

Potensi *Sechium edule* sebagai Terapi Hipertensi: Studi *In Silico*

Potential of Sechium edule as Hypertensive Therapy: In Silico Study

Maria Marcelina Dua Nurak, Maria Alvencia Lute, Margaretha Nona Eci, Yohanes Bare¹

¹ Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa, Maumere, 86111, Indonesia

Abstrak

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah tinggi dan menjadi salah satu pembunuh di dunia. Terapi hipertensi berfokus pada protein *Angiotensin Converting Enzim* (ACE) yang memiliki fungsi modulator konversi AT1-AT2. Pengobatan memanfaatkan kandungan kalium buah labu yang memiliki fungsi supresi ACE. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi kalium dalam labu siam sebagai inhibitor ACE. Penelitian bioinformatika, kalium (CID: 5462222) diunduh dari database PubChem sedangkan protein ACE (ID: 3bkk) diperoleh dari Protein Data Bank. Ligan dan protein didocking menggunakan perangkat lunak HEX, hasil penelitian divisualisasikan menggunakan Discovery studio. Hasil penelitian menunjukkan bahwa labu siam memiliki kandungan kalium yang memiliki potensi sebagai salah satu terapi hipertensi melalui penghambatan kinerja ACE sehingga tidak terjadi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Labu siam dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan hipertensi.

Kata Kunci: ACE, hipertensi, kalium, labu siam
<http://dx.doi.org/10.55241/spibio.v3i2.60>

1. Pendahuluan

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan keadaan dimana arteri mengalami peningkatan tekanan darah yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolic ≥ 90 mmHg yang menetap. Meningkatnya tekanan darah tersebut dapat menyebabkan faktor utama resiko terhadap stroke, gagal jantung, serangan jantung dan kerusakan ginjal (WHO, 2013). Menurut *American Heart Association* atau AHA dalam Kemenkes (2018), hipertensi merupakan *silent killer* dimana gejala dari hipertensi ini

berbeda-beda untuk masing-masing individu seperti rasa berat di tengkuk, fertigo, jantung berdebar, penglihatan kabur, telinga berdenging, mudah lelah serta mimisan.

Hipertensi terjadi di seluruh dunia dan mencapai lebih dari 1,3 miliar orang, dimana angka tersebut menggambarkan jumlah penduduk dewasa di dunia dari 31% telah mengalami peningkatan sebesar 5,1% sehingga lebih besar dibanding prevalensi global pada tahun 2000 sampai 2010 (Bloch, 2016). Provinsi

Nusa Tenggara Timur sendiri mengalami peningkatan kasus hipertensi sebesar 7,2% atau sekitar 76.130 kasus. Angka yang cukup tinggi ini menempatkan hipertensi sebagai penyakit tertinggi keempat di provinsi Nusa Tenggara Timur (KEMENKES, 2018).

Hipertensi terjadi saat *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) membentuk angiotensin II dari angiotensin I (Bare et al., 2019, 2020). Enzim ini merupakan zinc terglisosilasi di *peptidil-karboksipeptidase* yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah arteri dan keseimbangan elektrolit melalui sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS). Enzim ini memiliki substrat dengan spesifitas yang rendah pada in vitro. ACE terdiri dari rantai polipeptida tunggal yang tersusun atas dua domain yaitu N dan C. ACE terdapat pada beberapa bagian tubuh seperti tubulus proksimal ginjal, saluran gastrointestinal, organ jantung dan otak. Gen *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) terdapat pada ginjal yang mengatur fungsi ginjal seperti reabsorpsi natrium, aktivitas sistem *renin-angiotensin* (RAS) dan regulasi *katekolamin* (Williamson et al., 2017). Gen ACE yang mengkode enzim pengubah angiotensin I menjadi angiotensin II adalah protease katalitik utama dalam sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (Chiou et al., 2017; Ferrario, 2011). Setelah gen ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, angiotensin II akan berikatan dengan reseptor yang ada dalam membran sel di berbagai organ tubuh sehingga menyebabkan vasokonstriksi (Bare et al., 2020; Imai et al., 2008).

