

ABSTRAK

**Penambatan Molekul dan Dinamika Molekul Senyawa Pegagan (*Centella asiatica* L.)
terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe 1 sebagai Antihipertensi**

Oleh:

Margareta Isa Peni

11181245

Hipertensi merupakan salah satu permasalahan kesehatan utama di dunia. Terapi lini pertama hipertensi yang sering digunakan adalah *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB). ARB bekerja dengan menghambat Angiotensin II yang dapat menyebabkan vasokonstriksi seluruh pembuluh darah. Penggunaan ARB jangka panjang menimbulkan efek samping kerusakan hati, ginjal dan dikontraindikasikan pada kehamilan. Pencarian ARB yang lebih aman secara herbal yang dapat digunakan adalah tanaman pegagan, yang secara farmakologi mampu menurunkan tekanan darah tikus yang diinduksi garam, tetapi belum dilaporkan senyawa yang bertanggung jawab untuk aktivitas ini. Tujuan dari penelitian ini adalah mengkaji kemampuan inhibisi dari 47 senyawa pegagan pada reseptor Angiotensin II Tipe 1 (AT1) sebagai pengobatan hipertensi. Pendekatan secara *in silico* yang digunakan yaitu metode penambatan molekul untuk memprediksi afinitas dan dinamika molekul untuk kestabilan interaksi. Hasil penambatan molekul menunjukkan senyawa uji memiliki afinitas mendekati ligan alami (Olmesartan) yaitu L12, L45, L47, L25, dan L21 dengan nilai K_i & ΔG berturut-turut adalah -10,79 kkal/mol & 0,01228 μ m; -10,30 kkal/mol & 0,02828 μ m; -10,01 kkal/mol & 0,04622 μ m; -9,59 kkal/mol & 0,09286 μ m; dan -9,18 kkal/mol & 1,3694 μ m. Hasil analisis dinamika molekul diperoleh senyawa L12, L25, dan L47 mampu menstabilkan kompleks selama simulasi 100 ns, yang memiliki energi total (MMGBSA) berturut-turut adalah -59,5323 kkal/mol; -37,3584 kkal/mol; dan -59,3395 kkal/mol, dengan nilai okupansi tertinggi 64,23% pada residu Tyr87, dan residu yang memberikan nilai kontribusi penguraian terkecil adalah Arg167. Disimpulkan dari 47 senyawa pegagan, senyawa *Campesterol*, *Ursolic Acid*, dan *Centellasaponin B* berpotensi sebagai senyawa pemandu yang memiliki afinitas dan stabilitas interaksi terhadap reseptor AT1.

Kata Kunci: AT1, Dinamika molekul, Hipertensi, Olmesartan, Pegagan, Penambatan molekul

ABSTRACT

Molecular Docking and Molecular Dynamics of Gotu Kola (Centella asiatica L.) Compounds to Type 1 Angiotensin II Receptors as Antihypertensives

By:

Margareta Isa Peni

11181245

Hypertension is one of world's biggest health issues. The first lines of most used antihypertensive agents are Angiotensin II Receptor Blocker (ARB). ARBs work in detaining Angiotensin II and causing vasoconstriction in all part of blood vessels. Long term use of ARB may cause liver and renal dysfunction and has been contraindicated for pregnancy. The search of ARB could be performed in herbal medicine for safer option obtained from Pegagan plant which pharmacologically can reduce the hypertension in rats induced by salt whilst the responsible compound of the function is not determined yet. The purpose of this research is to study the ability of 55 compounds in Pegagan to inhibit Angiotensin II Type 1 receptor (AT1) as antihypertensive medication. In silico approach is performed using molecular docking to predict the affinity and molecular dynamic to see the stability of the interactions. The result show that tested compounds have affinity which close to the natural ligands (Olmesartan) are L5, L52, L54, L29, and L25 with K_i & ΔG value of 10,79 kkal/mol & 0,01228 μm ; -10,30 kkal/mol & 0,02828 μm ; -10,01 kkal/mol & 0,04622 μm ; -9,59 kkal/mol & 0,09286 μm ; and -9,18 kkal/mol & 1,3694 μm respectively. The analysis of molecular dynamic obtained that compound L15, L29, and L54 is able to stabilized complex for 100 ns stimulation with total energy (MMGBSA) respectively -59,5323 kkal/mol; -37,3584 kkal/mol; dan -59,3395 kkal/mol with highest occupancy value of 64,23% on residue of Tyr87 and the residue with smallest decomposition contribution value is Arg167. It is concluded that from 55 tested compound form Pegagan, Campesterol, Ursolic Acid, and Centellasaponin B are potentials to to lead the affinity and stability of AT1 receptor interaction. a

Keywords: AT1, Molecular dynamics, Hypertension, Olmesartan, Gotu kola, Molecular docking