

Studi Docking Molekuler dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Fukoidan Rumput Laut Coklat yang Berpotensi Sebagai Antihipertensi Secara In Silico

In Silico Molecular Docking and Toxicity Studies of Bioactive Fucoïdan Compound from Brown Seaweed as Potential of Antihypertensive

Agus Kurniawan^{1,2*}, Siswandono³, Esti Mumpuni⁴, Syamsudin Abdillah⁵

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan dan Farmasi, Universitas Gunadarma, Depok, Indonesia

²Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, DKI Jakarta, Indonesia

³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

⁴Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, DKI Jakarta, Indonesia

⁵Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, DKI Jakarta, Indonesia

* E-mail: akur.biofar@gmail.com

Received: 04 Oktober 2021; Accepted: 26 Mei 2022; Published: 25 Juni 2022

Abstrak

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang mampu merubah peptida angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 yang merupakan vasokonstriktor kuat penyebab hipertensi. Fukoidan (4,5-dihydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-yl hydrogen sulfate) adalah salah satu senyawa kimia polisakarida yang banyak terkandung dalam rumput laut dan dilaporkan mempunyai kemampuan dalam menghambat ACE secara in vitro. Tujuan penelitian ini adalah untuk prediksi interaksi penambatan antara fukoidan dengan asam-asam amino pada ACE dan menggunakan ligan native kaptopril (MCO702) sebagai ligan standarnya. Analisis penambatan molekuler senyawa fukoidan dan kaptopril terhadap ACE (1UZF) menggunakan Software Molegro 6.0 dan Chemoffice Professional 17.1 serta untuk analisis toksisitas menggunakan pkCMS online tools. Hasil prediksi penambatan menunjukkan fukoidan memiliki nilai MolDock dan Rerank Score masing-masing yaitu -82,311 kkal/mol dan -70,872 kkal/mol yang tidak berbeda jauh dengan kaptopril yaitu -84,816 kkal/mol dan -74,758 kkal/mol. Fukoidan dan kaptopril juga mudah diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik serta tergolong toksisitasnya rendah, tetapi fukoidan dan kaptopril berbahaya jika tertelan dalam rentang $2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg. Fukoidan berpotensi sebagai kandidat obat antihipertensi karena secara prediksi in silico memiliki kemampuan yang tidak berbeda jauh dengan kaptopril.

Kata Kunci : ACE, antihipertensi, *in silico*, toksisitas, fukoidan

Abstract

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) is an enzyme that can convert angiotensin 1 to angiotensin 2 peptide, which is a strong vasoconstrictor that causes hypertension. Fucoïdan (4,5-dihydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-yl hydrogen sulfate) is one of the polysaccharide chemical compounds found in seaweed and is reported to have the ability to inhibit ACE activity in vitro. The aim of this study is to predict of the binding interaction between fucoïdan and amino acids in ACE and to use the native captopril ligand (MCO702) as the standard ligand. Analysis of the molecular docking of fucoïdan and captopril compounds against ACE (1UZF) using Molegro 6.0 and Chemoffice Professional 17.1 Software and for toxicity analysis using pkCMS online tools. The results of the docking prediction showed that fucoïdan had MolDock and Rerank Score values of -82.311 kcal/mol and -70.872 kcal/mol, respectively, which were not much different from captopril, namely -84.816 kcal/mol and -74.758 kcal/mol. Fucoïdan and captopril are also easily absorbed and have good permeability and are classified as low toxicity, but are dangerous if ingested in the $2000 < LD50 \leq 5000$ mg/kg range. Fucoïdan has the potential as a candidate for antihypertensive drugs because it is predicted that in silico has the same ability as captopril.

Keywords: ACE, antihypertensive, docking in silico, toxicity, fucoïdan

PENDAHULUAN

Pengidap hipertensi masih tinggi prevalensinya baik di dunia maupun di Indonesia. Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang berdampak serius terhadap kesehatan tubuh. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, menunjukkan prevalensi hipertensi di Indonesia pada umur ≥ 18 tahun yaitu sebesar 34,1 % yang mengalami peningkatan dari 25,8 % tahun 2013. Penderita hipertensi berdasarkan gender menunjukkan perempuan lebih tinggi yaitu 36,9% dibandingkan dengan laki-laki yaitu 31,3% (Kemenkes RI, 2018, 2013).

