

Antihypertensive Potential of Compounds Targeting Angiotensin-Converting Enzyme and L-Type Calcium Channels in Humans: A Molecular Docking Study

Reza Alrayan^{1*}, Ismanurrahman Hadi², Rizka Islamia Bashori¹, Andrian Hoerul Anwar³, Khairun Nisa⁴, Cut Fatia Ulfa⁵, Friska Aprianti⁶, Yusnita⁷

¹Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia.

²Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Ahmad Dahlan, Cirebon, Indonesia.

³Fakultas Farmasi, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia.

⁴Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan dan Teknologi Nurdin Abdurrahman, Aceh, Indonesia.

⁵Fakultas Farmasi, Stikes Muhammadiyah Lhokseumawe, Aceh, Indonesia.

⁶Fakultas Farmasi, Politeknik Kesehatan Yapkesbi, Sukabumi, Indonesia.

⁷Fakultas farmasi, STIKes Jabal Ghafur, Aceh, Indonesia.

*Corresponding Author Email: reza.alrayan@iik.ac.id

Received: 25-9-2026

Revised: 20-10-2026

Accepted: 21-10-2026

Abstract

Hypertension is one of the major cardiovascular diseases, significantly contributing to global morbidity and mortality. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and modulation of L-type calcium channels (Cav1.3) are two critical targets in antihypertensive therapy. This study aimed to explore the antihypertensive potential of bioactive compounds from *Orthosiphon stamineus* using an *in silico* approach, employing molecular docking against ACE (PDB ID: 7Q26) and Cav1.3 (PDB ID: 8E59), and evaluating their pharmacokinetic and toxicity profiles. Molecular docking was performed using AutoDock Vina within the PyRx software, with ligand-protein interactions analyzed using Biovia Discovery Studio Visualizer. ADMET properties were predicted using pkCSM. The results indicated that most compounds, particularly flavonoids such as sinensetin, eupatorin, and 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone, met drug-likeness criteria, exhibited high intestinal absorption, and demonstrated favorable safety profiles. Docking analysis revealed stable hydrogen bonds and hydrophobic interactions with key residues in both protein targets. Overall, these findings suggest that bioactive compounds from *Orthosiphon stamineus* have potential as antihypertensive candidates through ACE inhibition and Cav1.3 modulation. However, further *in vitro* and *in vivo* studies are required to confirm their efficacy and safety.

Keywords: Hypertension; *Orthosiphon stamineus*; ACE inhibitor; Cav1.3; Molecular docking; *In silico*

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular utama yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas global. Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) dan modulasi kanal kalsium tipe-L (Cav1.3) menjadi dua target penting dalam terapi antihipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi antihipertensi senyawa aktif *Orthosiphon stamineus* melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode molecular docking terhadap ACE (PDB ID: 7Q26) dan Cav1.3 (PDB ID: 8E59), serta mengevaluasi profil farmakokinetik dan toksisitasnya. Molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina pada perangkat lunak PyRx, dengan analisis interaksi ligan-protein menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer. Prediksi sifat ADMET dilakukan menggunakan pkCSM. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa, terutama flavonoid seperti sinensetin, eupatorin, dan 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone, memenuhi kriteria *drug-likeness* dan memiliki absorpsi intestinal tinggi serta profil keamanan yang baik. Analisis docking memperlihatkan adanya interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik yang stabil dengan residu penting pada kedua target protein. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa senyawa aktif *Orthosiphon stamineus* memiliki potensi sebagai kandidat antihipertensi melalui mekanisme penghambatan ACE dan modulasi Cav1.3. Namun,

diperlukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: Hipertensi; *Orthosiphon stamineus*; ACE inhibitor; Cav1.3; Molecular docking; *In silico*

1. Pendahuluan

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang paling umum di dunia dan menjadi faktor risiko utama untuk penyakit jantung koroner, stroke, dan gagal ginjal [1]. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, prevalensi hipertensi terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup, pola makan, dan faktor genetik [2]. Oleh karena itu, pengembangan terapi antihipertensi yang efektif dan aman menjadi kebutuhan penting dalam praktik klinis modern [3].

Salah satu strategi utama dalam pengelolaan hipertensi adalah penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) [4]. ACE berperan dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu peptida vasokonstriktor yang meningkatkan tekanan darah. Penghambatan ACE telah terbukti menurunkan tekanan darah secara signifikan dan melindungi organ target dari kerusakan akibat hipertensi [5].

Selain itu, Human L-type Voltage-Gated Calcium Channels (Cav1.3) juga berperan penting dalam regulasi kontraksi otot polos pembuluh darah dan eksitabilitas sel jantung [6]. Saluran ini memediasi masuknya ion kalsium ke dalam sel, yang memicu kontraksi otot dan peningkatan tekanan darah [7]. Oleh karena itu, modulasi Cav1.3 dapat menjadi strategi tambahan dalam menurunkan hipertensi, baik secara monoterapi maupun kombinasi dengan penghambat ACE.

Dalam era modern, pendekatan *in silico*, khususnya molecular docking, telah menjadi alat yang efektif untuk mengeksplorasi interaksi antara senyawa bioaktif dan target protein [8]. Metode ini memungkinkan prediksi afinitas dan mode ikatan molekul terhadap target spesifik, sehingga mempercepat identifikasi calon senyawa antihipertensi tanpa memerlukan uji laboratorium awal yang memakan waktu dan biaya [9].

