

**UJI IN SILICO POTENSI 6-SHOGAOL DAN TURUNANNYA SEBAGAI
AGEN ANTIHIPERTENSI TERHADAP RESEPTOR ANGIOTENSIN II
TIPE-1 (AT1R)**

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



Oleh :

Ananda Charisma Devi

19106030034

**STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UIN SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2026**



**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-1256/Un.02/DST/PP.00.9/06/2026

Tugas Akhir dengan judul : Uji In Silico Potensi 6-Shogaol dan Turunannya Sebagai Agen Antihipertensi Terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R)

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : ANANDA CHARISMA DEVI
Nomor Induk Mahasiswa : 19106030034
Telah diujikan pada : Jumat, 22 Mei 2026
Nilai ujian Tugas Akhir : A

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

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang

**Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED**

Valid ID: 6a268d1296ad0



Penguji I

**Dr. rer. medic. Esti Wahyu Widowati,
M.Si., M.Biotech
SIGNED**

Valid ID: 6a26529c0b4d8



Penguji II

**Salma Nadiyah, M.BIOMED
SIGNED**

Valid ID: 6a26666e48a36



**Yogyakarta, 22 Mei 2026
UIN SUNAN KALIJAGA
Dekan Fakultas Sains dan teknologi**

**Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED**

Valid ID: 6a278e5b4d98d

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Ananda Charisma Devi

NIM : 19106030034

Jurusan : Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi yang berjudul **“Uji In Silico Potensi 6-Shogaol dan Turunannya Sebagai Agen Antihipertensi Terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R)”** 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 dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 26 Mei 2026



Ananda Charisma Devi
19106030034

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal :
Lamp :

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Sunan Kalijaga
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 : Ananda Charisma Devi
NIM : 19106030034
Judul Skripsi : Uji In Silico Potensi 6-Shogaol dan Turunannya Sebagai Agen Antihipertensi Terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R).

Sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi 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.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 26 Mei 2026
Dosen Pembimbing



Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
NIP: 19900330 201903 1 008

UJI IN SILICO POTENSI 6-SHOGAOL DAN TURUNANNYA SEBAGAI AGEN ANTIHIPERTENSI TERHADAP RESEPTOR ANGIOTENSIN II TIPE-1 (AT1R)

INTISARI

Ananda Charisma Devi
19106030034

Hipertensi merupakan kondisi peningkatan tekanan darah arteri secara persisten yang menjadi salah satu penyebab utama kematian dini dengan prevalensi yang terus meningkat secara global. Angiotensin Receptor Blockers (ARB) merupakan golongan obat antihipertensi yang bekerja dengan menghambat aktivasi Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R), namun penggunaannya masih dapat menimbulkan efek samping pada sebagian pasien. Senyawa alami seperti 6-shogaol memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat antihipertensi melalui pendekatan *in silico*. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi 6-shogaol dan turunannya sebagai inhibitor AT1R berdasarkan analisis molecular docking, sifat fisikokimia, dan profil farmakokinetik ADMET. Metode penelitian meliputi molecular docking menggunakan AutoDock Vina untuk menentukan nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan interaksi residu asam amino, serta prediksi sifat fisikokimia dan ADMET menggunakan SwissADME, pkCSM, dan Protox-III.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) negatif terhadap AT1R. Senyawa 5k, 5j, dan 4d menunjukkan nilai ΔG yang lebih rendah dibandingkan beberapa obat golongan ARB, yaitu Olmesartan, Valsartan, dan Eprosartan, serta mampu membentuk interaksi ikatan hidrogen dan elektrostatik dengan residu kunci AT1R meliputi Arg167, Tyr35, dan Trp84. Sementara itu, senyawa lain menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih lemah meskipun sebagian masih mampu berinteraksi dengan residu kunci AT1R. Berdasarkan evaluasi sifat fisikokimia dan profil ADMET, senyawa 5k dan 5j memenuhi parameter Lipinski dan Veber serta menunjukkan profil farmakokinetik yang mendukung pengembangan sebagai kandidat obat oral. Sebaliknya, senyawa 4d memiliki keterbatasan pada parameter sifat fisikokimia dan absorpsi, sedangkan senyawa lainnya masih memerlukan optimasi struktur lebih lanjut. Dengan demikian, senyawa 5k dan 5j berpotensi dikembangkan sebagai kandidat agen antihipertensi berbasis inhibitor AT1R.

