ikatan *Dysotriflorin* memperlihatkan potensi sebagai alternatif inhibitor alami dengan mekanisme pengikatan yang lebih stabil dan selektif. Dengan dukungan literasi terbaru dari jurnal Indonesia tahun 2025 [19], [20], hasil ini menegaskan bahwa *Dysotriflorin* dapat diposisikan sebagai kandidat kuat dalam pengembangan terapi hipertensi berbasis bioinformatika.

Protein target ACE pada pola ikatan *Dysotriflorin* ini konsisten dengan penelitian Indonesia terbaru terbukti dengan adanya penelitian pada daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang menegaskan mekanisme penghambatan ACE melalui ikatan hidrogen, hidrofobik, dan *van der Waals* [13]. Dengan demikian, *Dysotriflorin* A–M memiliki profil ikatan yang kompetitif terhadap ACE dan mendukung potensinya sebagai kandidat antihipertensi berbasis bahan alam. Pola ikatan pada protein target AT1-R ini memperlihatkan bahwa *Dysotriflorin* A–M memiliki profil interaksi yang kompleks dan kompetitif terhadap AT1R. Dengan demikian, *Dysotriflorin* A–M, dibandingkan dengan Losartan, Candesartan, dan *native ligand*, memiliki potensi kuat sebagai kandidat antihipertensi berbasis bahan alam.

Integrasi data *LD50* dan hasil docking menegaskan bahwa *Dysotriflorin* A dan B merupakan kandidat paling ideal untuk dikembangkan sebagai inhibitor ACE maupun antagonis AT1R, sementara senyawa dengan toksisitas ekstrem seperti *Dysotriflorin* I dan F harus dieliminasi dari pengembangan lebih lanjut. Secara keseluruhan, data bioavailabilitas menegaskan bahwa *Dysotriflorin* A, B, D, G, H merupakan kandidat paling ideal karena memiliki nilai bioavailabilitas setara dengan obat komersial (0.56) dan relatif aman berdasarkan uji toksisitas sebelumnya. Senyawa dengan bioavailabilitas rendah seperti J, K, L harus dieliminasi dari pengembangan lebih lanjut. Integrasi hasil docking, toksisitas, dan bioavailabilitas yang didukung literatur Indonesia terbaru [6] menegaskan bahwa *Dysotriflorin* dengan bioavailabilitas moderat tinggi berpotensi dikembangkan sebagai inhibitor ACE maupun antagonis AT1-R yang aman dan efektif.

Analisis Lipinski yang didukung literatur Indonesia terbaru [6] menegaskan bahwa *Dysotriflorin* dengan profil Lipinski baik berpotensi dikembangkan sebagai inhibitor ACE maupun antagonis AT1R yang aman dan efektif. Secara keseluruhan, analisis parameter Lipinski menegaskan bahwa Captopril, Benazepril, Candesartan, Losartan, serta *Dysotriflorin* A dan B merupakan kandidat paling potensial karena memenuhi sebagian besar parameter Lipinski. Senyawa D, E, F memiliki keterbatasan lipofilik, sedangkan G–M memiliki berat molekul tinggi dan donor/akseptor berlebih sehingga bioavailabilitasnya diprediksi rendah.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis in-silico yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa *dysotriflorin* A–M dari kulit batang majegau (*Dysoxylum densiflorum*) memiliki potensi besar sebagai kandidat antihipertensi melalui mekanisme penghambatan enzim ACE dan reseptor AT1R. Hasil docking menunjukkan bahwa