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi antihipertensi senyawa tertentu terhadap target ACE dan Cav1.3 menggunakan pendekatan molecular docking. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai mekanisme molekuler senyawa antihipertensi dan membuka peluang pengembangan terapi yang lebih efektif.

2. Metode

Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan *in silico*, yang memungkinkan prediksi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dan protein target secara komputasional. Fokus penelitian adalah mengevaluasi potensi antihipertensi senyawa tertentu terhadap dua protein kunci yang berperan dalam regulasi tekanan darah: Angiotensin-Converting Enzyme (ACE, PDB ID: 7Q26) dan Human L-type Voltage-Gated Calcium Channel Cav1.3 (PDB ID: 8E59).

Proses penelitian dilakukan melalui molecular docking, sebuah metode komputasional yang digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan ligand terhadap protein target serta jenis interaksi yang terjadi, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik [10], [11]. Hasil analisis docking akan memberikan gambaran mengenai potensi senyawa dalam menghambat aktivitas protein target, yang merupakan mekanisme penting dalam pengendalian hipertensi.

Selain itu, penelitian ini juga mencakup prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa menggunakan model komputasional untuk memastikan bahwa senyawa kandidat memiliki profil yang aman dan efektif secara farmakologis [12].

Alat dan Perangkat

Perangkat Lunak:

PyRx dengan AutoDock Vina: digunakan untuk melakukan proses molecular docking, termasuk persiapan ligan dan protein serta perhitungan afinitas pengikatan [10], [12]. Biovia Discovery Studio Visualizer (DSV): digunakan untuk memvisualisasikan struktur protein-ligan dan menganalisis interaksi molekuler secara mendetail [10]. CB-Dock2: digunakan untuk memprediksi situs pengikatan (binding site) pada protein target, sehingga proses docking lebih akurat. pkCSM: digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik (ADMET) dan potensi toksisitas senyawa secara *in silico* [13].

Perangkat Keras:

Penelitian ini dijalankan pada komputer dengan spesifikasi minimal sebagai berikut: Prosesor: Intel Core i9, RAM: 8 GB, Penyimpanan: 500 GB HDD/SSD

Bahan Penelitian

Protein Target:

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) – PDB ID: 7Q26. Protein ini berperan penting dalam konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang meningkatkan tekanan darah [5].

Human L-type Voltage-Gated Calcium Channel Cav1.3 – PDB ID: 8E59. Protein ini mengatur aliran kalsium ke dalam sel otot jantung dan pembuluh darah, yang memengaruhi kontraksi otot dan tekanan darah [6].

Ligand:

Senyawa bioaktif yang diuji diperoleh dari basis data PubChem atau literatur ilmiah terkait. Ligan disiapkan dalam format tiga dimensi (.sdf) dan dikonversi menjadi format .pdbqt agar kompatibel dengan perangkat lunak docking [14]. Setiap senyawa dianalisis untuk mengidentifikasi interaksi dengan situs aktif protein dan untuk mengevaluasi potensi antihipertensi berdasarkan afinitas pengikatan dan sifat farmakologis yang diprediksi [15].

Metode

Persiapan Protein dan Ligand

Struktur tiga dimensi protein target diperoleh dari Protein Data Bank (PDB), yaitu ACE (PDB ID: 7Q26) dan Cav1.3 (PDB ID: 8E59). Protein yang diperoleh dari basis data kemudian disiapkan menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer (DSV). Proses persiapan meliputi penghapusan molekul air, ion, dan ligand asli yang mungkin ada pada struktur kristal protein, serta penambahan hidrogen polar untuk menstabilkan interaksi potensial dengan ligand.

Senyawa ligand yang akan diuji diperoleh dari basis data PubChem atau literatur terkait dalam format .sdf. Ligand dikonversi ke format .pdbqt menggunakan PyRx dan dilakukan optimasi energi geometri untuk memastikan konformasi ligand berada dalam keadaan paling stabil sebelum dilakukan docking [16].

Prediksi Situs Pengikatan (Binding Site)

Sebelum proses docking, dilakukan prediksi lokasi pengikatan pada protein menggunakan CB-Dock2, yang membantu menentukan koordinat pusat (center) dan ukuran kotak grid (grid box) untuk simulasi docking. Penentuan grid box sangat penting agar docking difokuskan pada area aktif protein yang relevan secara biologis [17].

Koordinat grid box yang digunakan adalah:

ACE (7Q26): pusat $x = -49.7698$, $y = 22.7348$, $z = -17.1939$; ukuran grid = $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}^3$ dan Cav1.3 (8E59): pusat $x = 151.6168$, $y = 167.3637$, $z = 149.3306$; ukuran grid = $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}^3$

Molecular Docking

Proses docking dilakukan menggunakan PyRx dengan AutoDock Vina, yang memungkinkan evaluasi afinitas pengikatan antara ligand dan protein target. Setiap ligand diuji untuk menghasilkan skor binding affinity (kcal/mol) serta pose terbaik, yaitu konformasi ligand yang paling stabil saat berinteraksi dengan situs aktif protein. Pose terbaik ini menjadi dasar analisis interaksi lebih lanjut.