Secara patologis hipertensi terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), sistem simpatoadrenal, akibat ketidakteraturan metabolik (*metabolic disorder*), pengaruh hormon endotel dan autokoid. Sedangkan untuk mekanisme penatalaksanaan farmakologisnya meliputi mekanisme diuretik saluretik, *alpha blocker*, *beta blocker*, *angiotensin receptor blocker* (ARB), penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), *calcium channel blocker* (CCB), dan pelepasan nitrit oksida (NO) (Carey, 2007).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah seng (Zn) metallopeptidase yang mengubah angiotensin I (dekapeptida inaktif) menjadi angiotensin II, yaitu vasokonstriktor kuat penyebab hipertensi (Sharifi et al., 2013). Inhibitor ACE berperan untuk antihipertensi, gagal jantung, infark miokardial, diabetes melitus, gangguan ginjal kronik, dan *stroke* (Fagyas et al., 2014; Miller et al., 2006; Neal et al., 2000). Inhibitor ACE adalah senyawa yang biasa digunakan untuk pengobatan hipertensi baik sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan obat diuretik atau penghambat saluran kalsium. Ada dua kelompok utama inhibitor RAAS yang memblok aksi angiotensin II dengan mekanisme yang berbeda. Pertama, inhibitor ACE memblok pembentukan angiotensin II dengan cara menghambat konversi

angiotensin II dari angiotensin I. Kedua, Inhibitor ACE mencegah terjadinya degradasi bradikinin yang memiliki fungsi penting sebagai vasodilatasi dan memberikan pengaruh antiproliferatif di pembuluh darah (Battegay, Lip dan Bakris, 2005).

Interaksi yang paling penting dari inhibitor ACE dengan situs aktif enzim bergantung pada kontak antara gugus kelat yang kuat dan atom seng di situs aktif. Salah satu jenis obat kategori penghambat kompetitor terhadap aktivitas enzim adalah kaptopril dan enalapril yang digunakan untuk menghambat ACE dengan membentuk ikatan kordinat dengan situs aktif atom seng (Zn) dan juga membentuk interaksi yang menguntungkan dengan gugus lain dalam situs aktif enzim yang dapat mengawali ikatan dengan afinitas tinggi antara obat dan target enzim (Copeland, 2005).

Beberapa penelitian melaporkan aktivitas senyawa kimia dari *Sargassum* sp. sebagai antihipertensi di antaranya adalah asam sargahidrokuinoik dan farnesilaseton sebagai vasodilatasi (Park et al., 2017, 2008), 5E- dan 5Z- farnesilaseton dan sargakromenol D sebagai CCB (Park et al., 2017; Shin et al., 2013), ekstrak *Sargassum* sp. dan fukosantin sebagai penghambat ACE (Maneesh et al., 2017; Nagappan et al., 2017; Raji et al., 2020). Selain dari jenis *Sargassum* sp. telah dilaporkan juga senyawa dari rumput laut coklat lain yang memiliki aktivitas antihipertensi melalui jalur pelepasan NO seperti dari jenis *Undaria pinnatifida* dan *Laminaria japonica* dengan senyawa fukoidan yang terkandung di dalamnya dapat sebagai vasodilatasi pembuluh darah (Cui et al., 2014).

Fukoidan dicirikan dengan gugus polisakarida sulfat yang mengandung fukosa tertentu yang tidak hanya memiliki tulang punggung yang dibangun dari (1 \rightarrow 3) -*linked* α -1-fukopiranosil atau pergantian (1 \rightarrow 3) - dan (1 \rightarrow 4) -*linked* α -1 residu fukopiranosil tetapi juga termasuk galaktofukan tersulfat dengan tulang punggung yang dibangun dari (1 \rightarrow 6)-

β -D-galakto- dan/atau unit (1 \rightarrow 2)- β -D-mannopiranosil dengan fukosa atau fuko-oligosakarida yang bercabang dan/atau asam glukuronat, xilosa, atau substitusi glukosa (Li et al., 2008).

