

Artikel penelitian

## Potensi Coriatin dan Coriamyrtin *Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser Sebagai Kandidat Obat Penurun Hipertensi; Kajian *in silico*

Dewi Ratih Tirto Sari <sup>1\*</sup>, Maulidia Riska Pratiwi<sup>1</sup>, Heny Yusuf<sup>1</sup>, Siti Zamilatul Azkiyah <sup>1</sup><sup>1</sup> Program studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Situbondo, Indonesia

\* Corresponding author : dewiratihtirtosari@ibrahimiy.ac.id

**Riwayat artikel**

Diterima : 11 Jan 2024

Disetujui : 7 Feb 2024

Diterbitkan : 10 Feb 2024

**Diedit Oleh**

Galih El Fikri

**ABSTRACT**

*Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser belong to *loranthaceae* family, and was found in kelor as parasitic plant. Previous study, *Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser was used for cancer therapy in community. However, another potency of *Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser was limited data. This study investigated bioactive compounds from *Loranthaceae* as antihypertension drug candidates through *in silico* approach. Coriatin and coriamyrtin structure as a targeted ligand was carried out from PubChem NCBI, lisinopril as a native ligand for control was used in this study. Targeted protein that chose for hypertension was angiotensin converting enzyme (ACE), which retrieved from protein data bank. Ligands and protein were docked by Molegro virtual docker version 5.0 and analyzed by PyMol 2.3 and Discovery studio version 21.1.1. docking results showed that coriatin and coriamyrtin posed interaction at the same sites of ACE protein as well as lisinopril. Some active residues of lisinopril that identified on coriatin were GLN281, HIS383, and TYR520, while residues of coriamyrtin that were same as lisinopril were GLU384, GLU411, HIS513, and HIS387. The same binding sites of coriatin and coriamyrtin with lisinopril indicated that both of compounds have potential activity as well as lisinopril. In conclusion, coriatin and coriamyrtin were potentially as antihypertension drug candidates. Further *in vivo* and *in vitro* should be conducted for future investigation.

**Keywords:** ACE inhibitor; antihypertension; coriamyrtin; coriatin; *in silico***ABSTRAK**

Benalu kelor (*Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser merupakan salah satu tanaman benalu yang termasuk dalam family *Loranthaceae*. Benalu kelor banyak digunakan oleh Masyarakat untuk terapi penyakit kanker, namun potensi benalu kelor lainnya belum banyak diteliti, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif benalu (*Loranthaceae*) sebagai kandidat obat hipertensi melalui penghambatan angiotensin converting enzyme secara *in silico*. Senyawa target *Loranthaceae* yaitu coriatin dan coriamyrtin diunduh strukturnya dari database PubChem NCBI, selanjutnya protein target hipertensi yaitu angiotensin converting enzyme (ACE) yang diunduh dari protein data bank. Lisinopril digunakan sebagai control pembandingan inhibitor ACE. Senyawa target dan lisinopril didocking dengan protein ACE dengan molegro virtual docker versi 5.0 dan divisualisasi dengan PyMol versi 2.3 dan Discovery studio versi 21.1.1. analisis docking menunjukkan senyawa coriatin dan coriamyrtin berikatan dengan protein ACE didaerah yang sama dengan lisinopril, dengan residu yang diikat yaitu HIS353. Selain itu beberapa residu coriatin dan lisinopril juga teridentifikasi sama diantaranya GLN281, HIS383, dan TYR520. Residu sisi aktif coriamyrtin yang teridentifikasi di lisinopril antara lain GLU384, GLU411, HIS513, dan HIS387. Residu sisi aktif yang sama antara senyawa target dan lisinopril mengindikasikan bahwa senyawa coriatin dan coriamyrtin berpotensi sebagai kandidat obat hipertensi seperti lisinopril. Penelitian ini disimpulkan bahwa senyawa coriatin dan coriamyrtin yang terkandung di dalam *Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser berpotensi sebagai kandidat obat hipertensi.