Analisis Interaksi Ligand-Protein

Pose hasil docking dianalisis secara visual dan kuantitatif menggunakan Biovia DSV, untuk mempelajari jenis interaksi yang terjadi antara ligand dan residu protein. Analisis ini mencakup: Ikatan hydrogen dimana interaksi polar yang berperan penting dalam stabilisasi kompleks ligand-protein dan Interaksi hidrofobik yang menunjukkan interaksi non-polar dalam mendukung afinitas pengikatan

Prediksi ADMET

Selain docking, setiap ligand dianalisis menggunakan pkCSM untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas. Analisis ini meliputi: Bioavailabilitas oral, untuk

menilai sejauh mana senyawa dapat diserap dalam tubuh, Toksisitas, termasuk potensi hepatotoksik dan mutagenic dan Interaksi metabolik dengan enzim CYP450, yang penting untuk memperkirakan kemungkinan metabolisme atau inhibisi enzim pengubah obat. Hasil ADMET ini membantu menentukan apakah senyawa kandidat memiliki profil yang aman dan efektif sebagai calon obat antihipertensi.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Hasil prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa aktif *Orthosiphon stamineus* menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi kriteria drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski. Flavonoid seperti sinensetin, eupatorin, dan 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone memiliki berat molekul <400 Da, nilai LogP moderat (2,9–3,5), serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam batas yang dapat diterima.

Prediksi absorpsi intestinal menunjukkan bahwa eupatorin, sinensetin, ursolic acid, serta kelompok orthosiphol memiliki tingkat absorpsi sangat tinggi ($\geq 96\%$), sedangkan rosmarinic acid menunjukkan absorpsi rendah (32,5%). Uji permeabilitas Caco-2 mengindikasikan bahwa sebagian besar senyawa berada pada kategori sedang hingga tinggi.

Analisis keamanan memperlihatkan bahwa seluruh senyawa tidak bersifat mutagenik (uji AMES negatif), tidak menghambat kanal hERG, serta tidak mampu menembus sawar darah otak (BBB). Selain itu, tidak ditemukan potensi hepatotoksitas pada seluruh senyawa yang diuji.

Tabel 1. Parameter Lipinsky dan sifat farmakokinetik senyawa aktif, *Orthosiphon Stamineus*

Senyawa	CID	BM (Da)	LogP	HBD	HBA	S. Area	Abs. intestinal (%)	Caco-2	P-gp	BBB	AMES	hERG
Rosmarinic acid	5281792	360.32	1.76	5	7	147.40	32.5	Low	Subs	No	No	No
Caffeic acid	689043	180.16	1.2	3	3	155.53	69.4	Mid	No	No	No	No
Sinensetin	145659	372.37	3.5	0	7	142.16	98.6	High	Inh	No	No	No
Eupatorin	97214	344.32	2.9	2	7	201.35	99.5	High	Subs	No	No	No
3'-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone	7020615	358.35	3.2	1	7	74.381	96.2	High	Inh	No	No	No
Ursolic acid	64945	456.71	7.09	2	2	285.12	100	High	No	No	No	No
Orthosiphol A	15385858	676.76	4.24	2	11	285.12	100	Mid	Subs	No	No	No
Orthosiphol B	15385859	676.76	4.24	2	11	285.12	100	Mid	Subs	No	No	No
Orthosiphol O	10032464	676.76	4.24	2	11	148.84	100	Mid	Subs	No	No	No

Hasil analisis CB-Dock2 menunjukkan bahwa reseptor ACE (PDB ID: 7Q26) memiliki volume rongga ikatan sebesar 6870 Å³, sedangkan Cav1.3 (PDB ID: 8E59) memiliki volume

rongga yang lebih kecil, yaitu 2095 Å³. Perbedaan ini menunjukkan bahwa ACE memiliki ruang pengikatan yang lebih luas dan fleksibel terhadap berbagai ligan.

Koordinat pusat dan ukuran grid box yang diperoleh selanjutnya digunakan sebagai dasar simulasi molecular docking untuk memastikan ligan berinteraksi pada situs aktif yang relevan secara biologis.

Tabel 2. Lokasi target pelekatan Ligand-Reseptor

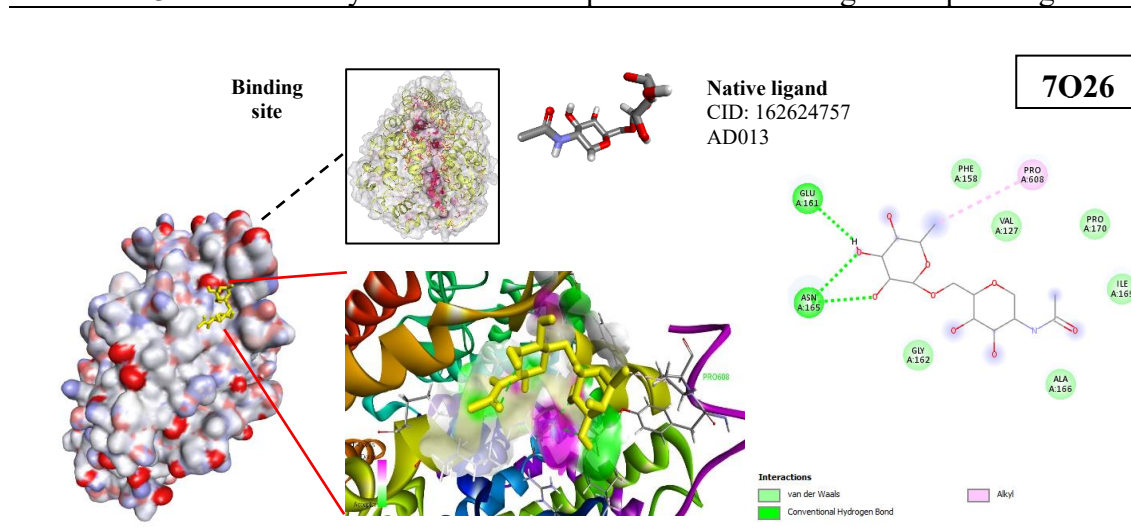
Receptor	Cavity volume (Å ³)	Center (x, y, z)	Cavity size (x, y, z)
7Q26	6870	-47, 66, -25	30, 20, 25
8E59	2095	139, 144, 102	19, 18, 28