Molecular docking atau penambatan molekuler merupakan suatu prediksi terjadinya konformasi ikatan berupa posisi, jenis, dan afinitas atas dasar ikatan energi antara ligan (senyawa aktif) dan makromolekul (protein target) secara efisien dengan menggunakan teknik komputasi (Trott dan Olson, 2009). Nilai energi ikatan (*rerank* atau *binding energy*) merupakan banyaknya energi yang diperlukan untuk melakukan ikatan antara reseptor dengan ligan. Apabila energi ikatan yang diperlukan lebih kecil (semakin negatif) maka ikatan reseptor dengan ligan menjadi lebih stabil. Jika ikatan tersebut stabil, maka aktivitas kemampuan obat akan semakin besar (Huang and Zou, 2010; Molegro, 2013). Sedangkan untuk prediksi farmakokinetik, sifat fisikokimia, dan toksisitas senyawa dapat dilihat dengan menggunakan *pkCSM online tool* sehingga dapat diprediksi ketoksikan senyawa tersebut.

Mekanisme kerja secara molekuler yang menerangkan aktivitas senyawa fukoidan sebagai antihipertensi melalui penghambatan ACE belum dilaporkan. Untuk itu, perlu dilakukan penulisan mengenai prediksi konformasi interaksi penambatan dan

toksisitas senyawa fukoidan dari rumput laut terhadap ACE secara komputasi untuk mengetahui potensi aktivitasnya sehingga dapat dikembangkan lebih jauh lagi di masa depan.

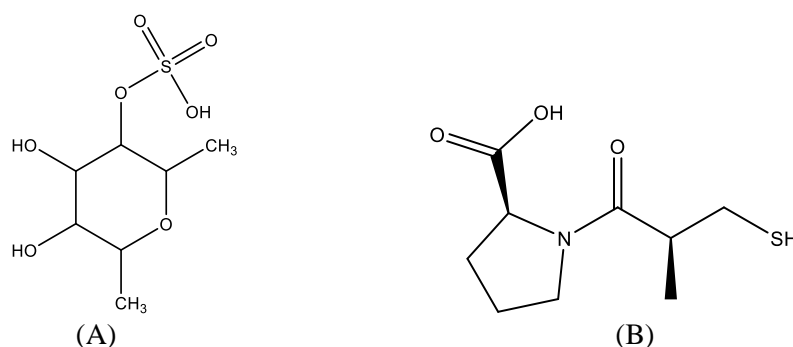
METODE PENELITIAN

Bahan Data

Bahan yang digunakan adalah data molekul kristal *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dari *RCSB Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>) dengan kode protein 1UZF yang menggunakan ligan *native* senyawa kaptopril (MCO702) dan struktur ligan senyawa fukoidan yang diperoleh dari *PubChem Open Chemistry Database* yang selanjutnya dibuat struktur 3 dimensinya menggunakan *Chem Draw 3D Professional 17.1* (PerkinElmer) dengan meminimalkan energinya untuk mendapatkan bentuk stereokimia dan senyawa yang paling stabil. Struktur fukoidan 3D selanjutnya disimpan dalam bentuk file SYBYL.mol2.

Software yang Digunakan

Alat dan software berupa perangkat komputer merek Lenovo, sistem operasi *Windows 8 Pro*, 32 bit, *prosesor AMD E1-2100 APU with Radeon™ HD Graphics*, RAM 2,00 GB. Program yang digunakan meliputi *Chem Draw Professional 17.1* (PerkinElmer), *Chem 3D Professional 17.1* (PerkinElmer), *Molegro Virtual Docker 6.0*



Gambar 1. Struktur senyawa fukoidan atau 4,5-dihidroxy-2,6-dimetiltetrahydro-2H-pyran-3-yl hydrogen sulfate (A) dan struktur senyawa kaptopril atau ((S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl)-L-proline (B)

(Molegro ApS) yang berlisensi, *SMILES Translator*, dan *pkCSM online tools*.

Persiapan Target Protein

Molekul reseptor target berupa *Human ACE* yang diunduh dari situs *protein data bank* dengan kode 1UZF yang terdapat ligan kaptopril *native* dengan kode MCO702 (*1-(3-Mercapto-2-Methyl-Propionyl) Pyrrolidine-2-Carboxylic Acid*). Struktur senyawa (**Gambar 1**) Kaptopril mengandung gugus aktif sulfhidril (-SH) dan gugus asam karboksilat (-COOH) yang memiliki fungsi sebagai farmakofor dalam proses hubungan interaksi reseptor-ligan (Cushman and Ondetti, 1991). Senyawa fukoidan mengandung gugus sulfat (HSO_4^-) yang diharapkan juga dapat berfungsi sebagai farmakofor (Li et al., 2008).