**Kata kunci:** antihypertensi; coriamyrtin; coriatin; inhibitor ACE; *in silico***Sitasi :**Sari, D. R. T., Pratiwi, M. R., Yusuf, H., Azkiyah, S. Z. (2024). Potensi Coriatin dan Coriamyrtin *Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser Sebagai Kandidat Obat Penurun Hipertensi; Kajian *in silico*. *Journal of Life Science and Technology*. 2(1). 80-87

## PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu kondisi yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan menyebabkan berbagai resiko penyakit seperti preklampsia, komorbiditas, penyakit ginjal, serangan jantung dan stroke. Penanganan dan pencegahan hipertensi dapat dilakukan dengan mengubah kebiasaan hidup, mengganti pola makan, dan meningkatkan aktivitas fisik seperti olahraga (Oparil *et al.*, 2018). Selain itu, beberapa penelitian mengungkapkan strategi dalam penanganan hipertensi. Regulasi hipertensi dapat dilakukan dengan regulasi melalui system renin - angiotensin, channel kalsium, dan penghambatan beta dan alpha - adrenergic (Ahmad *et al.*, 2023). System renin - angiotensin melalui penghambatan angiotensin converting enzyme (ACE). Beberapa peptide diantaranya peptida DDELRQA, DGELRE, dan DDELRAA dari hazelnut memiliki aktivitas inhibitor ACE dengan stabilitas yang tinggi (Liu *et al.*, 2019). Beberapa peptida yang diisolasi dari protein kedelai, yaitu IPP, LIVTQ, IIAE, dan LVYFPF, menunjukkan potensi inhibitor ACE (Chamata *et al.*, 2020). Beberapa bahan aktif tanaman juga dilaporkan dapat digunakan sebagai kandidat terapi hipertensi. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak sirsak (*Annona muricata*) menunjukkan aktivitas penghambatan ACE dalam pengobatan hipertensi (Suhandi *et al.*, 2022). Senyawa yang terkandung dalam kopi juga diketahui sebagai antihipertensi (Bare *et al.*, 2019, 2020).

Loranthaceae merupakan kelompok tumbuhan benalu atau gulma dan memiliki berbagai tanaman inang seperti tanaman kelor, mangga, dan lainnya. Di Kebun Raya Bogor, Benalu ditemukan pada tanaman inang Arecaceae, Cactaceae, Pandanaceae, Poaceae dan Thymelaeaceae. Jenis benalu yang ditemukan antara lain *Dendrophthoe pentandra*, *Macrosolen chochinensis*, dan *Scurrula atropurpurea* (Tiffani & Santosa, 2018). Di Kawasan Taman Nasional Gunung Rinjani, juga ditemukan empat jenis benalu, diantaranya *Amyema tetraflora*, *Amyema seemeniana*, *Amyema edanoi* dan *Scurrula atropurpurea* (Arianti *et al.*, 2017). Loranthaceae banyak ditemukan di lingkungan sekitar dan digunakan oleh masyarakat sebagai obat berbagai penyakit. Benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) telah dilaporkan efektif menurunkan sel nekrosis pada tikus model hypertensive (Saputri *et al.*, 2021). Benalu kelor (*Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser) merupakan salah satu jenis benalu yang digunakan oleh Masyarakat di Situbondo untuk mengatasi kanker. Namun, kajian farmakologi benalu kelor belum banyak diteliti. Penelitian sebelumnya, ekstrak methanol daun benalu kelor memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> 33,89 µg/mL (Multiawati, 2013). Kajian farmakologi pada benalu hingga saat ini masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa coriatin dan coriamyrtin pada benalu (*Loranthaceae*) sebagai kandidat obat hipertensi melalui *molecular docking*.

## METODE

### Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Instrumentasi, Prodi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy. Penelitian dilakukan pada November - Desember 2023.

### Pengambilan dan pemodelan struktur 3D senyawa

Senyawa target, coriatin dan coriamyrtin diunduh *canonical Smiles* nya dari *PubChem National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Kode akses coriatin yaitu 73813185, sedangkan kode akses coriamyrtin yaitu 433737. Struktur 3D senyawa coriatin dan coriamyrtin dimodelkan dengan program online corina (<https://demos.mn-am.com/corina.html>). Senyawa lisinopril digunakan sebagai kontrol obat, strukturnya diunduh dari database Protein Data Bank dengan kode akses 1086 (Natesh *et al.*, 2003). Ketiga struktur senyawa target diimport ke program Molegro virtual docker versi 5.0 untuk *docking*.