dysotriflorin A–M memiliki nilai binding affinity yang lebih kuat (–8,5 hingga –9,4 kcal/mol pada ACE dan –8,1 hingga –9,0 kcal/mol pada AT1-R) dibandingkan dengan ligan pembanding captopril dan losartan. Selain itu, senyawa ini menunjukkan profil keamanan yang menjanjikan dengan nilai prediksi LD50 sebesar 2000 mg/kg (kategori toksisitas IV) serta memenuhi parameter drug-likeness berdasarkan Aturan Lima Lipinski. Hal ini mengindikasikan bahwa dysotriflorin memiliki prospek untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik alami. Namun, diperlukan penelitian lanjutan secara in-vitro dan in-vivo untuk memvalidasi aktivitas farmakologis yang telah diprediksi secara komputasi tersebut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat-Nya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada jajaran rektorat dan dekanat Institut Teknologi dan Kesehatan Bintang Persada atas kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan. Ucapan terima kasih khusus ditujukan kepada Ni Wayan Rika Kumara Dewi, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan reagens serta bimbingan teknis yang sabar, dan Ni Luh Gde Mona Monika, S.Pd., M.Sc. selaku pembimbing kedua yang telah memberikan arahan mendalam terkait analisis data. Terima kasih pula kepada para penguji dan seluruh dosen yang telah memberikan masukan berharga. Dukungan moral dari ibunda Ni Made Suryawati, ayahanda I Wayan Astawa, serta keluarga tercinta, dan motivasi dari teman-teman seperjuangan sangat berarti dalam penyelesaian skripsi ini. Semoga karya ilmiah ini memberikan kontribusi positif bagi pengembangan ilmu farmasi, khususnya dalam pemanfaatan potensi bahan alam Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan RI, “Prevalensi, Dampak, Serta Upaya Pengendalian Hipertensi Dan Diabetes Di Indonesia,” 2024. [Online]. Available: <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/Id/Eprint/5536>
- [2] A. Angraini, A. Fitriani, A. P. Anggraini, A. A. Etisia, D. D. Yuri, and A. O. Putri, *Silent Killer, Bahaya Hipertensi*. Tangguh Denara Jaya Publisher, 2023.
- [3] N. Rachmasari and M. T. Asyraf, “Peran Hipertensi sebagai Faktor Risiko Terjadinya Gagal Ginjal Kronik,” *Deli Med. Heal. Sci. J.*, vol. 3, no. 1, pp. 17–20, Nov. 2025, doi: 10.36656/jdmhc.v3i1.2752.
- [4] T. J. D. Dewi, S. S. Ariqoh, and A. Wafi, “Studi In Silico Senyawa Alkaloid dari Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE),” *J. Islam. Pharm.*, vol. 8, no. 2, pp. 108–113, Dec. 2023, doi: 10.18860/jip.v8i2.24829.
- [5] A. A. Naini *et al.*, “Sesquiterpenoids and sesquiterpenoid dimers from the stem bark of *Dysoxylum parasiticum* (osbeck) kosterm,” *Phytochemistry*, vol. 205, p. 113477, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.phytochem.2022.113477.
- [6] M. Yuiana, E. Suyanto, Turhadi, and Fatchiyah, “In Silico exploration of β -Glucogallin from Malacca Fruit (*Phyllanthus emblica*) as a dual inhibitor of ACE and AT1R in Chronic Kidney Disease,” *Berk. Penelit. Hayati*, vol. 31, no. 2, pp. 119–128, 2025, [Online]. Available: <https://berkalahayati.org/index.php/jurnal/article/view/861>
- [7] P. C. Agu *et al.*, “Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management,” *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 13398, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
- [8] K. Sahin, “In silico identification of angiotensin-1 converting enzyme inhibitors using text mining and virtual screening,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 40, no. 3, pp. 1152–1162, Feb. 2022, doi: 10.1080/07391102.2020.1827038.
- [9] K. A. Nematallah, S. Elmekawy, M. R. A. Abdollah, M. M. Elmazar, E. Abdel-Sattar, and M. R. Meselhy, “Cheminformatics Application in the Phytochemical and Biological Study of *Eucalyptus globulus* L. Bark as a Potential Hepatoprotective Drug,” *ACS Omega*, vol. 7, no. 9, pp. 7945–7956, Mar. 2022, doi: 10.1021/acsomega.1c07011.
- [10] A. Maruf, L. O. Aman, and A. Hutuba, “In Silico Study Of Molecular Docking Of Compounds From Meniran (*Phyllanthus Niruri*) On Angiotensin Converting Enzyme (Ace) Receptor As Potential Antihypertensive Agents,” *PALUWALA J. Ilmu Kesehat.*, vol. 1, no. 3, pp. 215–223, 2025, [Online]. Available: <https://ejournal.airlangga.org/index.php/ghj/article/view/36>
- [11] Y. Xu *et al.*, “Prediction of COVID-19 manipulation by selective ACE inhibitory compounds of Potentilla reptant root: In silico study and ADMET profile,” *Arab. J. Chem.*, vol. 15, no. 7, p. 103942, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.arabjc.2022.103942.
- [12] A. R. Rasjava *et al.*, “Molecular Docking and In Silico Evaluation of Beluntas (*Pluchea indica*) Phytochemicals as Potential Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Hypertension Treatment,” *Borneo J. Pharm.*, vol. 9, no. 1, p. 88, Mar. 2026, doi: 10.33084/bjop.v9i1.9706.