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa senyawa aktif *Orthosiphon stamineus* mampu berikatan dengan residu penting pada kedua target protein. Pada reseptor ACE (7Q26), rosmarinic acid membentuk ikatan hidrogen dengan residu ASN165, PHE158, dan TYR607, sementara orthosiphonol A berinteraksi dengan ASN165 dan THR478.

Pada reseptor Cav1.3 (8E59), caffeic acid berinteraksi dengan ASN1145 dan ALA1140, sedangkan 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan SER1098, THR1022, dan THR1023. Interaksi ini menunjukkan stabilisasi kompleks ligan-reseptor yang baik.

Validasi berbasis struktur menunjukkan bahwa analisis diarahkan pada rongga yang relevan secara biologis. Pada ACE 7Q26, ligan ko-kristal AD013 berinteraksi dengan GLU161 dan ASN165, dan ASN165 juga muncul pada beberapa senyawa uji. Pada Cav1.3 8E59, amiodarone merupakan ligan pada struktur cryo-EM eksperimental dan menempati situs pengikatan kanal. Dengan demikian, kesesuaian lokasi pose dengan rongga eksperimental mendukung validitas target-site selection, meskipun validasi kuantitatif berbasis RMSD masih perlu dilakukan ketika koordinat redocking tersedia. [22].

Tabel 3. Interaksi senyawa aktif Orthosiphon stamineus dengan reseptor target



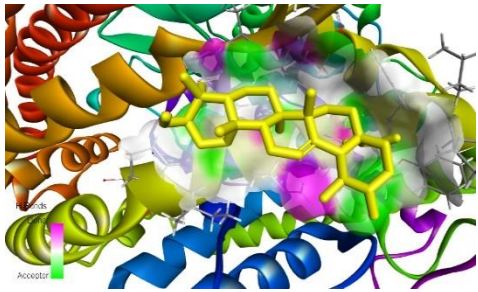
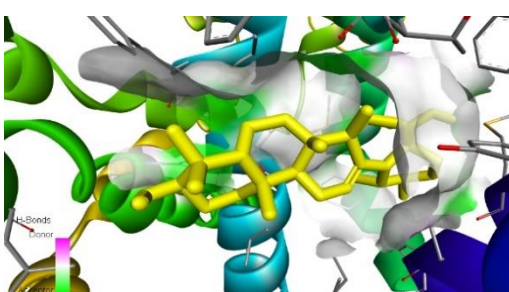
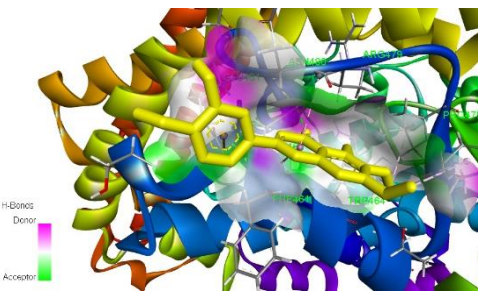
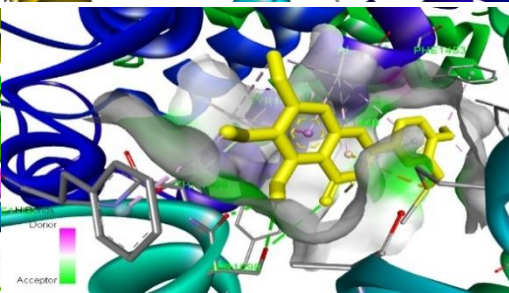
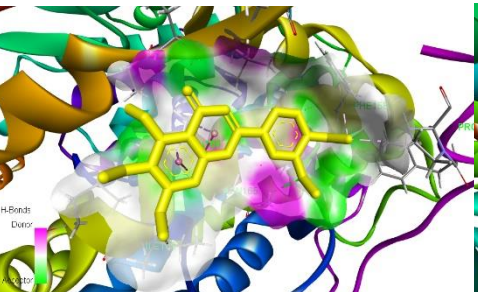
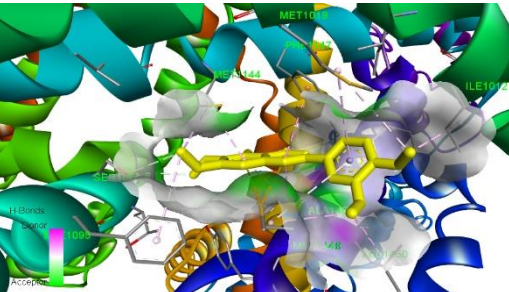
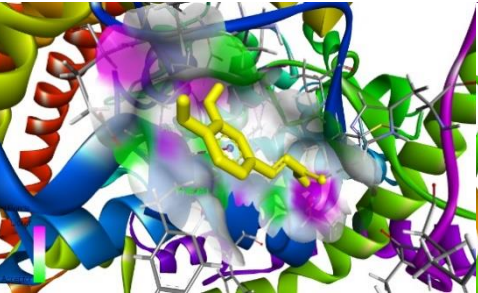
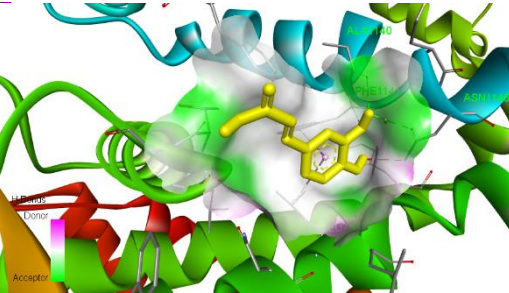
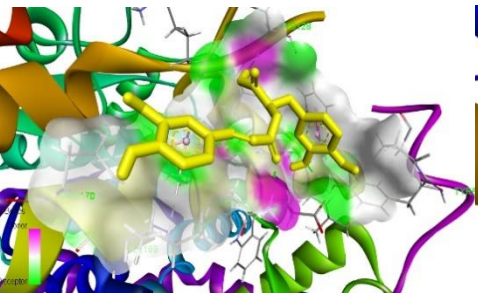
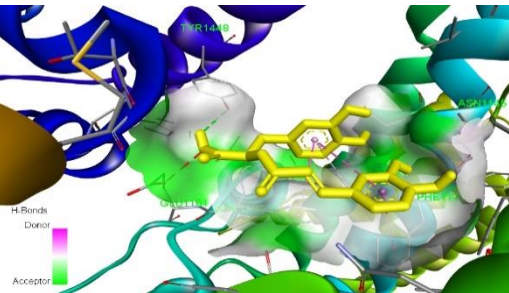