### Pengambilan struktur 3D protein

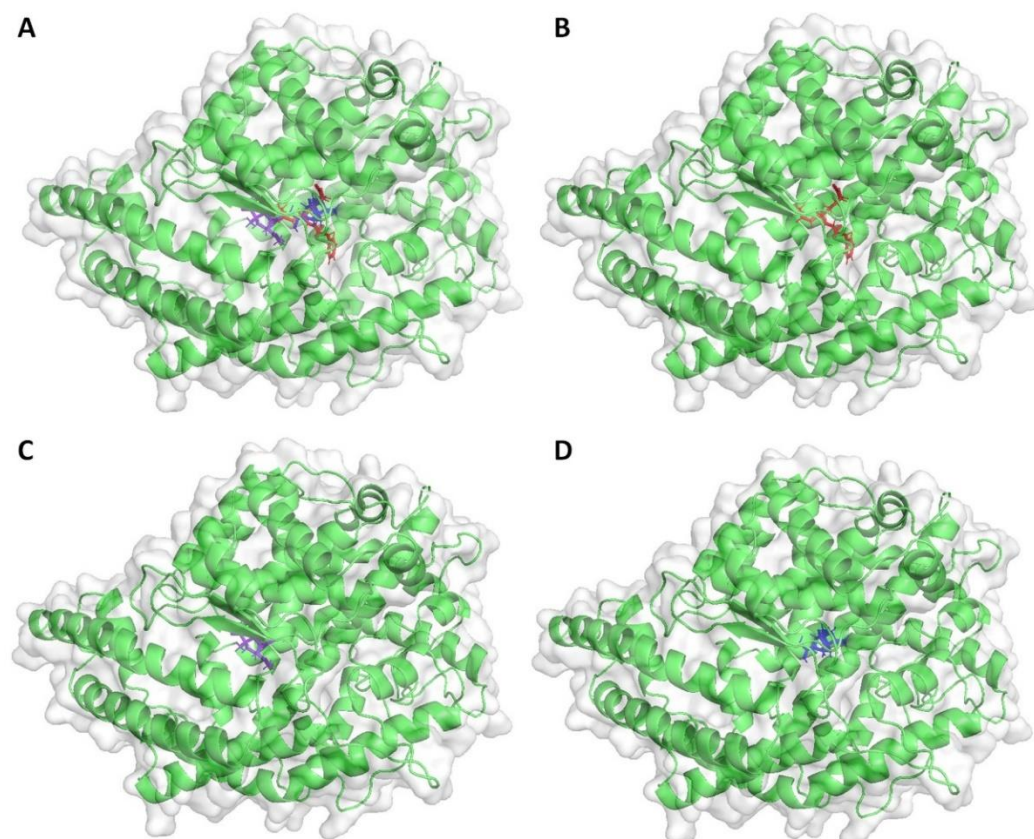
Struktur 3D protein *Human Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) diunduh dari *database protein data bank* dengan kode akses 1086 (Natesh *et al.*, 2003). Struktur protein diimport ke program Molegro virtual docker versi 5.0 dan dilakukan preparasi. Preparasi meliputi pembersihan struktur protein dari covactor, pelarut dan ligand yang berikatan. Selanjutnya protein yang sudah bersih diprediksi binding cavitiesnya dengan parameter *molecular surface van der Waals expansion maximum* 10.

### Simulasi Docking dan Analisis data

Simulasi *docking* senyawa dengan protein ACE dilakukan dengan program Molegro virtual docker versi 5.0 (Bitencourt-Ferreira & De Azevedo, 2019). *Docking* dilakukan pada daerah sisi aktif dengan *grid* protein X= 39.32; Y= 37.73; dan Z= 49.89; radius 13. Parameter yang digunakan yaitu *Setting evaluator init string default, Setting optimizer init string diatur default, Optimizer: MolDock SE params: population size=50, randomize ligand=1, cavity=1, recombine=1, creation energy threshold=100, mutate factor=0.3, debug=0, preoptimize=0, simplex distance factor=1, simplex steps=300, step size =[0.6,1.66667,0.05,0.5], mutate2=0, mutate1=0, deoptimize=0, local optimize=0, max simplex=750, pose generator=[10,10,30], maximum running 10, save pose mol2 format, dan maximum poses 5*. Hasil docking divisualisasi dengan program PyMol versi 2.3 dan dianalisis dengan Discovery Studio versi 21.1.1.