Labu siam (*Sechium edule*) merupakan tanaman yang termasuk

dalam famili Cucurbitaceae dan tumbuh tersebar di berbagai daerah termasuk Indonesia dan dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan juga bahan pengobatan. Labu siam juga banyak dikonsumsi masyarakat karena harganya yang relatif murah dan rasa yang enak dan dingin. Menurut Badan Pusat Statistik (2017), produksi labu siam di Indonesia dari tahun 2012-2016 mengalami peningkatan dari 428.083 ton menjadi 603.325 ton. Sementara itu, produksi labu siam di provinsi Nusa Tenggara Timur mencapai 16.713,6 ton pada tahun 2020 (Badan Pusat Statistik, 2020). Pemanfaatan bahan alam sebagai terapi penyakit menjadi populer sehingga dapat menurunkan prevalensi berbagai penyakit (Ahmad et al., 2019; Sari et al., 2022; Vincentius & Bare, 2022).

Labu siam mengandung kalium yang memiliki efek diuretik sehingga dapat menurunkan kadar garam dalam darah melalui ekskresi urine. Kalium ini bermanfaat untuk mengurangi sekresi renin yang menyebabkan menurunnya angiotensin II sehingga vasokonstriksi pembuluh darah berkurang dan menurunnya *aldosteron* sehingga reabsorpsi natrium dan air ke dalam darah berkurang. Selain itu, kalium juga mempunyai efek pompa Na-K yaitu kalium dipompa dari cairan ekstraseluler ke dalam sel, dan natrium dipompa ke luar sehingga kalium dapat menurunkan tekanan darah (Gunawan, 2012). Kalium juga bermanfaat untuk memicu kerja otot dan simpul saraf, memperlancar suplai oksigen ke otak dan membantu menjaga keseimbangan cairan (Lalage, 2013). Tujuan penelitian ini eksplorasi kalium dalam labu siam sebagai inhibitor ACE.

2. Metode

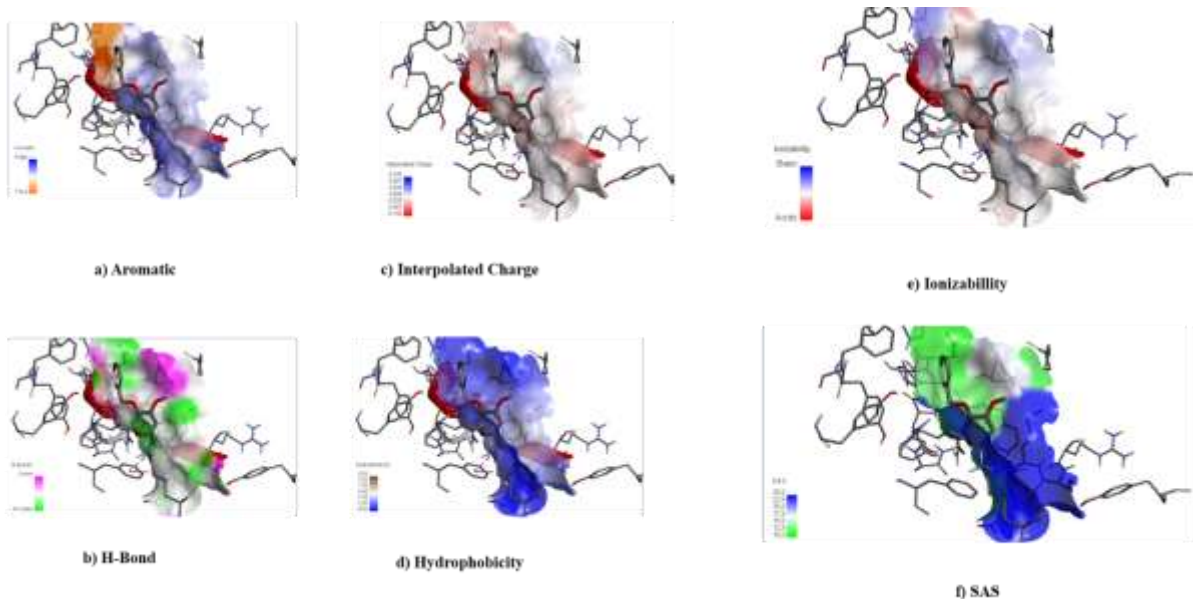
Penelitian ini mengadopsi jenis penelitian bioinformatika. Kalium (CID: 5462222) diunduh dari database PubChem sedangkan protein ACE (ID: 3bkk) diperoleh dari Protein Data Bank. Kalium dipreparasi menggunakan PyRex dengan meminimalisir energy sedangkan ACE dipreparasi menggunakan *Discovery Studio Client* 4.1 untuk menghilangkan ligand an

molekul air yang berikatan. Hasil preparasi kemudian di docking menggunakan perangkat lunak HEX, hasil penelitian divisualisasikan menggunakan Discovery studio, parameter yang diukur adalah jumlah residu asam amino, jenis ikatan serta tingkat pengikatan kalium-ACE (Bare & Sari, 2021).