Kata kunci: 6-shogaol, AT1R, antihipertensi, molecular docking, ADMET

IN SILICO EVALUATION OF THE POTENTIAL OF 6-SHOGAOL AND ITS DERIVATIVES AS ANTIHYPERTENSION AGENTS TARGETING ANGIOTENSIN II TYPE-1 RECEPTOR (AT1R)

ABSTRACT

Ananda Charisma Devi
19106030034

Hypertension is a condition characterized by persistently elevated arterial blood pressure and remains one of the leading causes of premature death, with a continuously increasing global prevalence. Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) are a class of antihypertensive drugs that inhibit the activation of Angiotensin II Type-1 Receptor (AT1R); however, their use may still cause side effects in certain patients. Natural compounds such as 6-shogaol have the potential to be developed as antihypertensive candidates through an in silico approach. This study aimed to evaluate the potential of 6-shogaol and its derivatives as AT1R inhibitors based on molecular docking analysis, physicochemical properties, and ADMET pharmacokinetic profiles. The research methods included molecular docking using AutoDock Vina to determine binding free energy (ΔG) values and amino acid residue interactions, as well as physicochemical and ADMET predictions using SwissADME, pkCSM, and Protox-III.

The results showed that all tested compounds exhibited negative binding free energy (ΔG) values against AT1R. Compounds 5k, 5j, and 4d demonstrated lower ΔG values than several ARB drugs, namely Olmesartan, Valsartan, and Eprosartan, and were able to form hydrogen bond and electrostatic interactions with key AT1R residues, including Arg167, Tyr35, and Trp84. Meanwhile, other compounds showed weaker binding affinities, although some were still capable of interacting with key AT1R residues. Based on physicochemical and ADMET evaluations, compounds 5k and 5j fulfilled Lipinski and Veber parameters and exhibited favorable pharmacokinetic profiles supporting their development as oral drug candidates. In contrast, compound 4d showed limitations in physicochemical and absorption parameters, while the remaining compounds still require further structural optimization. Therefore, compounds 5k and 5j have the potential to be developed as antihypertensive agents targeting AT1R inhibition.

Keywords: 6-shogaol, AT1R, antihypertensive, molecular docking, ADMET

HALAMAN MOTTO

“It does not matter how slowly you go as long as you do not stop.”
(Confucius)

“*Fa inna ma ‘al ‘usri yusrā, inna ma ‘al ‘usri yusrā.*”
“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya
bersama kesulitan ada kemudahan.”
(QS. Al-Insyirah: 5–6)



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan mengucap rasa syukur kepada Allah SWT Penulis mendedikasikan
Skripsi Ini untuk Almamater Program Studi Kimia Fakultas Sains dan
Teknologi UIN Sunan Kalijaga dan Kedua Orang Tua tercinta.



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Uji In Silico Potensi 6-Shogaol dan Turunannya Sebagai Agen Antihipertensi Terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R)*” dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Kimia di Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga. Penulis menyadari bahwa tanpa pertolongan-Nya, proses penyusunan skripsi ini tidak akan dapat berjalan dengan lancar.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga.
3. Bapak Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc., selaku dosen Pembimbing Skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan arahan, bimbingan, serta masukan yang sangat berharga selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr.rer.medic. Esti Wahyu Widowati, M.Si., M. Biotech., selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis.
5. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Program Studi Kimia serta para staff Fakultas Sains dan Teknologi yang telah memberikan ilmu, pengalaman, motivasi, serta bantuan yang bermanfaat selama masa studi.
6. Kedua orang tua tercinta yaitu Ibu Marsiana dan Bapak Heru Prasongko yang senantiasa memberikan doa, dukungan, kasih sayang, serta motivasi yang tiada henti kepada penulis.
7. Keluarga dan teman-teman yang telah memberikan semangat, motivasi, bantuan, serta kebersamaan selama proses penyusunan skripsi ini.

