

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS* KATEKIN TERKOMBINASI GUGUS NO₂
SEBAGAI INHIBITOR *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME***

SKRIPSI

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana Kimia**



Oleh:

Luthfiyah Rahmadiyah

21106030057

**STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2025**



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-2548/Un.02/DST/PP.00.9/12/2025

Tugas Akhir dengan judul : Studi Molecular Docking dan Molecular Dynamics Katekin Terkombinasi Gugus NO₂ sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : LUTHFIYAH RAHMANIYAH
Nomor Induk Mahasiswa : 21106030057
Telah diujikan pada : Selasa, 09 Desember 2025
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang
Sudarlin, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 6951e61673722



Penguji I
Karmanto, S.Si., M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 694cb00ub72ac



Penguji II
Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 694b6703f1e85



Yogyakarta, 09 Desember 2025
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 6952486489e5d

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Luthfiyah Rahmaniyah

NIM : 21106030057

Jurusan : Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini disebutkan dalam daftar Pustaka.

Yogyakarta, 26 Desember 2025



Luthfiyah Rahmaniyah
NIM. 21106030057

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi/Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

Di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Luthfiyah Rahmaniyah

NIM : 21106030057

Judul Skripsi : Studi *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics* Katekin
Terkombinasi Gugus NO₂ sebagai Inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme*

sudah dapat diajukan kembali kepada Fakultas Sains dan Teknologi Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Kimia.

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Yogyakarta, 26 November 2025

Pembimbing

Sudarlin, S.Si., M.Si.

NIP.19850611 201503 1 002

HALAMAN MOTTO

Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan (Q. S. Al-Insyirah:5)

Salah satu pengerdilan terkejam dalam hidup adalah membiarkan pikiran yang cemerlang menjadi budak bagi tubuh yang malas, yang mendahulukan istirahat sebelum lelah (Buya Hamka)



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics* Katekin Terkombinasi Gugus NO₂ sebagai Inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme*” sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Sains di bidang Kimia.

Penyusun mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam memberikan dorongan, motivasi, semangat, dan masukan sehingga skripsi ini selesai. Ucapan terima kasih tersebut secara khusus disampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Noorhaidi Hasan, S.Ag., M.A., M.Phil., Ph.D. selaku Rektor UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Prof. Dr. Dra. Khurul Wardati, M.Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
3. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
4. Bapak Sudarlin, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan nasehat, bimbingan, serta dukungan kepada penyusun baik sebelum hingga selesainya penyusunan skripsi ini.
5. Segenap dosen kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
6. Ibu Isnı Gustanti, S.Si., Bapak A. Wijayanto, S.Si., dan Bapak Indra Nafianto, S.Si., selaku Pranata Laboratorium Pendidikan (PLP) bidang kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta yang telah mendampingi dan memberikan arahan serta saran selama penelitian di laboratorium.
7. Ibu dan ayah serta kakak-kakak penulis, yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat, nasihat, serta perhatian dengan penuh kasih sayang kepada penulis.
8. Keluarga besar penulis yang tiada hentinya memberikan dukungan, baik moral ataupun material sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Binti Handewi Pramesti, Mirna Wati Maswain, Happy Citra Yuniar, Hindun Thursina Banafsa Ridwan, dan Muna Asyifa, sahabat yang kebersamaan penulis selama perkuliahan dan penyusunan tugas akhir.

10. Vina, Dania, Dinda, Lutfita, dan Rofiq, teman bimbingan 2021 yang telah memberikan saran, semangat, dan motivasi.
11. Alfina, Hesti, Shofyan, Ridwan, Endah, Haris, Fauzan, Dina, Salsa, Antin, dan Sofia yang telah kebersamai penulis selama penelitian.
12. Teman-teman Scandium (Kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta 2021) atas kebersamaannya selama perkuliahan.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Penyusun menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Maka dari itu, penyusun mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Penyusun juga berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, 26 Desember 2025

Penyusun

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

DAFTAR ISI

PENGESAHAN TUGAS AKHIR	i
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	ii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR	iii
HALAMAN MOTTO.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Batasan Masalah.....	5
C. Rumusan Masalah.....	6
D. Tujuan Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI	8
A. Tinjauan Pustaka.....	8
B. Landasan Teori.....	15
1. Hipertensi.....	15
2. <i>Angiotensin Converting Enzyme (ACE)</i>	18
3. Katekin.....	22
4. <i>Molecular Docking</i>	23
5. <i>Molecular Dynamics</i>	25
6. Aturan Lima Lipinski	27
7. Analisis ADMET	28
C. Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian	34
BAB III METODE PENELITIAN	37
A. Waktu dan Tempat Penelitian	37
B. Alat-Alat Penelitian	37
1. Perangkat Keras	37
2. Perangkat Lunak	37
C. Bahan-Bahan Penelitian	37
D. Cara Kerja Penelitian.....	37
1. Analisis Molecular Docking.....	37
2. Analisis Molecular Dynamics	40
3. Analisis Lima Aturan Lipinski (RO5) dan Profil ADMET	41

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
1. Analisis <i>Molecular Docking</i>	42
a. Preparasi Reseptor dan Ligan	42
b. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	46
c. Analisis Hasil Molecular Docking Ligan Uji dengan Reseptor ..	48
2. Analisis <i>Molecular Dynamics</i> (MD)	52
3. Analisis Hasil Prediksi Aturan Lima Lipinski dan Profil ADMET	
56	
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	65
A. Kesimpulan	65
B. Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur katekin termodifikasi gugus nitro	10
Gambar 2.2 Kode struktur kristal ACE manusia-lisinopril: 1o86	12
Gambar 2.3 Mekanisme Regulasi Tekanan Darah	16
Gambar 2.4 Residu ACE di S2, S1, S1', dan S2'	21
Gambar 2.5 Struktur Katekin.....	22
Gambar 4.1 Struktur preparasi protein	43
Gambar 4.2 Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Reseptor-Lisinopril	47
Gambar 4.3 Visualisasi Interaksi pada Asam Amino Reseptor dengan senyawa : a) kaptopril; b) katekin; c) katekin C6; d) katekin C8	50
Gambar 4.4 Plot deviasi kuadrat rata-rata akar protein (RMSD).....	54
Gambar 4.5 Plot fluktuasi kuadrat rata-rata (RMSF)	55

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil preparasi ligan menggunakan Autodock	45
Tabel 4.2 Hasil Molecular Docking Ligan dengan Reseptor.....	49
Tabel 4.3 Hasil analisis sifat fisikokimia berdasarkan aturan Lipinski	56
Tabel 4.4 Prediksi sifat farmakokinetik (ADMET)	63