Analisis Data Docking

Senyawa yang akan didocking terlebih dahulu dibuat struktur molekul 2D dengan program aplikasi *Chem Draw Professional 17.1*, dan dikopikan pada program aplikasi *Chem 3D Professional 17.1* untuk merancang struktur 3D. Energi minimalnya yang telah diukur melalui MMFF94, selanjutnya

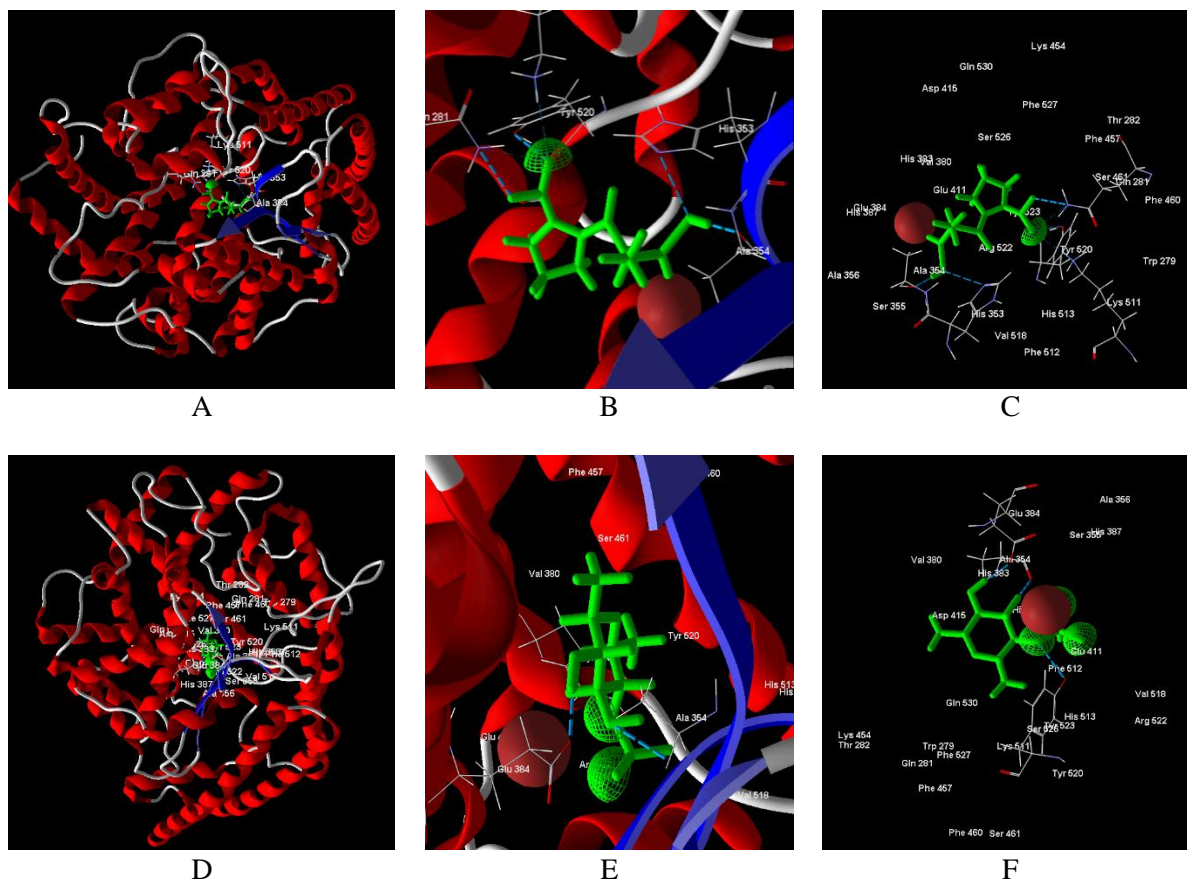
disimpan dalam bentuk mol2 {SYBYL2(*.mol2)}. *Docking* terhadap ACE dengan kode pdb.1UZF menggunakan program aplikasi komputer *MVD* versi 6.0. Hasil *docking* berupa visualisasi ikatan struktur ligan dengan enzim ACE dan *Rerank Score* (RS) merupakan energi yang dibutuhkan untuk interaksi reseptor-ligan, sehingga dari nilai tersebut dapat memprediksi aktivitas antihipertensi senyawa fukoidan.