8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Demi kesempurnaan skripsi ini, kritik dan saran sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan secara umum dan kimia secara khusus.

Yogyakarta, 26 Mei 2026

Ananda Charisma Devi
19106030034



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR.....	iv
INTISARI	v
HALAMAN MOTTO	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah	4
C. Rumusan Masalah	4
D. Tujuan Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	6
A. Tinjauan Pustaka	6
B. Landasan Teori.....	11
1. Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R).....	11
2. 6-Shogaol	12
3. Molecular Docking AutoDock Vina	12
4. Profil Fisikokimia dan Farmakokinetik ADMET	13
C. Hipotesis	15
BAB III METODE PENELITIAN	16
A. Waktu dan Tempat Penelitian	16
B. Alat-Alat Penelitian	16
C. Bahan-Bahan Penelitian.....	16
D. Cara Kerja	19
1. Preparasi Protein	19
2. Preparasi Ligan	20
3. Identifikasi Sisi Aktif Makromolekul	20
4. Proses Molecular Docking dengan AutoDock Vina	21
5. Validasi Docking	21
6. Visualisasi Hasil Dcoking.....	21
7. Profil Fisikokimia dan Farmakokinetik ADMET	22

8. Analisis Hasil	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
BAB V KESIMPULAN.....	49
A. Kesimpulan	49
B. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	51



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Senyawa 6-shogaol dan turunannya dari jurnal Zhu dkk. (2016).....	8
Tabel 2.2 Senyawa turunan 6-shogaol dari jurnal Phaosiri dkk. (2022).....	9
Tabel 3.1 Visualisasi <i>native ligand</i> , senyawa uji, dan obat golongan ARB.....	17
Tabel 3.2 SMILES ligan.....	22
Tabel 3.3 Parameter fisikokimia berdasarkan aturan Lipinski dan Veber.....	23
Tabel 3.4 Parameter farmakokinetik ADME.....	23
Tabel 3.5 Parameter toksisitas (T).....	24
Tabel 4.1 Hasil <i>molecular docking</i> dan interaksi ikatan antara ligan dan AT1R....	26
Tabel 4.2 Hasil profil fisikokimia senyawa ligan.....	38
Tabel 4.3 Hasil profil farmakokinetik ADME.....	41
Tabel 4.4 Profil toksisitas (T) senyawa uji.....	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur pensinyalan Angiotensin II melalui AT1R dan kerja ARB (Butcher dkk., 2025).....	6
Gambar 4.1 Hasil <i>re-docking native ligand</i>	25
Gambar 4.2 Visualisasi hasil docking 6-shogaol, 18, 25, 26, dan 27.....	32
Gambar 4.3 Visualisasi hasil docking 4c, 4d, 5j, dan 5k.....	33



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi merupakan kondisi peningkatan tekanan darah arteri secara persisten dimana tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah diastolik >90 mmHg (Mills dkk., 2020). Kondisi ini dapat menyebabkan penyakit kronis seperti kardiovaskular dan stroke sehingga menjadi tantangan kesehatan masyarakat di Indonesia karena prevalensinya yang tinggi. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi hipertensi pada penduduk berusia 18 tahun ke atas mencapai 34,11%, dimana sekitar 3 dari 10 penduduk dewasa mengalami kondisi ini. Saat ini, tatalaksana hipertensi dilakukan melalui terapi farmakologis salah satunya menggunakan obat golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB).