3. Hasil dan Pembahasan

Interaksi protein ACE (Angiotensin Converting Enzyme) dan senyawa yang terkandung dalam kalium labu siam menunjukkan adanya interaksi pada residu asam amino GLU403 dan ARG522 (Kategori ikatan Unfavorable jenis ikatan Unfavorable Bump), GLU225, GLU403 (Kategori ikatan

Electrostatic jenis ikatan Pi-Anion), PHE570 (Kategori ikatan Hydrophobic jenis ikatan Pi-Sigma), PHE570 (Kategori ikatan Hydrophobic jenis ikatan Pi-Pi Stacked), HIS387, HIS410, MET223, PRO407, LYS118 (Kategori ikatan Hydrophobic jenis ikatan Pi-Alkyl) (Gambar 1, Tabel 1).



Gambar 1. Interaksi antara Senyawa labu siam dan Protein ACE

Protein ACE memiliki nilai aromatik pada permukaan maupun tepi, interpolated charged sedang sedangkan Ionizability berada pada range netral akan tetapi ditemukan sisi asam dan basa pada tepi protein

(Gambar 1a, c, e). Protein ACE berperan sebagai donor dan acceptor h-Bond (Gambar 1b), selanjutnya berada pada tingkat hydrophobicity yang renda (indikasi warna biru menutupi ikatan yang terbentuk)

(Gambar 1d), nilai SAS rendah dan juga tinggi dalam keadaan hamper sama hanya berbeda posisi (Gambar 1f).

Tabel 1. Interaksi antara Senyawa labu siam dan Protein ACE

Name	Distance	Category	Types	From Chemistry	To Chemistry
A:GLU403:OE1 - N:UNK1:C	1,92731	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
A:GLU403:OE1 - N:UNK1:C	2,19537	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
A:ARG522:NH2 - N:UNK1:C	2,25137	Unfavorable	Unfavorable Bump	Steric	Steric
A:GLU225:OE2 - N:UNK1	4,73571	Electrostatic	Pi-Anion	Negative	Pi-Orbitals
A:GLU403:OE2 - N:UNK1	4,47515	Electrostatic	Pi-Anion	Negative	Pi-Orbitals
N:UNK1:C A:PHE570	3,61819	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
A:PHE570 N:UNK1	5,07259	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	Pi-Orbitals	Pi-Orbitals
A:HIS387 N:UNK1	4,82059	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
A:HIS410 N:UNK1	3,50648	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
N:UNK1 A:MET233	4,83221	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
N:UNK1 A:PRO407	3,628	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl

Delapan residu asam amino ditemukan hasil interaksi kalium dan ACE. Delapan residu asam amino (GLU403, ARG522, GLU225, PHE570, HIS387, HIS410, MET233, PRO407) diprediksi memiliki aktivitas penghambatan terhadap ACE. Penghambatan ACE merupakan poin kunci terapi hipertensi. Beberapa dampak terapi inhibitor ACE tertentu juga telah dikaitkan dengan efek kesehatan positif di luar pengaturan tekanan darah (Bhullar et al., 2014). Labu siam diprediksi memiliki bahan aktif flavonoid. Konsumsi makanan yang mengandung senyawa flavonoid dapat memediasi penurunan tekanan darah, hal ini kemungkinan eksplorasi bahan pangan dengan kandungan flavonoid tinggi dapat bertindak sebagai

inhibitor ACE (Actis-Goretta et al., 2006). Kalium ini bermanfaat untuk mengurangi sekresi renin yang menyebabkan menurunnya angiotensin II sehingga vasokonstriksi pembuluh darah berkurang dan menurunnya aldosteron sehingga reabsorpsi natrium dan air ke dalam darah berkurang. Selain itu, kalium juga mempunyai efek pompa Na-K yaitu kalium dipompa dari cairan ekstraseluler ke dalam sel, dan natrium dipompa ke luar sehingga kalium dapat menurunkan tekanan darah (Gunawan, 2012). Stabilitas dan kekuatan interaksi kalium-ACE menjadi kuat karena didukung oleh beberapa jenis ikatan unfavourable, electrostatic, dan hydrophobic (Bare, 2022; Bare et al., 2022; Elfi et al., 2021; Krisnamurti et al., 2020, 2021).