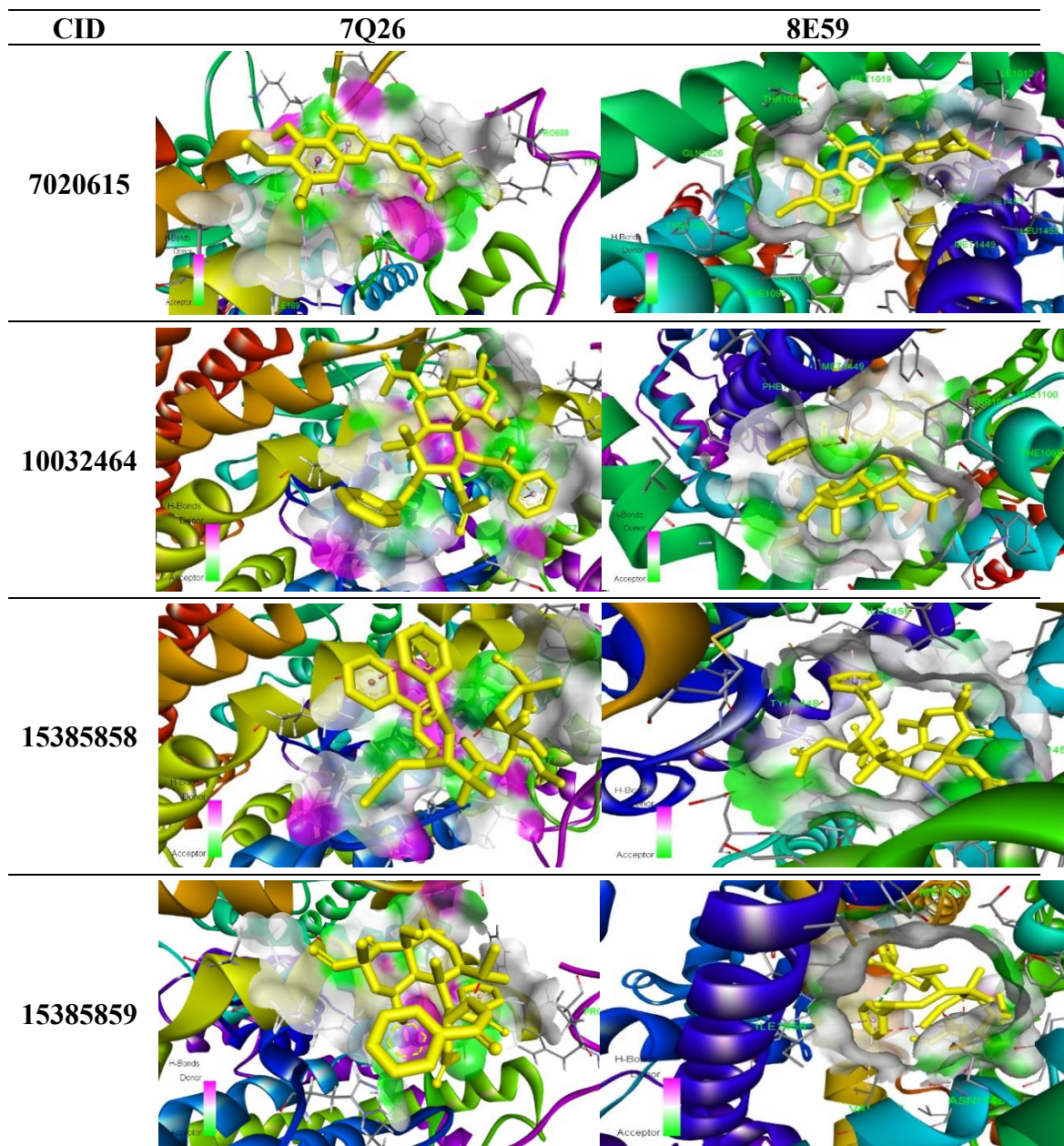
Senyawa	CID	Target	Ikatan hidrogen / interaksi residu yang teridentifikasi
Ligan native	2157	ACE (7Q26)	GLU161, ASN165
Ursolic acid	64945	ACE (7Q26)	Tidak teridentifikasi
Eupatorin	97214	ACE (7Q26)	ASN460
Sinensetin	145659	ACE (7Q26)	ASN165
Rosmarinic acid	5281792	ACE (7Q26)	ASN165, PHE158, TYR607
3'-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone	7020615	Cav1.3 (8E59)	SER1098, THR1022, THR1023
Caffeic acid	689043	Cav1.3 (8E59)	ASN1145, ALA1140
Orthosiphon O	10032464	Cav1.3 (8E59)	SER1098
Orthosiphon A	15385858	ACE (7Q26) / Cav1.3 (8E59)	ACE: ASN165, THR478; Cav1.3: TYR1448, ASN1145
Orthosiphon B	15385859	Cav1.3 (8E59)	ASN1145