Obat ARB bekerja dengan menghambat Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R) yang merupakan reseptor g-protein (GPCR) bagian dari sistem regulasi hormon Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS). Aktivasi AT1R oleh hormon Angiotensin II memicu jalur pensinyalan yang menyebabkan vasokonstriksi, sekresi aldosteron, retensi natrium dan air, serta proses lain yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah, sehingga menghambat AT1R merupakan target penting dalam terapi hipertensi (de Gasapro, 2000). Meskipun terbukti efektif menurunkan tekanan darah, penggunaan obat ARB dilaporkan masih menimbulkan variasi efek samping bagi beberapa penderita seperti sakit kepala, pusing, mual, myalgia, serta kelelahan (Wetmore dkk., 2021; Insani dkk., 2023). Oleh karena itu,

eksplorasi kandidat inhibitor baru terhadap AT1R masih diperlukan untuk memperoleh senyawa yang berpotensi dikembangkan sebagai agen antihipertensi.

Pengembangan ligan alternatif berbasis bahan alam menjadi perhatian penting dalam eksplorasi kandidat obat karena berpotensi menghasilkan senyawa dengan selektivitas target yang baik dan profil keamanan yang lebih menguntungkan (Atanasov dkk., 2021). Penelitian oleh Liu dkk. (2020) menunjukkan bahwa 6-gingerol yang merupakan salah satu senyawa aktif Jahe (*Zingiber officinale*) memiliki selektivitas dalam menghambat AT1R tanpa menghambat GPCR lain yang diuji. Meskipun penghambatannya tergolong lemah, selektivitas senyawa tersebut menjadi peluang untuk mengkaji lebih lanjut modifikasi struktur demi meningkatkan aktivitas penghambatannya. Senyawa 6-shogaol hasil dehidrasi 6-gingerol menjadi pilihan tepat untuk dikaji karena memiliki kemiripan struktur yang masih mempertahankan cincin aromatik fenolik dan rantai alkil hidrofobik. Kemiripan struktur tersebut diharapkan dapat memberikan kemungkinan adanya pola interaksi yang serupa terhadap AT1R.

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa modifikasi struktur turunan dari 6-shogaol memiliki aktivitas biologis yang lebih baik dibandingkan senyawa induknya dengan masih mempertahankan struktur utamanya. Penelitian oleh Zhu dkk. (2016) menghasilkan senyawa turunan yang memiliki aktivitas antioksidan melalui peningkatan gen Nrf2 dan penelitian Phaosiri dkk. (2022) menghasilkan turunan yang memiliki aktivitas antiproliferatif melalui penghambatan terhadap enzim *Histone Deacetylase* (HDAC). Stress oksidatif dan proliferasi sel yang dimediasi enzim HDAC diketahui juga berkontribusi dalam patofisiologi hipertensi

(Schulz dkk., 2020; Phaosiri dkk., 2022), sehingga senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiproliferasi tersebut memiliki potensi untuk menekan kenaikan hipertensi. Namun, belum ada studi yang mengkaji aktivitas 6-shogaol dan turunan tersebut terhadap AT1R sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui potensi senyawa tersebut sebagai kandidat agen antihipertensi.

Uji *in silico* merupakan pendekatan yang tepat untuk *screening* kandidat obat dengan menggunakan metode *Molecular Docking* dimana dapat memprediksi orientasi dan afinitas pengikatan antara senyawa ligan dan reseptor (Osakwe, 2016). AutoDock Vina merupakan salah satu *software* yang sering dipakai karena memiliki keunggulan kecepatan komputasi dan akurasi prediksi. (Eberhardt dkk., 2021). Selain itu, penilaian kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat perlu profil sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa yang dapat memprediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADME/Toks) (Abdullah dkk., 2022).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini berfokus pada evaluasi 6-shogaol dan 8 turunannya dari penelitian Zhu dkk. (2016) dan Phaosiri dkk. (2022) sebagai inhibitor Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R) melalui pendekatan *molecular docking software* AutoDock Vina. Analisis berfokus pada hasil nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan interaksi ikatan antara ligan dan AT1R, serta profil sifat fisikokimia dan farmakokinetik (ADMET) senyawa tersebut. Studi ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa tersebut sebagai agen antihipertensi dengan membandingkan aktivitasnya dengan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB).

B. Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini ialah:

1. Molecular docking 6-shogaol, 8 senyawa turunannya, serta obat *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R) dengan kode PDB 4YAY yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB).
2. Profil fisikokimia dan farmakokinetik ADMET 6-shogaol dan 8 senyawa turunannya.
3. Analisis terbatas pada nilai energi bebas ikatan (ΔG), interaksi ikatan, serta evaluasi sifat fisikokimia dan farmakokinetik 6-shogaol dan 8 senyawa turunannya.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana perbandingan hasil nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan interaksi ikatan terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R) dari 6-shogaol dan turunannya dengan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB)?
2. Senyawa manakah yang paling berpotensi sebagai kandidat antihipertensi berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG), interaksi ikatan, sifat fisikokimia, dan farmakokinetik ADMET?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis dan membandingkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) serta interaksi ikatan dari 6-shogaol dan senyawa turunannya dengan obat *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R).
2. Mengidentifikasi senyawa turunan 6-shogaol yang paling berpotensi sebagai kandidat antihipertensi berdasarkan hasil nilai energi bebas ikatan (ΔG), interaksi ikatan, serta profil sifat fisikokimia dan farmakokinetik ADMET.

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai bagaimana perbandingan kekuatan ikatan dan interaksi antara senyawa 6-shogaol beserta turunannya dengan obat *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R). Selain itu, penelitian ini juga dapat membantu mengidentifikasi senyawa turunan 6-shogaol yang memiliki potensi sebagai kandidat agen antihipertensi berdasarkan evaluasi hasil molecular docking serta profil sifat fisikokimia dan farmakokinetik ADMET. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar awal dalam pengembangan senyawa berbasis bahan alam sebagai alternatif obat antihipertensi, sekaligus memberikan referensi tambahan dalam penelitian *in silico* di bidang penemuan obat yang lebih efektif dan aman.

BAB V KESIMPULAN

A. Kesimpulan

1. Senyawa 5k 5j, dan 4d menunjukkan nilai ΔG yang lebih rendah dibandingkan beberapa obat golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) serta membentuk ikatan hidrogen dan elektrostatik dengan residu kunci AT1R. Senyawa 4c, 18, 26, dan 27 memiliki nilai ΔG yang lebih tinggi dibandingkan ARB namun masih memiliki aktivitas penghambatan lebih baik dari 6-shogaol. Sedangkan senyawa 25 yang kehilangan gugus α - β tak jenuh tidak dapat meningkatkan nilai ΔG dari senyawa induknya.
2. Senyawa 5k dan 5j diprediksi sebagai kandidat antihipertensi paling potensial. Kedua senyawa tersebut menunjukkan nilai ΔG yang kompetitif dengan obat golongan ARB dan mampu membentuk interaksi dengan residu kunci AT1R meliputi Arg167, Tyr35, dan Trp84 serta memenuhi parameter ADMET.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa 5k dan 5j disarankan untuk diuji lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* guna mengkonfirmasi aktivitas penghambatan terhadap Reseptor Angiotensin II Tipe-1 (AT1R) serta potensi efek antihipertensinya. Selain itu, studi simulasi dinamika molekuler perlu dilakukan untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan–reseptor dan pola interaksi residu kunci dalam kondisi yang lebih mendekati lingkungan biologis. Senyawa 4d juga berpotensi untuk diteliti lebih lanjut melalui optimasi sifat fisikokimia dan farmakokinetik guna meningkatkan potensi pengembangannya sebagai kandidat