Analisis Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia menggunakan *pkCSM online tool* digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia yang meliputi logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), berat molekul senyawa, jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi, *donor ikatan hidrogen*, akseptor ikatan hydrogen, dan aktivitas permukaan polar (*Polar Surface Activity*). Sebelum dilakukan penambatan, senyawa fukoidan dan pembanding kaptopril perlu dipersiapkan struktur gambar 2D dengan *Chem Draw Professional 17.1*, kemudian dirancang struktur 3D pada program aplikasi yang sama. Struktur

Tabel 1. Prediksi penambatan senyawa fukoidan dan kaptopril

No	Nama Senyawa	MolDock Score (kkal/mo)	Rerank Score (kkal/mol)	RMSD (Å)	Ikatan Hidrogen	Interaksi Elektrostatik	Interaksi Sterik
1.	Kaptopril (<i>native</i>)	-	-	-	Glu384, Gln281, Lys511, Tyr520, Tyr523, His387	His513, His353, Lys511	His513, His353
2.	Kaptopril (<i>Redocking</i>)	-84,816	-74,758	1,352	Ala354, Gln281, Lys511, Tyr520, His353	Lys511, His513	Tyr520, Phe457, His353, Tyr523,
3.	Fukoidan	-82,311	-70,872	3,726	Glu384, Tyr523, Ala354	His383, Arg522, Glu411, Glu384, His513, His353, Zn-701	Tyr523, Glu384, Ala354, His513, Val380



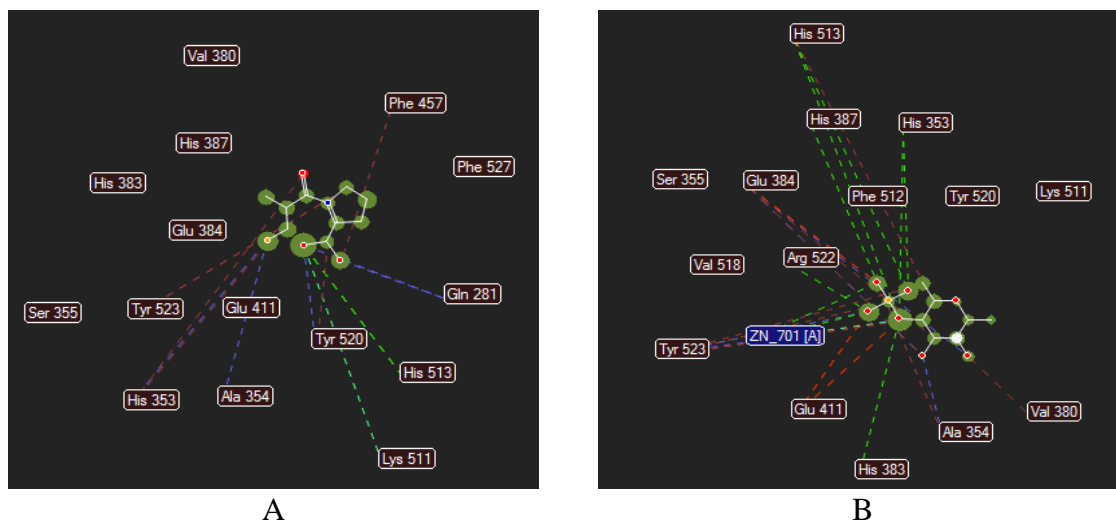
Gambar 2. Visualisasi 3D struktur kristal ACE (1UZF) dan ikatan antara asam-asam amino dengan ligan kaptopril (A-C) dan fukoidan (D-F)

senyawa 3D yang sudah dibuat, disimpan dalam bentuk file *.sdf atau *.pdb. Selanjutnya, struktur senyawa fukoidan dan senyawa pembanding kaptopril dikonversi ke dalam format *SMILES* dengan menggunakan *Online SMILES Translator* (<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>). Senyawa yang sudah dibuat dalam format *SMILES*, selanjutnya dapat diproses untuk memprediksi toksisitas senyawanya fukoidan dan kaptopril dengan *pkCSM online tool* (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari analisis dari penambatan (*docking*) molekul senyawa molekul ACE dengan ligan senyawa isolat fukoidan untuk