Analisis interaksi menunjukkan bahwa tidak semua senyawa membentuk ikatan hidrogen pada kedua target. Karena keluaran interaksi lengkap dari perangkat lunak tidak tersedia untuk seluruh pose pada arsip awal, interaksi non-hidrogen tidak ditampilkan sebagai residu spesifik pada Tabel 4 untuk menghindari overinterpretasi. Temuan yang dapat diverifikasi menunjukkan bahwa beberapa senyawa berbagi residu interaksi dengan ligan native atau dengan residu yang muncul berulang pada kantong ikatan, terutama ASN165 pada ACE dan ASN1145 pada Cav1.3. Pola ini digunakan sebagai dasar untuk membahas kemungkinan keterlibatan residu kunci, bukan sebagai bukti definitif mengenai kekuatan atau stabilitas kompleks.

Dengan demikian, ketiadaan ikatan hidrogen tidak dapat langsung diartikan sebagai ketidakstabilan kompleks. Pada senyawa dengan kerangka aromatik atau lipofilik yang lebih besar, kontak hidrofobik dan van der Waals dapat membantu mempertahankan orientasi ligan di dalam rongga. Interpretasi ini tetap bersifat kualitatif karena residu kontak non-hidrogen tidak dapat ditentukan secara lengkap dari arsip 2D-interaction yang tersedia.

Tabel 5. Visualisasi pose docking senyawa aktif Orthosiphon stamineus pada reseptor target

CID	7Q26	8E59
64945		
97214		
145659		
689043		
5281792		



PEMBAHASAN

Pada tingkat molekuler, hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi senyawa *Orthosiphon stamineus* tidak hanya ditentukan oleh nilai afinitas docking, tetapi juga oleh kemampuan ligan menempati kantong ikatan dan mempertahankan kontak dengan residu yang berulang pada kompleks. Perbedaan volume cavity antara ACE 7Q26 (6870 Å³) dan Cav1.3 8E59 (2095 Å³) menunjukkan bahwa kedua target menyediakan lingkungan pengikatan yang berbeda. Rongga yang lebih besar pada ACE memungkinkan variasi orientasi dan interaksi ligan yang lebih luas, sedangkan rongga yang lebih terbatas pada Cav1.3 meningkatkan pentingnya kecocokan bentuk dan distribusi gugus fungsional ligan.

Temuan paling penting pada ACE adalah kemunculan ASN165 sebagai residu yang konsisten terlibat dalam beberapa kompleks. ASN165 juga berinteraksi dengan ligan ko-kristal AD013, sehingga dalam konteks penelitian ini lebih tepat disebut sebagai residu interaction-conserved atau hotspot interaksi, bukan sebagai residu yang terbukti conserved secara evolusioner. Sinensetin, rosmarinic acid, dan orthosiphol A sama-sama melibatkan ASN165. Pola berulang tersebut memperkuat dugaan bahwa ASN165 berperan dalam pengenalan ligan di kantong ACE. Rosmarinic acid juga berinteraksi dengan PHE158 dan TYR607, sedangkan orthosiphol A menambahkan THR478. Jaringan kontak yang lebih beragam dapat membantu mempertahankan orientasi ligan, tetapi jumlah ikatan hidrogen saja tidak cukup untuk menyimpulkan bahwa suatu senyawa merupakan inhibitor ACE yang lebih poten.

Pada Cav1.3, pola interaksi menunjukkan karakter yang berbeda. Caffeic acid melibatkan ASN1145 dan ALA1140, 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone berinteraksi dengan SER1098, THR1022, dan THR1023, sedangkan orthosiphol A melibatkan TYR1448 dan ASN1145. Pengulangan ASN1145 pada caffeic acid, orthosiphol A, dan orthosiphol B menunjukkan adanya hotspot interaksi pada kantong yang dianalisis. Namun, karena Cav1.3 merupakan kanal membran dan struktur 8E59 memiliki resolusi 3,1 Å, interpretasi interaksi residu harus dilakukan lebih hati-hati. Struktur eksperimental 8E59 merupakan Cav1.3 dengan amiodarone yang menempati situs pengikatan kanal; karena itu, kesesuaian lokasi docking dengan rongga eksperimental lebih tepat dipandang sebagai bukti target engagement awal daripada bukti langsung modulasi kanal. [22].