- [13] B. I. Santoso, S. N. Hikmah, A. Robitah, K. A. Cendikiawan, and Kintoko, "In Silico Study of Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) Compounds as Renin Inhibitors and Antihypertensive Herbal Tea Development," *J. Kesehat. dr. Soebandi*, vol. 14, no. 1, pp. 58–68, Apr. 2026, doi: 10.36858/jkds.v14i1.1112.
- [14] M. Nuraini and Ruswanto, "Studi In Silico Senyawa Galangin Lengkuas (*Alpinia galanga*) Sebagai Antikanker Terhadap Kanker Payudara," in *Prosiding Seminar Nasional dan Penelitian Kesehatan 2018*, 2021. [Online]. Available: https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_PSNDPK/article/view/1330
- [15] I. R. Hartanti *et al.*, "MOLECULAR DOCKING SENYAWA XANTON, BENZOFENON, DAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTIDIABETES DARI EKSTRAK TUMBUHAN GARCINIA COWA," *J. Kim.*, vol. 16, no. 1, p. 72, Jan. 2022, doi: 10.24843/JCHEM.2022.v16.i01.p10.
- [16] P. F. Ayodele *et al.*, "Illustrated Procedure to Perform Molecular Docking Using PyRx and Biovia Discovery Studio Visualizer: A Case Study of 10kt With Atropine," *Prog. Drug Discov. Biomed. Sci.*, vol. 6, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.36877/pddbs.a0000424.
- [17] A. Kurniawan, Siswandono, E. Mumpuni, and S. Abdillah, "Studi Docking Molekuler dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Fukoidan Rumput Laut Coklat yang Berpotensi Sebagai Antihipertensi Secara In Silico," *J. Farm. Indones.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–9, 2022, [Online]. Available: <https://journals.ums.ac.id/pharmacon/article/view/15933>
- [18] R. Capritasari, A. Akrom, A. B. Setianto, M. Putri, E. R. Hasna, and F. Astuti, "PREDIKSI TOKSISITAS, ANALISIS ADME DAN DOCKING MOLEKULER ASIATICOSIDE TERHADAP PENGHAMBATAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME," *JFL J. Farm. Lampung*, vol. 14, no. 1, Jun. 2025, doi: 10.37090/jfl.v14i1.2411.
- [19] F. Maira, A. A. Naini, T. Mayanti, S. Fajriah, K. Kusumiyati, and U. Supratman, "Tirucallane-Type Triterpenoids from the *Dysoxylum gaudichaudianum* Stem Bark: Phytochemical Study and Cytotoxicity Evaluation Against Human HeLa Cervical Cancer Cells," *Indones. J. Chem.*, vol. 25, no. 4, p. 1100, Jul. 2025, doi: 10.22146/ijc.103523.
- [20] A. Sundowo, L. D. Antika, L. Meilawati, A. Randy, N. Artanti, and M. Hanafi, "Phytochemical Contents and Antioxidant Activity of *Dysoxylum densiflorum* Extract and Fractions," *E3S Web Conf.*, vol. 503, p. 07006, Mar. 2024, doi: 10.1051/e3sconf/202450307006.