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.1 Gridbox <i>native ligand</i>	80
Lampiran 1.2 Gridbox kaptopril	80
Lampiran 1.3 Gridbox katekin	81
Lampiran 1.4 Gridbox katekin C6	81
Lampiran 1.5 Gridbox katekin C8	81
Lampiran 2.1 Hasil RMSD analisis otomatis autodock tools <i>native ligand</i>	82
Lampiran 2.2 Hasil RMSD analisis otomatis autodock tools kaptopril	82
Lampiran 2.3 Hasil RMSD analisis otomatis autodock tools katekin	83
Lampiran 2.4 Hasil RMSD analisis otomatis autodock tools katekin C6	83
Lampiran 2.5 Hasil RMSD analisis otomatis autodock tools katekin C8	83
Lampiran 2.6 Energi bebas ikatan (ΔG) <i>native ligand</i>	84
Lampiran 2.7 Energi bebas ikatan (ΔG) kaptopril	84
Lampiran 2.8 Energi bebas ikatan (ΔG) katekin	85
Lampiran 2.9 Energi bebas ikatan (ΔG) katekin C6	85
Lampiran 2.10 Energi bebas ikatan (ΔG) katekin C8	85
Lampiran 3.1 Hasil analisis data RMSD katekin C6 otomatis Yasara Dynamics	86
Lampiran 3.2 Hasil analisis data RMSD katekin C8 otomatis Yasara Dynamics	86
Lampiran 3.3 Hasil analisis data RMSF katekin C6 otomatis Yasara Dynamics	87
Lampiran 3.4 Hasil analisis data RMSF katekin C8 otomatis Yasara Dynamics	87

ABSTRAK
Studi *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics* Katekin
Terkombinasi Gugus NO₂ sebagai Inhibitor *Angiotensin*
Converting Enzyme

Oleh:

Luthfiyah Rahmانيyah

21106030057

Pembimbing:

Sudarlin, S.Si., M.Si.

Hipertensi merupakan masalah kesehatan utama yang berkontribusi pada penyakit kardiovaskular dan kematian dini. Penghambatan aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berperan penting dalam pengaturan tekanan darah sebagai strategi terapi hipertensi. Penelitian ini mengkaji potensi katekin yang dimodifikasi dengan penambahan gugus nitro (NO₂) pada posisi C6 dan C8 cincin aromatik sebagai inhibitor ACE. Metode yang digunakan adalah *molecular docking* dan *molecular dynamics* untuk menilai interaksi serta stabilitas ikatan ligan dengan ACE. Hasil *docking* menunjukkan bahwa penambahan gugus NO₂ menurunkan energi bebas ikatan (ΔG). Energi bebas ikatan ligan referensi lisinopril dan kaptopril masing-masing adalah -34,88 kJ/mol dan -21,71 kJ/mol, sedangkan ligan uji katekin C6 dan C8 masing-masing sebesar -20,99 kJ/mol dan -16,07 kJ/mol. Nilai energi bebas ikatan yang lebih negatif mengindikasikan ikatan yang lebih stabil antara ligan dan ACE. Ligan uji juga menunjukkan peningkatan interaksi hidrofobik dibandingkan ligan referensi. Evaluasi kestabilan konformasi ligan-reseptor melalui nilai RMSD <2, yakni 0,918 Å untuk kaptopril, 1,219 Å untuk lisinopril, serta 1,303 Å dan 0,989 Å untuk katekin C6 dan C8. Simulasi *molecular dynamics* menunjukkan bahwa katekin termodifikasi pada posisi C8 memiliki kestabilan ikatan terbaik dengan nilai rata-rata RMSD dan RMSF di bawah 2 Å dan rentang 0,04 Å-3,10 Å. Analisis aturan Lipinski dan profil ADMET mengindikasikan bahwa senyawa katekin termodifikasi layak sebagai kandidat obat oral dengan bioavailabilitas baik dan profil toksisitas aman, meskipun menunjukkan sebagai substrat P-glycoprotein yang dapat mempengaruhi penyerapan obat.

Kata kunci: katekin, inhibitor ACE, molecular docking, molecular dynamics, ADMET, dan Lipinski

ABSTRACT**Molecular Docking and Molecular Dynamics Study of Catechin Combined with NO₂ Group as an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor****By:****Luthfiyah Rahmaniyah****21106030057****Supervisor:****Sudarlin, S.Si., M.Si.**

Hypertension is a major health problem that contributes to cardiovascular diseases and premature mortality. Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) activity plays an important role in blood pressure regulation as a therapeutic strategy for hypertension. This study examines the potential of catechins modified with the addition of a nitro group (NO₂) at positions C6 and C8 of the aromatic ring as ACE inhibitors. The methods used were molecular docking and molecular dynamics to assess the interaction and stability of ligand binding with ACE. Docking results showed that the addition of the NO₂ group lowered the binding free energy (ΔG). The binding free energy of the reference ligands lisinopril and captopril were -34,88 kJ/mol and -21,71 kJ/mol, while the test ligands catechin C6 and C8 had binding free energies of -2 kJ/mol and -16,08 kJ/mol. A more negative binding free energy value indicates a more stable bond between the ligand and ACE. The test ligand also showed increased hydrophobic interactions compared to the reference ligand. The evaluation of ligand-receptor conformational stability through RMSD values <2 , namely 0,918 Å for captopril, 1,219 Å for lisinopril, as well as 1,303 Å and 0,989 Å for catechin C6 and C8. Molecular dynamics simulations showed that catechin modified at position C8 exhibited the best binding stability with average RMSD and RMSF values below 2 Å and a range of 0,04 Å-3,10 Å. Lipinski's rule analysis and ADMET profiling indicate that the modified catechin compound is a promising oral drug candidate with good bioavailability and a safe toxicity profile, although it is a P-glycoprotein substrate that may affect drug absorption.

Keyword: catechin, ACE inhibitor, molecular docking, molecular dynamics, ADMET, and Lipinski

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan global yang didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2021, sekitar 1,13 miliar orang di seluruh dunia mengalami hipertensi, dengan prevalensi tertinggi ditemukan pada negara berpendapatan rendah dan menengah (Bustami & Bustami, 2022). Di Indonesia, data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi hipertensi pada usia 18 tahun ke atas mencapai 34,1%, meningkat signifikan dibandingkan angka 25,8% pada tahun 2013 (I Moningkey et al., 2023). Kondisi ini menuntut strategi pencegahan yang optimal melalui pemahaman mendalam mengenai mekanisme fisiologis utama yang mendasari hipertensi, sehingga intervensi yang tepat dapat ditetapkan secara efektif.