Interaksi non-hidrogen juga penting dalam menjelaskan mengapa beberapa senyawa tetap berada pada kantong ikatan meskipun tidak menunjukkan ikatan hidrogen. AutoDock Vina memperhitungkan kontribusi sterik, hidrofobik, dan ikatan hidrogen dalam fungsi skornya, sehingga ligan yang tidak mempunyai ikatan hidrogen dapat tetap memperoleh pose yang menguntungkan apabila bentuk, ukuran, dan sifat hidrofobiknya sesuai dengan lingkungan kantong. Hal ini relevan pada ursolic acid dan kelompok orthosiphol yang memiliki kerangka lebih besar dan lipofilik. Oleh karena itu, penilaian kandidat tidak seharusnya hanya berdasarkan jumlah ikatan hidrogen, tetapi perlu mempertimbangkan kombinasi pola kontak, orientasi ligan, ukuran rongga, dan konsistensi residu hotspot. [21].

Dari sisi drug-likeness, hasil menunjukkan adanya trade-off antara kecocokan target dan karakteristik farmakokinetik. Sinensetin, eupatorin, dan 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone memiliki berat molekul dan LogP yang lebih mendukung kriteria Lipinski, sedangkan orthosiphol A, B, dan O memiliki berat molekul lebih besar dari 600 Da. Tingginya absorpsi intestinal yang diprediksi pada kelompok orthosiphol tidak boleh langsung dianggap sebagai bukti bioavailabilitas klinis karena prediksi komputasional tidak menggambarkan seluruh proses transport, metabolisme, kelarutan, dan first-pass effect. Kandidat prioritas sebaiknya dipilih berdasarkan keseimbangan antara pola interaksi target dan profil ADMET.

Implikasi farmakologis hasil ini adalah bahwa Orthosiphon stamineus berpotensi menyediakan lebih dari satu scaffold untuk pengembangan kandidat antihipertensi.

Flavonoid dan asam fenolat yang menunjukkan interaksi berulang pada hotspot target dapat diprioritaskan untuk validasi eksperimental. Pengujian inhibisi ACE dapat menguji hipotesis terhadap target enzimatis, sedangkan pengujian pada sistem Cav1.3 perlu mempertimbangkan keadaan konformasi kanal dan lingkungan membran. Pendekatan ini akan membantu membedakan kandidat yang hanya memiliki kecocokan docking dari kandidat yang benar-benar menghasilkan aktivitas biologis.

Secara metodologis, hasil docking tetap harus dipandang sebagai bukti hipotesis, bukan bukti efek antihipertensi. Validasi struktur menunjukkan bahwa grid mengarah pada situs yang relevan dan beberapa senyawa mengulang residu yang juga terlibat pada ligan pembanding, tetapi nilai RMSD redocking tidak dapat dilaporkan karena koordinat pose redocking numerik tidak tersedia dalam arsip penelitian. Tahap berikutnya sebaiknya melakukan redocking ligan ko-kristal dengan grid yang sama dan melaporkan RMSD dengan ambang keberhasilan ≤ 2 Å, dilanjutkan molecular dynamics untuk menilai kestabilan interaksi dan MM-GBSA/MM-PBSA untuk estimasi energi bebas yang lebih informatif. Kandidat prioritas kemudian perlu diuji secara in vitro terhadap ACE dan/atau Cav1.3 sebelum dikaitkan dengan efek penurunan tekanan darah. [21].

4. Kesimpulan

Studi in silico ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif Orthosiphon stamineus memiliki pola interaksi yang mendukung eksplorasi lebih lanjut terhadap ACE dan Cav1.3. ASN165 pada ACE dan ASN1145 pada Cav1.3 muncul sebagai residu interaksi yang berulang pada beberapa ligan, sedangkan variasi kontak hidrogen, hidrofobik, dan van der Waals menunjukkan bahwa stabilisasi kompleks bersifat multikomponen. Sinensetin, rosmarinic acid, caffeic acid, 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone, dan orthosiphol A dapat dipertimbangkan sebagai kandidat prioritas untuk validasi lanjutan berdasarkan kombinasi pola interaksi dan profil ADMET. Namun, hasil docking belum membuktikan aktivitas antihipertensi, sehingga diperlukan redocking kuantitatif, molecular dynamics, serta uji in vitro dan in vivo untuk mengonfirmasi potensi tersebut.

Referensi

- [1] B. X. Wang, "Diagnosis and Management of Hypertensive Heart Disease : Incorporating 2023 European Society of Hypertension and 2024 European Society of Cardiology Guideline Updates," pp. 1–19, 2025.
- [2] WHO, "Analytic factsheet Snapshot of 2023 STEPs Survey findings Hypertension," pp. 1–5, 2023.
- [3] K. J. Collins and Y. Commodore-mensah, 2025 *AHA / ACC / AANP / AAPA / ABC / ACCP / ACPM / AGS / AMA / ASPC / NMA / PCNA / SGIM Guideline for the Prevention , Detection , Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. 2025. doi: 10.1161/CIR.0000000000001356.