4. Simpulan

Labu siam memiliki kandungan kalium yang memiliki potensi sebagai salah satu terapi hipertensi melalui

penghambatan kinerja ACE sehingga tidak terjadi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II.

Acknowledgements

Terima kasih kepada Program Studi Pendidikan Biologi yang memfasilitasi pengerjaan praktikum Mata Kuliah Biologi Molekuler.

Daftar Pustaka

- Ahmad, N. I., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2019). Etnobotani Tanaman Cabai Merah Keriting (*Capsicum Annum* L.) Di Desa Waiwuring, Kecamatan Witihama Kabupaten Flores Timur. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 2(2), 10.
- Bare, Y. (2022). Interaction Phloroglucinol as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i1.3162>
- Bare, Y., Helvina, M., Krisnamurti, G. C., & S, M. (2020). The Potential Role of 6-gingerol and 6-shogaol as ACE Inhibitors in Silico Study. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 8(2), 210. <https://doi.org/10.24252/bio.v8i2.15704>
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197. <https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>
- Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *BioEdUIN*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.15575/bioeduin.v11i1.12077>
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Ujjana, W. O., Ra'o, P. Y. S., & Pada, K. (2022). REPURPOSING OF 6-PARADOL AS AN ALTERNATIVE HERBAL MEDICINE FOR ALZHEIMER DISEASE. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2), 1–8. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i2.289>
- Bhullar, K. S., Lassalle-Claux, G., Touaibia, M., & Rupasinghe, H. P. V. (2014). Antihypertensive effect of caffeic acid and its analogs through dual renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. *European Journal of Pharmacology*, 730, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.02.038>
- Bloch, M. J. (2016). Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(10), 753–754. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.08.006>
- Chiou, S.-Y., Sung, J.-M., Huang, P.-W., & Lin, S.-D. (2017). Antioxidant, Antidiabetic, and Antihypertensive Properties of *Echinacea purpurea* Flower Extract and Caffeic Acid Derivatives Using *In Vitro* Models. *Journal of Medicinal Food*, 20(2), 171–179. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3790>
- Elfi, T. N., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2021). Studi Aktivitas Biologi Secara In Silico Senyawa Nonivamide Dan Nordihydrocapsaicin Sebagai Anti Inflamasi. *Florea: Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, 8(2), 82. <https://doi.org/10.25273/florea.v8i2.9983>
- Ferrario, C. M. (2011). ACE2: More of Ang-(1–7) or less Ang II?: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283406f57>
- Gunawan, D. (2012). *Ilmu Obat Alam (Farmakologi) Jilid I*. Penebar Swadaya.

- Imai, Y., Kuba, K., & Penninger, J. M. (2008). The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice: Discovery of ACE2 and its role in acute lung injury. *Experimental Physiology*, 93(5), 543–548. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>
- KEMENKES. (2018). *Hasil Utama RESKESDAS 2018*. Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Krisnamurti, G. C., Bare, Y., Amin, M., & Primiani, C. N. (2020). Combination of Curcumin from *Curcuma longa* and Procyanidin from *Tamarindus indica* in Inhibiting Cyclooxygenases for Primary Dysmenorrhea Therapy: In silico study. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(1), 7460–7467. <https://doi.org/10.33263/BRIAC111.74607467>
- Krisnamurti, G. C., Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from *Capsicum annuum* as an Alternative FabH Inhibitor of *Mycobacterium Tuberculosis*: In Silico Study. *Bahan Alam, COX-2, Inflamasi, Phaeophyta, Phloroglucinol*, 25(4), 195–202. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i4.1248>
- Lalage, Z. (2013). *Khasiat Selangit 101 Buah dan Sayur*. Galmas Publisher.
- Sari, D. R. T., Krisnamurti, G. C., & Bare, Y. (2022). Pemetaan Bioaktivitas Senyawa Metabolit Sekunder Pada Kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) Secara In Silico. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, 7(1), 8.
- Vincentius, A., & Bare, Y. (2022). Pemetaan Bioaktivitas Senyawa pada Kantong Tinta Cumi-cumi (*Loligo vulgaris*) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 8(2), 09–16. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5971402>
- WHO. (2013). *A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013*. WHO Press.
- Williamson, C. R., Khurana, S., Nguyen, P., Byrne, C. J., & Tai, T. C. (2017). Comparative Analysis of Renin-Angiotensin System (RAS)-Related Gene Expression Between Hypertensive and Normotensive Rats. *Medical Science Monitor Basic Research*, 23, 20–24. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.901964>