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) merupakan penyebab utama hipertensi karena aktivitas *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE diproduksi oleh sel endotel paru-paru dan berperan penting dalam mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang memicu vasokonstriksi pembuluh darah, meningkatkan retensi natrium melalui hormon aldosteron, serta peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik. Aktivitas berlebihan dari jalur ini dapat menyebabkan peningkatan beban vaskular dan komplikasi kardiovaskular maupun ginjal yang

serius (Bhullar et al., 2014). Oleh karena itu, penghambatan ACE menjadi salah satu pendekatan utama dalam pengelolaan hipertensi, karena mampu menurunkan produksi angiotensin II dan mengurangi tekanan darah secara efektif.

Inhibitor ACE (ACEI) seperti kaptopril, enalapril, lisinopril, dan perindopril telah menjadi terapi pilihan utama karena mekanisme kerjanya yang langsung memblokir jalur RAAS, sehingga lebih unggul dibandingkan beta-blocker yang menurunkan denyut jantung atau diuretik yang mengurangi volume darah. Meskipun demikian, penggunaan jangka panjang dari ACEI ini dapat menimbulkan efek samping seperti batuk kering, hipotensi, gagal ginjal, dan angioedema, yang berpotensi menurunkan tingkat kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan (Acharya et al., 2024; Caballero, 2020). Kondisi ini mendorong kebutuhan untuk mengembangkan inhibitor ACE yang lebih selektif dan aman, sehingga dapat meminimalkan efek samping sekaligus meningkatkan kepatuhan dan keberhasilan terapi.

Teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung katekin, senyawa yang memiliki potensi sebagai kandidat obat baru dalam pengelolaan hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya. Katekin diketahui mampu menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes, obesitas, serta menunjukkan sifat anti-inflamasi, antikanker, antibakteri, dan antivirus (Fikrika et al., 2016; Sururi et al., 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa katekin dapat berinteraksi secara stabil dengan situs aktif ACE. Analisis QSAR, menunjukkan bahwa turunan katekin memiliki nilai IC₅₀ yang lebih baik dibandingkan inhibitor ACE konvensional seperti benazepril dan kaptopril, mendukung potensinya dalam menurunkan tekanan darah (Ahmed Laskar et al., 2015). Selain

itu, katekin juga menunjukkan bioaktivitas dalam menghambat ACE pada jaringan ginjal dan paru-paru (He, 2017). Namun, metabolisme cepat dari senyawa katekin menjadi kendala utama terhadap bioavailabilitasnya, sehingga diperlukan modifikasi struktur untuk meningkatkan farmakokinetiknya dan efek terapeutiknya (Abdjan et al., 2024).

Modifikasi struktur katekin dengan penambahan gugus nitro (NO_2) pada posisi C-6 dan C-8 di cincin A merupakan strategi untuk meningkatkan aktivitas biologis dan kestabilan senyawa flavonoid. Gugus nitro dipilih karena bersifat pengaruh elektron menarik (ekskitator), yang dapat memodifikasi sifat elektronik dan reaktivitas molekul, sehingga berpotensi meningkatkan afinitas terhadap target biologis serta memperpanjang masa aktifnya. Penambahan gugus nitro juga dapat meningkatkan kemampuan molekul dalam menstabilkan radikal bebas dan mengganggu proses biologis mikroorganisme, yang mendukung efektivitas bioaktif katekin sebagai inhibitor (Perz et al., 2023). Posisi C-6 dan C-8, yang memiliki densitas elektron tinggi akibat pengaruh gugus hidroksil di posisi C-5 dan C-7, menyebabkan peningkatan elektron di sekitar area tersebut. Hal ini memperkuat interaksi dengan protein target melalui ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik, sehingga meningkatkan potensi inhibisi dan stabilitas molekuler (Sabarathinam et al., 2024; Yao et al., 2024). Peningkatan polaritas dan kekuatan interaksi ini menjadi dasar penting dalam pengembangan katekin modifikasi yang lebih efektif secara bioaktivitas.

Gugus nitro juga berperan sebagai donor oksida nitrat (NO), yang merupakan vasodilator biologis dalam pengaturan tekanan darah. NO yang dilepaskan dari gugus ini akan meningkatkan kadar cGMP

intraseluler di otot polos vaskuler, yang selanjutnya menurunkan konsentrasi ion Ca(II) , menyebabkan relaksasi otot polos dan pelebaran pembuluh darah. Proses ini secara langsung menurunkan tekanan darah dan meningkatkan aliran darah ke organ vital (da Silva et al., 2021; Noriega et al., 2022). Pelepasan NO yang terfokus secara lokal ini diharapkan dapat mengurangi risiko efek samping sistemik yang sering terjadi pada penggunaan inhibitor ACE konvensional, seperti hipotensi berlebihan dan gangguan ginjal. Oleh karena itu, validasi mekanisme kerja terapeutik dari katekin modifikasi ini melalui studi molekuler dan farmakologis perlu dilakukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaannya.

Pendekatan desain obat berbasis struktur akan diterapkan melalui kombinasi teknik *molecular docking* dan *molecular dynamics* (MD). *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi posisi ikatan awal ligan pada situs aktif protein target, sedangkan simulasi MD merefleksikan kondisi fisiologis secara lebih realistis, memberikan wawasan mendalam mengenai dinamika dan stabilitas interaksi molekuler dalam waktu tertentu (Abdjan et al., 2024). Selain itu, sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa sangat penting untuk keberhasilan pengembangan obat, yang dapat diprediksi menggunakan aturan lima Lipinski dan parameter ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas) melalui platform Swiss ADME dan pkCSM. Evaluasi ini untuk memastikan bahwa bioavailabilitas optimal dan meminimalkan potensi efek samping yang tidak diinginkan (Dey et al., 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini akan melakukan modifikasi struktur katekin dengan penambahan gugus nitro sebagai

inhibitor ACE, menggunakan metode *molecular docking* yang dipadukan dengan simulasi *molecular dynamics*. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif serta mengatasi permasalahan efek samping yang sering muncul pada penggunaan inhibitor ACE konvensional. Validasi secara farmakologis dan analisis ADMET akan dilakukan untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang pengaruh penambahan gugus nitro pada struktur katekin sebagai pengembangan inhibitor ACE yang lebih selektif, efektif dan berpotensi baik dalam pengelolaan hipertensi.

B. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Posisi gugus nitro (NO_2) hanya berada di atom C-6 dan C-8 pada cincin A senyawa katekin karena pengaruh donor elektron dari gugus hidroksil pada C-5 dan C-7 (Sabarathinam et al., 2024; Sabarathinam & Satheesh, 2023).
2. Uji dilakukan pada Protein *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) kode PDB 1086 (Dou et al., 2023).
3. Parameter hasil uji adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*), nilai ΔG (energi bebas ikatan), dan interaksi ikatan.
4. Analisis prediksi aturan lima Lipinski dan parameter ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas) untuk senyawa katekin termodifikasi.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah:

1. Apakah penambahan gugus nitro (NO_2) pada posisi C-6 dan C-8 cincin aromatik katekin mempengaruhi aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berdasarkan energi bebas ikatan, interaksi ikatan, dan RMSD ?
2. Bagaimana dinamika ikatan antara katekin termodifikasi gugus nitro (NO_2) pada posisi C-6 dan C-8 cincin aromatik dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berdasarkan RMSD dan RMSF?
3. Bagaimana prediksi aturan lima Lipinski dan profil ADMET senyawa katekin termodifikasi gugus nitro (NO_2) sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE).

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Menganalisis pengaruh penambahan gugus nitro (NO_2) pada posisi C-6 dan C-8 cincin aromatik katekin terhadap aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berdasarkan energi bebas ikatan, interaksi ikatan, dan RMSD.
2. Mengevaluasi dinamika ikatan antara katekin termodifikasi gugus nitro (NO_2) pada posisi C-6 dan C-8 cincin aromatik dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berdasarkan RMSD dan RMSF.

3. Menganalisis prediksi aturan lima Lipinski dan parameter ADMET untuk menilai potensi farmakokinetik dan toksisitas senyawa katekin termodifikasi.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan kontribusi terhadap pemahaman ilmiah mengenai potensi senyawa katekin termodifikasi dalam pengobatan hipertensi serta mekanisme interaksinya dengan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE).
2. Membantu dalam pengembangan terapi baru untuk hipertensi yang lebih efektif dan efek samping minimal, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien hipertensi.
3. Memberikan informasi penting mengenai sifat farmakokinetik dan keamanan senyawa katekin termodifikasi yang dapat mendukung pengembangan obat hipertensi yang lebih efektif dan aman.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Hasil *Molecular docking*, penambahan gugus nitro (NO₂) pada posisi C6 dan C8 cincin aromatic katekin terhadap aktivitas Angiotensin Converting Enzyme (ACE) memengaruhi energi bebas ikatan (ΔG), jenis interaksi ikatan, dan nilai RMSD ligan dengan reseptor. Meskipun afinitas pengikatan katekin termodifikasi belum melampaui ligan kontrol (lisinopril dan kaptopril), katekin C6 menunjukkan interaksi dan stabilitas yang cukup baik dengan ACE.
2. Evaluasi dinamika ikatan melalui simulasi *molecular dynamics* menunjukkan bahwa kompleks ACE dengan katekin C8 memiliki nilai RMSD dan RMSF yang lebih rendah dibandingkan dengan katekin C6, mengindikasikan stabilitas dan fleksibilitas lokal yang lebih baik pada katekin C8. Hal ini menggambarkan bahwa penambahan gugus nitro memberikan pengaruh positif terhadap kestabilan konformasi ligan-reseptor selama simulasi.
3. Analisis prediksi berdasarkan aturan lima Lipinski dan parameter ADMET mendukung potensi katekin termodifikasi sebagai kandidat obat oral yang layak. Ketiga senyawa memenuhi syarat farmakokimia untuk bioavailabilitas oral dan menunjukkan profil farmakokinetik serta toksisitas yang aman, meskipun katekin C6 dan C8 termasuk substrat P-gp yang dapat memengaruhi penyerapan obat.

B. Saran

Penelitian ini perlu dilengkapi dengan pengujian in vitro dan in vivo untuk memvalidasi hasil simulasi in silico dan memastikan efektivitas serta keamanan katekin termodifikasi sebagai kandidat obat antihipertensi.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdjan, M. I., Rosyda, M., Aminah, N. S., Kristanti, A. N., Siswanto, I., Shehzad, W., Siddiqui, H., Wardana, A. P., Indriani, Saputra, M. A., & Takaya, Y. (2024). Synthesis of Ester Derivatives of Catechin Isolated from *Uncaria Gambir* and their Anticancer Activity. *Engineered Science*, 27(1), 1–18. <https://doi.org/10.30919/Es997>.
- Acharya, K. R., Gregory, K. S., & Sturrock, E. D. (2024). Advances in the Structural Basis for Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Bioscience Reports*, 44(8), 1–17. <https://doi.org/10.1042/Bsr20240130>.
- Adetunji, J. A., Ogunyemi, O. M., Gyebe, G. A., Adewumi, A. E., & Olaiya, C. O. (2023). Atomistic Simulations Suggest Dietary Flavonoids from *Beta Vulgaris* (Beet) as Promising Inhibitors of Human Angiotensin-Converting Enzyme and 2-Alpha-Adrenergic Receptors in Hypertension. *Bioinformatics Advances*, 3(1), 1–15. <https://doi.org/10.1093/Bioadv/Vbad133>.
- Ahmed Laskar, M., Duttachoudhury, M., & Dutta Choudhury, M. (2015). Computational Study on the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Potential of the Tea Polyphenols-Catechins: Relevance Cardiovascular Diseases. *Article International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 345–349. <https://www.researchgate.net/publication/270278284>.
- Al Azzam, K. M. (2023). SwissADME and pkCSM Webservers Predictors: an Integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions for In Silico ADME/T Properties of Artemisinin and its Derivatives. *Kompleksnoe Ispolzovanie Mineralnogo Syra*, 325(2), 14–21. <https://doi.org/10.31643/2023/6445.13>.
- Almattin, B. N., Aulifa, D. L., & Al Shofwan, A. A. (2022). Senyawa Kalkon dan Turunannya serta Potensinya sebagai Antikanker : Literatur Review. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 11(4), 360–375. <https://doi.org/10.15416/Ijcp.2022.11.4.360>.
- Aulifa, D. L., Al Shofwan, A. A., Megantara, S., Fakhri, T. M., & Budiman, A. (2024). Elucidation of Molecular Interactions