- [4] C. Xie *et al.*, “Comparative Effectiveness of Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin Emulation Studies,” no. December, pp. 2072–2081, 2025, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25549.
- [5] S. Cutrell, I. S. Alhomoud, A. Mehta, A. H. Talasaz, and B. Van Tassell, “ACE - Inhibitors in Hypertension : A Historical Perspective and Current Insights,” *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 25, no. 9, pp. 243–250, 2023, doi: 10.1007/s11906-023-01248-2.
- [6] L. Filippini, N. J. Ortner, T. Kaserer, and J. Striessnig, “Ca v 1 . 3-selective inhibitors of voltage-gated L-type Ca 2 + channels : Fact or (still) fiction ?,” no. January, pp. 1289–1303, 2023, doi: 10.1111/bph.16060.
- [7] S. Zaveri, U. Srivastava, and Y. S. Qu, “Pathophysiology of Ca v 1 . 3 L-type calcium channels in the heart,” no. March, pp. 1–11, 2023, doi: 10.3389/fphys.2023.1144069.
- [8] H. G. Jo *et al.*, “Network analysis, in vivo, and in vitro experiments identified the mechanisms by which Piper longum L. [Piperaceae] alleviates cartilage destruction, joint inflammation, and arthritic pain,” *Front. Pharmacol.*, vol. 14, Jan. 2024, doi: 10.3389/fphar.2023.1282943.
- [9] R. A. Norman *et al.*, “Computational approaches to therapeutic antibody design: Established methods and emerging trends,” *Brief. Bioinform.*, vol. 21, no. 5, pp. 1549–1567, 2020, doi: 10.1093/bib/bbz095.
- [10] D. Dey *et al.*, “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,” *Mol. Divers.*, vol. 27, no. 2, pp. 857–871, 2023, doi: 10.1007/s11030-022-10459-9.
- [11] J. L. Gonzalez-Llerena *et al.*, “The Cordyceps Genus as a Potential Source of Bioactive Compounds for Adjuvant Cancer Therapy: A Network Pharmacology Approach,” *Pharmaceuticals*, vol. 18, no. 5, pp. 1–23, 2025, doi: 10.3390/ph18050667.
- [12] R. Saravanan, K. Raja, and D. Shanthi, “GC–MS Analysis, Molecular Docking and Pharmacokinetic Properties of Phytocompounds from Solanum torvum Unripe Fruits and Its Effect on Breast Cancer Target Protein,” *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 194, no. 1, pp. 529–555, 2022, doi: 10.1007/s12010-021-03698-3.
- [13] J. A. Souza Silva, L. G. Tunes, R. S. Coimbra, D. B. Ascher, D. E. V. Pires, and R. L. Monte-Neto, “Unveiling six potent and highly selective antileishmanial agents via the open source compound collection ‘Pathogen Box’ against antimony-sensitive and -resistant Leishmania braziliensis,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 133, no. December 2020, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2020.111049.
- [14] P. Dev Sharma, A. M. Alhudhaibi, A. Al Noman, E. M. Abdallah, T. H. Taha, and H. Sharma, “Systems Biology-Driven Discovery of Host-Targeted Therapeutics for Oropouche Virus: Integrating Network Pharmacology, Molecular Docking, and Drug Repurposing,” *Pharmaceuticals*, vol. 18, no. 5, 2025, doi: 10.3390/ph18050613.
- [15] Z. Zhang, J. Cheng, X. Zhou, H. Wu, and B. Zhang, “Integrated network pharmacology and molecular docking to investigate the potential mechanism of Tufuling on Alzheimer’s disease,” *Heliyon*, vol. 10, no. 16, p. e36471, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e36471.
- [16] E. Rachmawati *et al.*, “Metabolite profiling, hypolipidemic, and anti-atherosclerosis activity of mixed vegetable fermentation extract,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 31, no. 5, pp. 639–654, 2023, doi: 10.1016/j.jsps.2023.03.004.



- [17] M. de Jesus, J. T. Gaza, H. Junio, and R. Nellas, “Molecular Docking Studies of Aromatherapy Oils against SARS-COV-2,” 2020, *MIT Press*. doi: 10.26434/chemrxiv.12867308.v1.
- [18] M. S. Almuhayawi *et al.*, “In silico molecular modeling of cold pressed garden cress (*Lepidium sativum* L.) seed oil toward the binding pocket of antimicrobial resistance *Staphylococcus aureus* DNA-gyrase complexes,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 27, no. 4, pp. 1238–1247, 2023, doi: 10.26355/eurrev_202302_31356.
- [19] Sumaryada, “Molecular Docking Evaluation of Some Indonesian’s Popular Herbals for a Possible COVID-19 Treatment,” 2020, *AMG Transcend Association*. doi: 10.33263/briac113.98279835.
- [20] E. S. Nurhidayah, D. Hidayati, R. Habiba, and S. A. I. Maulidya, “Molecular Docking and ADMET Studies to Investigate Antioxidant Potency of New Amides of Piper retrofractum Vahl by Targeting Keap1 Inhibitor,” vol. 1358, p. 12003, 2024, doi: 10.1088/1755-1315/1358/1/012003.
- [21] O. Trott and A. J. Olson, “AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading,” *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, 2010, doi: 10.1002/jcc.21334.
- [22] X. Yao *et al.*, “Structural basis for the severe adverse interaction of sofosbuvir and amiodarone on L-type Cav channels,” *Cell*, vol. 185, pp. 4801–4810.e13, 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.10.024.