antihipertensi. Sementara itu, senyawa 4c, 18, 25, 26, dan 27 memerlukan optimasi struktur dengan menambahkan gugus hidrofobik atau gugus yang mampu membentuk interaksi elektrostatik dengan residu kunci AT1R untuk meningkatkan afinitas pengikatan dan profil farmakokinetiknya.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragransa*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81.
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural Products In Drug Discovery: Advances and Opportunities. *Nature reviews Drug discovery*, 20(3), 200-216
- Baker, W. L., & White, W. B. (2011). Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin II Receptor Antagonist For Treatment of Hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(12), 1506-1515.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A Webserver For The Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic acids research*, 46(W1), W257-W263.
- Butcher, D. R., Parris, C. N., Crichton, S. J., Dempsey, F. C., & Al-Ali, H. N. (2026). Unlocking the potential of targeting the angiotensin II type 1 receptor in cancer. *Oncogene*, 45(4), 479-490.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- De Gasparo, M. (2002). AT (1) and AT (2) Angiotensin II Receptors: Key Features. *Drugs*, 62, 1-10.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2. 0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of chemical information and modeling*, 61(8), 3891-3898.
- Insani, W. N., Whittlesea, C., Ju, C., Man, K. K., Adesuyan, M., Chapman, S., & Wei, L. (2023). Impact of ACEIs and ARBs-related Adverse Drug Reaction on Patients' Clinical Outcomes. *morbidity and mortality*, 10, 12.
- Jiang, X. (2025). Biological Mechanisms, Pharmacological and Pathological Activities, and Quality Optimization of Gingerols and Shogaols. *Journal of Functional Foods*, 127, 106773.
- Karnik, S. S., Unal, H., Kemp, J. R., Tirupula, K. C., Eguchi, S., Vanderheyden, P. M., & Thomas, W. G. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacological reviews*, 67(4), 754-819.

- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Liu, Q., Liu, J., Guo, H., Sun, S., Wang, S., Zhang, Y., ... & Qiao, Y. (2013). [6]-Gingerol: A Novel AT1 Antagonist for The Treatment of Cardiovascular Disease. *Planta medica*, 79(05), 322-326.
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The Global Epidemiology of Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16, 223-237. doi:<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Osakwe, O., & Rizvi, S. A. A. (2016). The Significance of Discovery Screening and Structure Optimization Studies. *Social aspects of drug discovery, development and commercialization*, 109-128.
- Peng, S., Yao, J., Liu, Y., Duan, D., Zhang, X., & Fang, J. (2015). Activation of Nrf2 Target Enzymes Conferring Protection Against Oxidative Atrress in PC12 Cells by Ginger Principal Constituent 6-shogaol. *Food & function*, 6(8), 2813-2823.
- Phaosiri, C., Yenjai, C., Senawong, T., Senawong, G., Saenglee, S., Somsakeesit, L. O., & Kumboonma, P. (2022). Histone Deacetylase Inhibitory Activity and Antiproliferative Potential of Aew [6]-Shogaol Derivatives. *Molecules*, 27(10), 3332.
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Schulz, E., Gori, T., & Münzel, T. (2011). Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction In Hypertension. *Hypertension Research*, 34(6), 665-673.
- Thalib, A., & Damayanti, I. P. (2025). In Silico Analysis of Ocimum Basilicum Flavonoids as Natural Antihypertensive Agent on Angiotensin II Type-1 Receptor (AT1R). *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 14(1), 275-282.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving The Speed and Accuracy of Docking With A New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.

- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence The Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.
- Wetmore, J. B., Yan H., Horne, L., Peng, Y., Gilbertson, D. T. (2021). Risk of Hyperkalemia From Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Factors Associated with Treatment Discontinuities in A Realworld Population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36, 826-839.
- Wingler, L. M., McMahon, C., Staus, D. P., Lefkowitz, R. J., & Kruse, A. C. (2019). Distinctive Activation Mechanism for Angiotensin Receptor Revealed by A Synthetic Nanobody. *Cell*, 176(3), 479-490.
- Zhang, H., Unal, H., Gati, C., Han, G. W., Liu, W., Zatsepin, N. A., ... & Cherezov, V. (2015). Structure of The Angiotensin Receptor Revealed by Serial Femtosecond Crystallography. *Cell*, 161(4), 833-844.
- Zhu, Y., Wang, P., Zhao, Y., Yang, C., Clark, A., Leung, T., ... & Sang, S. (2016). Synthesis, Evaluation, and Metabolism of Novel [6]-Shogaol Derivatives As Potent Nrf2 Activators. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 243-254.