- between Drug–Polymer in Amorphous Solid Dispersion by a Computational Approach using Molecular Dynamics Simulations. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 17, 1–19. <https://doi.org/10.2147/Aabc.S441628>.
- Belal, A. (2018). Drug Likeness, Targets, Molecular Docking and ADMET Studies for some Indolizine Derivatives. *Pharmazie*, 73(11), 635–642. <https://doi.org/10.1691/Ph.2018.8061>.
- Belal, A., Elanany, M. A., Al-Karmalawy, A. A., Elkamhawy, A., Abourehab, M. A. S., Ghamry, H. I., & Mehany, A. B. M. (2023). Design of New Captopril Mimics as Promising ACE Inhibitors: ADME, Pharmacophore, Molecular Docking and Dynamics Simulation with MM-PBSA And PCA Calculations. *Journal of Taibah University for Science*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/16583655.2023.2210348>.
- Bhullar, K. S., Rupasinghe, V., & Rupasinghe, P. V. (2014). In Vitro Regulation of Enzymes of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System by Isoquercitrin, Phloridzin and their Long Chain Fatty Acid Derivatives. *Functional Foods In Health And Disease*, 4(5), 208–221.
- Budiarto, D., Wijianto, B., & Ih, H. (2023). Study of Anthocyanin Molecule Blocking as Anti-Hypertensive through the Pathway of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS). *J. Chem. Res*, 11(1), 49–58. <https://doi.org/10.30598/Ijcr>.
- Bustami, A., & Bustami, A. (2022). Penatalaksanaan Holistik Pasien Hipertensi Derajat II Tidak Terkontrol dan Dispepsia melalui Pendekatan Keluarga. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia (JIKSI)*, 3(1), 51–64.
- Caballero, J. (2020). Considerations for Docking of Selective Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Molecules*, 25(2), 1–9. <https://doi.org/10.3390/Molecules25020295>.
- Chen, X., Li, H., Tian, L., Li, Q., Luo, J., & Zhang, Y. (2020). Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *Journal of Computational Biology*, 27(9), 1397–1406. <https://doi.org/10.1089/Cmb.2019.0323>.

- Da Silva, G. M., Da Silva, M. C., Nascimento, D. V. G., Lima Silva, E. M., Gouvêa, F. F. F., De França Lopes, L. G., Araújo, A. V., Ferraz Pereira, K. N., & De Queiroz, T. M. (2021). Nitric Oxide as a Central Molecule in Hypertension: Focus on the Vasorelaxant Activity of New Nitric Oxide Donors. *Biology*, 10(10), 1–26. <https://doi.org/10.3390/Biology10101041>.
- Dewi, T. J. D., Ariqoh, S. S., & Wafi, A. (2023). Studi in Silico Senyawa Alkaloid dari Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE). *Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 108–113. <https://doi.org/10.18860/Jip.V8i2.24829>.
- Dey, D., Hossain, R., Biswas, P., Paul, P., Islam, M. A., Ema, T. I., Gain, B. K., Hasan, M. M., Bibi, S., Islam, M. T., Rahman, M. A., & Kim, B. (2023). Amentoflavone Derivatives Significantly Act Towards the Main Protease (3clpro/Mpro) Of SARS-CoV-2: in Silico ADMET Profiling, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, Network Pharmacology. *Molecular Diversity*, 27(2), 857–871. <https://doi.org/10.1007/S11030-022-10459-9>.
- Dou, B., Wu, X., Xia, Z., Wu, G., Guo, Q., Lyu, M., & Wang, S. (2023). Multiple Bioactivities of Peptides from Hydrolyzed *Misgurnus Anguillicaudatus*. *Molecules*, 28(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/Molecules28062589>.
- Draou, M. I., Bouchentouf, S., Kambouche, N., & Bellahouel, S. (2021). Ascertain of Antihypertensive Bioactive Compounds from Rosemary and Hawthorn; a Molecular Docking Study. *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 9(4), 42–59. <https://doi.org/10.9734/Ajbgmb/2021/V9i430227>.
- Elbarbry, F., Jones, G., & Ung, A. (2022). Catechin Reduces Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats through Modulation of Arachidonic Acid Metabolism. *Molecules*, 27(23), 1–12. <https://doi.org/10.3390/Molecules27238432>.
- Er, A., Onem, Z. C., Celik, S., Ozel, A., & Akyuz, S. (2025). Molecular Docking and Molecular Dynamics Analyses of Pazopanib with VEGF Receptors. *European Journal of Biology*, 84(1), 52–61. <https://doi.org/10.26650/Eurjbiol.2025>.

- Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). Identifikasi Mekanisme Fungsional Senyawa Bioaktif Peptida dari Organisme Laut sebagai Inhibitor Alami Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) secara in Silico. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24(1), 17–21. <https://doi.org/10.20956/Mff.V24i1.9647>.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/Molecules200713384>.
- Fikrika, H., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2016). Molecular Docking Studies of Catechin and its Derivatives as Anti-Bacterial Inhibitor for Glucosamine-6-Phosphate Synthase. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 31(1), 1–7. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/31/1/012009>.
- Flores-Holguín, N., Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2021). In Silico Pharmacokinetics, ADMET Study and Conceptual DFT Analysis of Two Plant Cyclopeptides Isolated from Rosaceae as a Computational Peptidology Approach. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.3389/Fchem.2021.708364>.
- Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi Molecular Docking Senyawa 1,5-Benzothiazepine sebagai Inhibitor Dengue DEN-2 NS2B/NS3 Serine Protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 54–62. <https://doi.org/10.22437/Chp.V6i1.12980>.
- Georgiou, N., Kakava, M. G., Routsis, E. A., Petsas, E., Stavridis, N., Freris, C., Zoupanou, N., Moschovou, K., Kiriakidi, S., & Mavromoustakos, T. (2023). Quercetin: a Potential Polydynamic Drug. In *Molecules*, 28(24), 1–28. <https://doi.org/10.3390/Molecules28248141>.
- Goyal, N., Hajare, S. N., & Gautam, S. (2023). Release of an Encrypted, Highly Potent ACE-Inhibitory Peptide by Enzymatic Hydrolysis of Moth Bean (*Vigna Aconitifolia*) Protein. *Frontiers In Nutrition*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.3389/Fnut.2023.1167259>.
- Guerrero, L., Castillo, J., Quiñones, M., Garcia-Vallvé, S., Arola, L., Pujadas, G., & Muguerza, B. (2012). Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity

- Relationship Studies. *Plos One*, 7(11), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049493>.
- Harahap, H. S., Hunaifi, I., Sahidu, M. G., Gunawan, S. E., Putri, S. A., Susilawati, N. N. A., & Kholida, B. H. (2022). Hipertensi sebagai Determinan Utama untuk Peningkatan Risiko Stroke pada Populasi Penduduk di Daerah Pesisir. *Jurnal Kedokteran Unram*, 11(1), 789–795.
- Hasan, O. R., Cholashotul I'annah, F., Resvita, R., & Bahi, R. (2022). Docking Molekuler Senyawa Potensial Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap Reseptor Folat. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), 519. <http://www.swissadme.ch>.
- He, J. (2017). Bioactivity-Guided Fractionation of Pine Needle Reveals Catechin as an Anti-Hypertension Agent Via Inhibiting Angiotensin-Converting Enzyme. In *Scientific Reports* (Vol. 7, Issue 1). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07748-x>.
- I Moningkey, S., Aprilyanri, I., An Hiranania, I. G., Arita, L., & L Atmodjo, W. (2023). Kontribusi Kepatuhan Konsumsi Obat Antihipertensi dan Terkendalinya Tekanan Darah Pasien Hipertensi di Puskesmas Cisauk, Kabupaten Tangerang, Banten. *Journal of Medicine and Health*, 5(1), 56–63. <https://doi.org/10.28932/jmh.v5i1.6097>.
- Irsal, R. A. P., Gholam, G. M., Firdaus, D. A., Liwanda, N., & Chairunisa, F. (2024). Molecular Docking and Dynamics of *Xylocarpus Granatum* as a Potential Parkinson's Drug Targeting Multiple Enzymes. *Borneo Journal of Pharmacy*, 7(2), 161–171. <https://doi.org/10.33084/bjop.v7i2.6810>.
- Jiang, Q., Chen, Q., Zhang, T., Liu, M., Duan, S., & Sun, X. (2021). The Antihypertensive Effects and Potential Molecular Mechanism of Microalgal Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor-Like Peptides: a Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22084068>.
- Jibrin, A., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., Abechi, S. E., Umar, A. B., Mishra, V. K., & Srivastava, R. (2025). Molecular Design, ADMET Evaluation, and Molecular Dynamic Simulation of Some Potent Sulfonamide-Based Compounds as Anti-Tuberculosis Agents. *In*

- Silico Research in Biomedicine*, 1, 1–13.
<https://doi.org/10.1016/J.Insi.2025.100035>.
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Molecular Docking of Active Compound of *Spirulina Platensis* as TMPRSS2 Inhibitor to Prevent the SARS-COV-2 Infection. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253–267.
<https://doi.org/10.17844/Jphpi.V25i2.40645>.
- Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2022). Eyes on Lipinski's Rule of Five: a New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(1), 43–55.
<https://doi.org/10.1089/Jop.2021.0069>.
- Klimoszek, D., Jeleń, M., Dołowy, M., & Morak-Młodawska, B. (2024). Study of the Lipophilicity and ADMET Parameters of New Anticancer Diquinotiazines with Pharmacophore Substituents. *Pharmaceuticals*, 17(6), 1–21.
<https://doi.org/10.3390/Ph17060725>.
- Ko, S. C., Kim, J. Y., Lee, J. M., Yim, M. J., Kim, H. S., Oh, G. W., Kim, C. H., Kang, N., Heo, S. J., Baek, K., & Lee, D. S. (2023). Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibition and Molecular Docking Study of Meroterpenoids Isolated from Brown Alga, *Sargassum Macrocarpum*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 1–12. <https://doi.org/10.3390/Ijms241311065>.
- Kurniasih, S., Wijaya, R., Mulyanti, D., Muhammad, T., Farmasi, F. P., Matematika, F., Ilmu, D., & Alam, P. (2022). Simulasi Pengembangan Obat Baru pada Senyawa Apigenin, Curcumin, Fisetin, Naringenin dan Silibinin terhadap Protein Target Phosphoinositide 3-Kinases (PI3-Ks) secara in Silico. *Pharmacy*, 2(1), 1–11.
- Li, Y., Li, J., Cheng, C., Zheng, Y., Li, H., Zhu, Z., Yan, Y., Hao, W., & Qin, N. (2023). Study on the in Silico Screening and Characterization, Inhibition Mechanisms, Zinc-Chelate Activity, and Stability of ACE-Inhibitory Peptides Identified in Naked Oat Bran Albumin Hydrolysates. *Foods*, 12(11), 2268–2283.
<https://doi.org/10.3390/Foods12112268>.

- Mahmoud, M. R., Shahien, M. M., Ibrahim, S., S Alenazi, F., Hussein, W., Abdallah, M. H., Aljadani, A., Alreshidi, F., E El-Horany, H., M Osman Elhusein, G. E., Abdeen H Abdalla, R., H Elhaj, A., & M Khalifa, A. (2024). Novel Insights in the Hypertension Treatment & Type 2 Diabetics Induced by Angiotensin Receptor Blockers: MD Simulation Studies & Molecular Docking of Some Promising Natural Therapies. *ACS Omega*, 9(19), 21234–21244. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01319>.
- McNutt, A. T., Francoeur, P., Aggarwal, R., Masuda, T., Meli, R., Ragoza, M., Sunseri, J., & Koes, D. R. (2021). Gnina 1.0: Molecular Docking with Deep Learning. *Journal of Cheminformatics*, 13(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>.
- Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., & Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: to use or Not to use? *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13), 1474–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>.
- Mildawati, M., & Ilham, M. S. (2025). In Silico Analysis of Secondary Metabolites from *Abrus Precatorius* L. Leaves as a Novel Approach to Breast Cancer Treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 13(1), 86–97. https://doi.org/10.56499/jppres23.1871_13.1.86.
- Muchtar, F., Savitri Effendy, D., & Rizki Eka Sakti Octaviani Kohali. (2022). Edukasi Pencegahan dan Pengendalian Hipertensi Menggunakan Leaflet Kemenkes pada Penderita Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Mokoau. *Indonesia Berdaya*, 3(3), 577–586.
- Muhammed, M. T., & Aki-Yalcin, E. (2022). Molecular Docking: Principles, Advances, and its Applications in Drug Discovery. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(3), 480–495. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>.
- Muslikh, F. A., Samudra, R. R., Ma'arif, B., Ulhaq, Z. S., Hardjono, S., & Agil, M. (2022). In Silico Molecular Docking and ADMET Analysis for Drug Development of Phytoestrogens Compound with its Evaluation of Neurodegenerative Diseases. *Borneo Journal of*