menghambat kerja ACE untuk tidak menghasilkan angiotensin yang merupakan peptida penyebab terjadinya hipertensi. Hasil interaksi *docking* kaptopril dan fukoidan dapat dilihat dalam **Tabel 1**. Senyawa isolat fukoidan mempunyai *MolDock score* dan *rerank score* lebih rendah yaitu masing-masing nilainya -82,311 kkal/mol dan -70,872 kkal/mol dibandingkan senyawa kaptopril sebagai ligan *native*-nya yang mempunyai *MolDock score* dan *rerank score* yaitu masing-masing -84,816 kkal/mol dan -74,758 kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kaptopril masih kuat sebagai obat antihipertensi karena daya energi ikatannya dengan reseptor untuk menghambat ACE masih tinggi dibandingkan dengan senyawa fukoidan. Tetapi, *MolDock score* dan *rerank*



Gambar 3. Visualisasi 2D ikatan hidrogen (biru), interaksi elektrosatik (hijau), dan interaksi sterik (merah) antara senyawa kaptopril (A) dan fukoidan (B) dengan asam-asam amino ACE (1UZF)

score antara kaptopril dan fukoidan memiliki nilai yang tidak jauh berbeda nilainya, dengan demikian senyawa fukoidan masih memiliki potensi sebagai penghambat kerja ACE. Nilai RMSD merupakan jarak ligan dengan ikatan reseptor, kaptopril memiliki nilai yang lebih baik yaitu 1,352 Å, sedangkan untuk fukoidan memiliki nilai 3,726 Å. Nilai RMSD dapat diperoleh dengan cara melihat perbandingan antara posisi atom ligan secara eksperimental dengan posisi prediksi algoritmanya. Posisi kompleks yang tepat dapat terbentuk dari fleksibilitas ligan (Sousa et al., 2006).

Hasil penambatan akan memiliki nilai yang baik jika nilai RMSD lebih rendah dari 2 Å (Molegro, 2013). Asam-asam amino yang terikat melalui ikatan hidrogen oleh senyawa kaptopril pada target ACE mempunyai 4 ikatan hidrogen dengan asam amino dan terdapat 3 asam amino yang terikat sama dengan ligan native kaptopril yaitu asam amino *Gln281*, *Lys511*, dan *Tyr520*. Sedangkan senyawa fukoidan memiliki 3 ikatan hidrogen dan terdapat 2 asam amino yang terikat sama dengan ligan native kaptopril yaitu *Glu384* dan *Tyr523* (**Gambar 3**). Interaksi elektrostatik dan sterik senyawa fukoidan memiliki jumlah interaksi yang

lebih banyak dengan asam amino dibandingkan dengan kaptopril dan fukoidan memiliki interaksi dengan unsur seng (Zn) yang merupakan kofaktor dan salah satu situs aktif dari ACE sedangkan pada kaptopril tidak terlihat (**Gambar 2**). Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa fukoidan juga diprediksi memiliki potensi untuk menghambat ACE, namun kemampuan penghambatannya terhadap ACE masih di bawah kaptopril.

Data Indeks Obat Dunia (*World Drugs Index*) merupakan database komputerisasi yang sangat besar yang telah mengalisis sifat fisikokimia 2.245 senyawa obat dari 50.000 senyawa database. Permeabilitas dan absorpsi sebuah senyawa sangat ditentukan oleh sifat fisikokimia seperti berat molekul, nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P), donor ikatan hidrogen (*Hydrogen Bond Acceptors*) dengan ditunjukkan oleh banyaknya gugus O-H dan N-H, akseptori ikatan hydrogen (*Hydrogen Bond Acceptors*) dengan ditunjukkan oleh dengan ditunjukkan oleh banyaknya atom O dan N. Prediksi sifat fisikokimia dapat dilakukan dengan menggunakan *pkCSM online tool* (Lipinski et al., 2001).

Tabel 2. Prediksi nilai parameter-parameter sifat fisikokimia senyawa fukoidan dan kaptopril dengan menggunakan pkCSM online tool.