- Pharmacy*, 5(4), 357–366.
<https://doi.org/10.33084/Bjop.V5i4.3801>.
- Naqvi, A. A. T., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, Md. I. (2019). Advancements in Docking and Molecular Dynamics Simulations Towards Ligand-Receptor Interactions and Structure-Function Relationships. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(20), 1755–1768.
<https://doi.org/10.2174/1568026618666181025114157>.
- Nishinarizki, V., Hardianto, A., Gaffar, S., Muchtaridi, M., & Herlina, T. (2023). Virtual Screening Campaigns and ADMET Evaluation to Unlock the Potency of Flavonoids from Erythrina as 3CLpro SARS-COV-2 Inhibitors. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13(2), 78–88. <https://doi.org/10.7324/Japs.2023.130209>.
- Noriega, S., Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, A., Cuevas-Flores, M. D. R., & Flores De La Torre, J. A. (2022). The Diverse Biological Activity of Recently Synthesized Nitro Compounds. *Pharmaceuticals*, 15(6), 1–14.
<https://doi.org/10.3390/Ph15060717>.
- Nursanti, O., Aziz, A., & Hadisoebroto, G. (2023). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal of Noncommunicable Diseases*, 3(1), 34–46.
- Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (Zingiber Officinale) dan (Cymbopogon Citratus) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ . *Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79–94. <http://tox.charite.de>.
- Ogunyemi, B. T., Abdul-Hammed, M., Adedotun, I. O., Egunjobi, B. T., Badmos, S. T., Adegboyega, T. A., Aderogba, A. A., & Adeosun, G. G. (2025). Protein–Ligand Molecular Dynamics Simulation (PL-MDS), ADMET Analyses, and Bioactivity Studies of Phytochemicals from Aloe Vera: an in-Silico Novel Antidiabetics Drug Discovery Effort. *Discover Chemistry*, 2(1), 1–25.
<https://doi.org/10.1007/S44371-025-00130-1>.
- Ojuka, P., Kimani, N. M., Apollo, S., Nyariki, J., Ramos, R. S., & Santos, C. B. R. (2023). Phytochemistry of the Vepris Genus Plants: a Review and in Silico Analysis of their ADMET Properties. *South*

- African Journal of Botany*, 157, 106–114.
<https://doi.org/10.1016/J.Sajb.2023.03.057>.
- Paat, V. I., Aloanis, A. A., Maya, J., & Najooan, J. (2025). Molecular Docking of Cyclosenegalina as Anticancer. *Fullerene Journal of Chem*, 10(1), 26–33. <https://doi.org/10.37033/Fjc.V10i1.713>.
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding Affinity Via Docking: Fact and Fiction. *Molecules*, 23(8), 1–11.
<https://doi.org/10.3390/Molecules23081899>.
- Pebralia, J., Restianingsih, T., Yeny Sirait, F., & Regina, I. (2024). Analisis Molekular Docking in Silico terhadap Bakteri Mycobacterium Tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora). *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1), 19–27.
<https://www.ejournal.unib.ac.id/index.php/nmj>.
- Praceka, M. S., Yunita, E. N., Semesta, C. D., Putri, R. N., Mikdar, N. N., Sitinjak, E. N., Setyawati, L. U., & Muchtaridi, M. (2022). Molecular Docking and Toxicity from Temulawak Rhizome (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Against Cox-2. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 1(1), 106–115. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>.
- Pramudiyawati, A., Eka Putri, D., Nurfadilah, N., & Wilapangga, A. (2024). Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Senyawa 6,10,14-Trimetil-2-Pentadekanon dari Ekstrak Daun Ekaliptus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 4(1), 39–46. <https://doi.org/10.37311/Ijpe.V4i1.24493>.
- Prasiska Wulandari, R., Gabriel, K., Aulia Nurdin, H., Hauna Pakhrul, D. F., Salmandhiya Harits, S., Prameswari, N., Puteri Agustina Pribadi, A., & Diah Lia Aulifa. (2023). Indonesian Journal of Chemical Science in Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (Petroselinum Crispum) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) Targeting JAK-2. *J. Chem. Sci*, 12(2), 216–228.
<https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Prayitnaningsih, S., Rohman, M. S., Sujuti, H., Abdullah, A. A. H., & Vierlia, W. V. (2020). *Pengaruh Hipertensi terhadap Glaukoma*. Universitas Brawijaya Press.

- Purwanto, B. T., Hardjono, S., Widiandani, T., Nasyanka, A. L., & Siswanto, I. (2021). In Silico Study and ADMET Prediction of N-(4-Fluorophenylcarbamothioyl) Benzamide Derivatives as Cytotoxic Agents. *Journal of Hunan University (Natural Sciences)* , 48(2), 78–85. [Http://Cactus.Nci.Nih.Gov/Translate/](http://Cactus.Nci.Nih.Gov/Translate/).
- Rahmawaty, A., Cahyani, F. R., Safitri, N., Ningtyas, A. A., Sitepu, C., Hapitria, E. N., Megantara, S., Kunci, K., Hiperlipidemia, :, Viniera L, V., & Silico, I. (2022). Uji in Silico Kandungan Senyawa Tanaman Anggur (*Vitis Vinifera* L.) untuk Kandidat Obat Anti Hiperlipidemia. *Original Article Mff*, 26(2), 57–62. <https://doi.org/10.20956/Mff.V26i2.19859>.
- Rizkaprilisa, W., Hapsari, M. W., Rohana, L., & Lanywati, E. (2022). Potensi ACE (Angiotensin-I Converting Enzyme) Inhibitor dari Tempe Koro-Koroan sebagai Pangan Fungsional Antihipertensi Potential of ACE (Angiotensin-I Converting Enzyme) Inhibitor from Koro-Koroan Tempe As Antihypertension Functional Food. *Science Technology and Management Journal*, 2(1), 20–25. <https://doi.org/10.26623/Jtphp.V13i1.1845>. Kodeartikel.
- Romadhan, M. D., Afladhanti, P. M., & Gayatri, N. M. D. (2023). Identifikasi Senyawa Aktif Pala (*Myristica Fragrans*) sebagai Terapi Komplementer Antihipertensi melalui Penghambatan Reseptor ACE: sebuah Studi Penambatan Molekuler. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 5(3), 339–349. <https://doi.org/10.25026/Jsk.V5i3.1737>.
- Roy, A., & Gauld, J. W. (2022). Molecular Dynamics Investigation on the Effects of Protonation and Lysyl Hydroxylation on Sulfilimine Cross-Links in Collagen Iv. *ACS Omega*, 7(44), 39680–39689. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03360>.
- Sabarathinam, S., Rajappan Chandra, S. K., & Satheesh, S. (2024). Network Pharmacology Based Pharmacokinetic Assessment and Evaluation of the Therapeutic Potential of Catechin Derivatives as a Potential Myostatin Inhibitor: a Special View on Sarcopenic Obesity. *Natural Product Research*, 38(5), 856–860. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2191197>.