No	Ligan	BM (Da)	LogP	Torsion	HBD	HBA	PSA (A ²)	Persyaratan 5 Hukum Lipinski
1	Kaptopril	217,290	0,6279	3	2	3	88,685	Ya
2	Fukoidan	242,249	-1,2966	2	3	6	87,576	Ya

Tabel 3. Prediksi toksisitas senyawa fukoidan menggunakan pkCSM online tool

Nama Model	Nilai Prediksi		Unit
	Kaptopril	Fukoidan	
AMES toxicity	Tidak	Tidak	Kategori (Ya/Tidak)
Dosis toleransi Maks. (Manusia)	1,357	1,537	Numeric (log mg/kg/hari)
<i>hERG I inhibitor</i>	Tidak	Tidak	Kategori (Ya/Tidak)
<i>hERG II inhibitor</i>	Tidak	Tidak	Kategori (Ya/Tidak)
<i>Rat Acute Toxicity (LD₅₀)</i>	1,578	1,570	Numerik (mol/kg)
<i>Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)</i>	1,327	3,425	Numerik (log mg/kg_bw/hari)
Hepatotoksitas	Tidak	Tidak	Kategori (Ya/Tidak)
Sensitivitas kulit	Tidak	Tidak	Kategori (Ya/Tidak)
Toksisitas <i>T. Pyriformis</i>	0,285	0,285	Numerik (log ug/L)
<i>Minnow toxicity</i>	2,645	3,197	Numerik (log mM)
Kelas Toksisitas	V	V	Kategori (I, II, III, IV, V, VI)

Senyawa fukoidan dan kaptopril menunjukkan prediksi bahwa senyawa tersebut mudah untuk diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik karena memenuhi hukum lima Lipinski yaitu berat molekulnya di bawah 500 Dalton, Log P kurang dari 5, HBD di bawah 5, dan HBA di bawah 10 (**Tabel 2**). Sedangkan untuk mengetahui kategori klasifikasi toksisitas senyawa dapat diketahui berdasarkan nilai LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity* (Nations United, 2013).

Nilai LD₅₀ (**Tabel 3**) pada hewan coba (*rodent*) yang dimiliki fukoidan sebesar 1,570 mol/kg (3802 mg/kg) dan kaptopril sebesar 1,578 mol/kg (3429 mg/kg), sehingga keduanya dapat dikategorikan dalam kelas V. Selain itu, fukoidan dan kaptopril tidak bersifat toksik terhadap bakteri (uji mutagenik AMES), hati, dan sensitivitas kulit. Fukoidan dan kaptopril termasuk jenis senyawa kimia yang memiliki efek toksisitas rendah, tetapi berbahaya jika tertelan dalam rentang 2000 < LD₅₀ ≤ 5000 mg/kg, hal ini

sesuai dengan nilai kisaran toksisitas akut yang diperoleh secara eksperimental (atau kategori bahaya toksisitas akut) ke perkiraan titik toksisitas akut untuk digunakan dalam formula klasifikasi campuran dalam pedoman *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* (GHS) (Nations United, 2013), semakin tinggi nilai LD₅₀, maka semakin rendah toksisitasnya.

KESIMPULAN

Prediksi senyawa fukoidan (*4,5-dihydroxy-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-yl hydrogen sulfate*) secara *in silico* menunjukkan kemampuan fukoidan dalam menghambat ACE sebagai target enzim yang mempunyai kemampuan merubah angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 yang merupakan senyawa peptide vasokonstriktor. Fukoidan memiliki nilai *MolDock* dan *Rerank Score* masing-masing yaitu -82,311 kkal/mol dan -70,872 kkal/mol. Hasil penambatan fukoidan tersebut terhadap ACE tidak

berbeda jauh dengan kaptopril sebagai standar obat atau ligan yang memiliki nilai *MolDock* dan *Rerank Score* masing-masing yaitu -84,816 kkal/mol dan -74,758 kkal/mol. Fukoidan dan kaptopril memenuhi hukum 5 Lipinski sehingga dapat mudah diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik serta termasuk kategori kelas V yang mempunyai efek toksisitas rendah, tetapi berbahaya jika tertelan dalam rentang $2000 < LD_{50} \leq 5000$ mg/kg. Fukoidan berpotensi sebagai kandidat obat antihipertensi karena secara prediksi *in silico* memiliki kemampuan yang tidak berbeda jauh dengan kaptopril.

Daftar Pustaka

- Battegay, E.J., Lip, G.Y.H., Bakris, G.L., 2005. Hypertension Principles and Practice. Taylor & Francis Group, New York, USA.
- Carey, R.M., 2007. Hypertension and Hormone Mechanisms. Humana Press, New Jersey, USA.
- Copeland, R.A., 2005. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA.
- Cui, W., Zheng, Y., Zhang, Q., Wang, J., Wang, L., Yang, W., Guo, C., Gao, W., Wang, X., Luo, D., 2014. Low-molecular-weight fucoidan protects endothelial function and ameliorates basal hypertension in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Lab. Investig.* 94, 382–393.
- Cushman, D.W., Ondetti, M.A., 1991. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 17, 589–592.
- Fagyas, M., Uri, K., Siket, I.M., Darago, A., Boczan, J., Banyai, E., Edes, I., Papp, Z., Toth, A., 2014. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) III: Endogenous inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) provides protection against cardiovascular diseases. *PLoS One* 9, 1–13.
- <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/prediction>.
- <https://cactus.nci.nih.gov/translate/>.
- <https://www.rcsb.org/>.
- Huang, S.Y., Zou, X., 2010. Advances and challenges in Protein-ligand docking. *Int. J. Mol. Sci.* 11, 3016–3034.
- Kemenkes RI, 2018. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta.
- Kemenkes RI, 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta.
- Li, B., Lu, F., Wei, X., Zhao, R., 2008. Fucoidan: Structure and bioactivity. *Molecules* 13, 1671–1695.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3–26.
- Maneesh, A., Chakraborty, K., Makkar, F., 2017. Pharmacological activities of brown seaweed *Sargassum wightii* (Family Sargassaceae) using different *in vitro* models. *Int. J. Food Prop.* 20, 931–945.
- Miller, E.M., Cziraky, M., Sarah, A., 2006. ACE inhibitors versus ARBs: comparison of

- practice guidelines and treatment selection considerations. *Formulary* 41, 274–284.
- Molegro, 2013. Molegro virtual docker: User manual. CLC bio, Denmark.
- Nagappan, H., Pee, P.P., Kee, S.H.Y., Ow, J.T., Yan, S.W., Chew, L.Y., Kong, K.W., 2017. Malaysian brown seaweeds *Sargassum siliquosum* and *Sargassum polycystum*: Low density lipoprotein (LDL) oxidation, angiotensin converting enzyme (ACE), α -amylase, and α -glucosidase inhibition activities. *Food Res. Int.* 99, 950–958.
- Nations United, 2013. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) , 5th ed. New York and Geneva.
- Neal, B., MacMahon, S., Chapman, N., 2000. Effects of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, and Other Blood Pressure Lowering Drugs : Results Of Prospectively Designed Overview Of Randomised Trials. *Lancet* 356, 1955–1964.
- Park, B.G., Kwon, S.C., Park, G.M., Ham, J., Shin, W.S., Lee, S., 2008. Vasodilatation effect of farnesylacetones, active constituents of *Sargassum siliquastrum*, on the basilar and carotid arteries of rabbits. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 18, 6324–6326.
- Park, B.G., Shin, W.S., Oh, S., Park, G.M., Kim, N.I., Lee, S., 2017. A novel antihypertension agent, sargachromenol D from marine brown algae, *Sargassum siliquastrum*, exerts dual action as an L-type Ca^{2+} channel blocker and endothelin A/B2 receptor antagonist. *Bioorganic Med. Chem.* 25, 4649–4655.
- Raji, V., Loganathan, C., Sadhasivam, G., Kandasamy, S., Poomani, K., Thayumanavan, P., 2020. Purification of fucoxanthin from *Sargassum wightii* Greville and understanding the inhibition of angiotensin 1-converting enzyme: An in vitro and in silico studies. *Int. J. Biol. Macromol.* 148, 696–703.
- Sharifi, N., Souri, E., Ziai, S.A., Amin, G., Amanlou, M., 2013. Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay. *DARU J. Pharm. Sci.* 21, 1–8.
- Shin, W.S., Oh, S., An, S.W., Park, G.M., Kwon, D., Ham, J., Lee, S., Park, B.G., 2013. 5E- and 5Z-farnesylacetones from *Sargassum siliquastrum* as novel selective L-type calcium channel blockers. *Vascul. Pharmacol.* 58, 299–306.
- Sousa, S.F., Fernandes, P.A., Ramos, M.J., 2006. Review: Protein–Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *PROTEINS Struct. Funct. Bioinforma.* 6515–26 65, 15–26.
- Trott, O., Olson, A.J., 2009. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry. J. Comput. Chem.* 31, 455–461.