- Sabarathinam, S., & Satheesh, S. (2023). *Drug Designing and Toxicity Screening of Halogen and Nitrogen-Augmented Catechin in Sarcopenic Obesity*.
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) pada Reseptor A-Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.47653/Farm.V7i2.194>.
- Sultan, H., Arshad, N., & Lateef, M. (2025). Novel Crown Ether-Functionalized Fusidic Acid Butyl Ester: Synthesis, Biological Evaluation, in Silico ADMET, and Molecular Docking Studies. *Molecules*, 30(9), 1–22. <https://doi.org/10.3390/Molecules30092033>.
- Sururi, A. M., Wati, A., & Kartika Maharani, D. (2023). Studi in Silico: Potensi Senyawa Katekin dan Turunannya dari Teh Hijau sebagai Inhibitor Hgf serta Profil Toksisitasnya in Silico Study: Potential of Green Tea Katekin Compounds and their Derivatives as Hgf Inhibitors and its Toxicity Profile. *Unesa Journal Of Chemistry*, 12(2), 57–63.
- Sylvestris, A. (2014). Hipertensi dan Retinopati Hipertensi. *Jurnal Kesehatan*, Vol 1.
- Tahir, M., Maryam, S., & Farmasi, F. (2024). Studi in Silico Senyawa Aktif dari Jahe (*Zingiber Officinale*) dan Kersen (*Muntingia Calabura L.*) sebagai Inhibitor Main Protease (M Pro) Dari SARS-COV-2. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 16(1), 35–44.
- Takada, N., Okada, T., Kogawa, E., Sanada, Y., & Ishidoya, A. (2019). New ACE Inhibitor Designed from Nicotianamine and its Docking Pose Prediction using the Gold Program. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 5(3), 33–39. <https://doi.org/10.11648/J.Jddmc.20190503.11>.
- Takagaki, A., & Nanjo, F. (2015). Effects Of Metabolites Produced From (-)-Epigallocatechin Gallate by Rat Intestinal Bacteria on Angiotensin I-Converting Enzyme Activity and Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(37), 8262–8266. <https://doi.org/10.1021/Acs.Jafc.5b03676>.

- Utari, D. A. P., Anggreni, N. P. R., Putri, P. R. J., & Laksyani, N. P. L. (2021). Aktivitas Kuersetin sebagai Antihipertensi secara in Silico. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1), 71–76. <https://doi.org/10.36733/Medicamento.V7i1.1504>.
- Vidal-Limon, A., Aguilar-Toalá, J. E., & Liceaga, A. M. (2022). Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(4), 934–943. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06110>.
- Wahyudiati, D. (2017). *Biokimia*. Leppim Mataram.
- Wahyuni, S. (2017). *Biokimia Enzim dan Karbohidrat*. Unimal Press.
- Wang, L., Yang, Q., Li, Y., Wang, S., Yang, F., & Zhao, X. (2021). How the Functional Group Substitution and Solvent Effects Affect the Antioxidant Activity of (+)-Catechin?. *Journal of Molecular Liquids*, 327(1), 114818–114825. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114818>.
- Wati, N. A., Ayubana2, S., Purwono3, J., Dharma, A. K., & Metro, W. (2023). Application Of Slow Deep Breathing to Blood Pressure in Hypertension Patients at Rsud Jend. Ahmad Yani Metro. *Jurnal Cendikia Muda*, 3(1), 144–148.
- Wong, F., Krishnan, A., Zheng, E. J., Stärk, H., Manson, A. L., Earl, A. M., Jaakkola, T., & Collins, J. J. (2022). Benchmarking Alphafold-Enabled Molecular Docking Predictions for Antibiotic Discovery. *Molecular Systems Biology*, 18(9), 1–20. <https://doi.org/10.15252/msb.202211081>.
- Wulandari, E., & Hendarmin, L. A. (2015). Bab III Biokimia dan Biologi Molekuler. In *Integrasi Biokimia dalam Modul Kedokteran* (Pp. 60–110). UIN Syarif Hidayatullah Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, 2015.
- Yao, Z., Wu, Q., Sheng, W., Zhou, X. D., Cheng, L., Tian, X., Yuan, H., Gong, L., Wang, W., Li, B., & Peng, C. (2024). Flavonoidal Alkaloids: Emerging Targets for Drug Discovery from Nature's Bounty. *Fitoterapia*, 177, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106099>.

- Yeni, Y., & Rachmania, R. A. (2022). The Prediction of Pharmacokinetic Properties of Compounds in *Hemigraphis Alternata* (Burm.F.) T. Ander Leaves using pkCSM. *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(4), 1081–1089. <https://doi.org/10.22146/Ijc.73117>.
- Yuann, J. M. P., Lee, S. Y., Yang, M. J., Huang, S. T., Cheng, C. W., & Liang, J. Y. (2021). a Study of Catechin Photostability using Photolytic Processing. *Processes*, 9(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/Pr9020293>.
- Yuda Teruna, H., Rullah, K., & Khatami, F. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Diterpen Abieten terhadap Enzim Protease Utama (M Pro) Virus Corona. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(2), 115–127. <https://www.rcsb.org/>.
- Yulanda G, Lisiswanti. R. (2017). Penatalaksanaan Hipertensi Primer. *Jurnal Majority*, 6(1), 25-33.
- Yunita Hess, A., Zhahira Ramadhani, S., Nurfadila Andhryanti, R., Zhafirah, N., Oktavian Muljono, F., Muhammad Fardhan, F., & Novitasari, D. (2024). Indonesian Journal of Chemical Science in Silico Study of Bioactive Compounds in Guava Leaves (*Psidium Guajava* L.) Toward Angiotensin Converting Enzyme (ACE) as Target for Hypertension. *J. Chem. Sci*, 13(3), 208–219. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Zhuang, X. D., Liao, L. Z., Dong, X. B., Hu, X., Guo, Y., Du, Z. M., Liao, X. X., & Wang, L. C. (2016). Design, Synthesis, and Antihypertensive Activity of Curcumin-Inspired Compounds Via ACE Inhibition and Vasodilation, Along with a Bioavailability Study for Possible Benefit in Cardiovascular Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 129–139. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S96315>.
- Zubair, M. S., Maulana, S., & Mukaddas, A. (2020). Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa dari Genus *Nigella* terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease Hiv-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (E-Journal)*, 6(1), 132–140. <https://doi.org/10.22487/J24428744.2020.V6.I1.14982>.