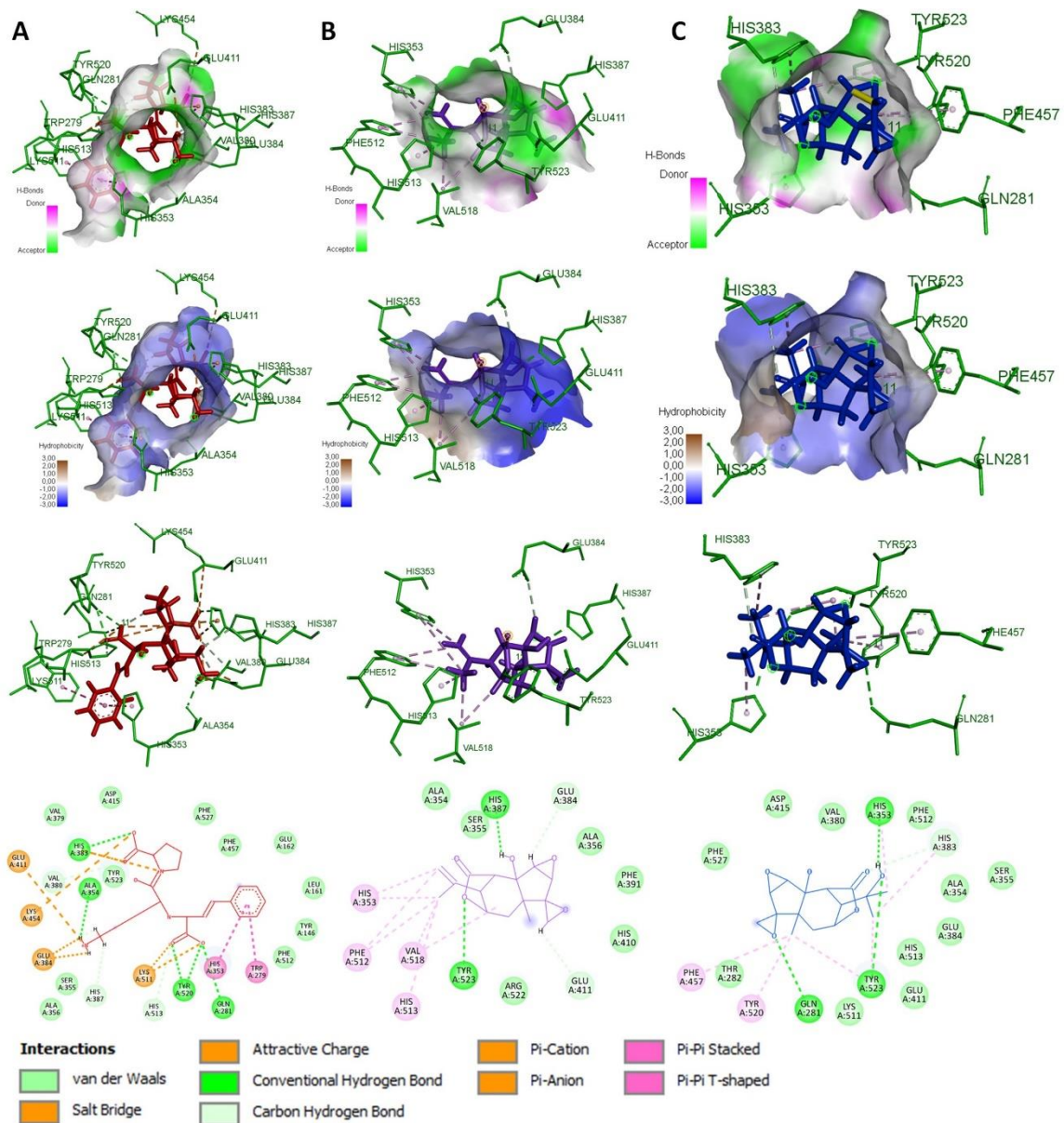
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan struktur 3D, senyawa coriamyrtin dan coriatin berikatan dengan ACE di daerah yang sama dengan lisinopril. Menariknya, senyawa coriamyrtin cenderung berikatan di sisi aktif yang sama dengan lisinopril dibandingkan senyawa coriatin (Gambar 1). Profil ikatan hydrogen pada ketiga kompleks menunjukkan bahwa lisinopril, coriamyrtin, dan coriatin memiliki ikatan hydrogen yang didominasi sebagai *acceptor hydrogen* (Gambar 2). Profil hidrofobisitas kompleks ligan dengan protein menunjukkan hidrofobisitas yang relatif rendah pada lisinopril. Hal ini sesuai dengan tampilan 2D kompleks yang menunjukkan adanya 11 ikatan hydrogen dan 2 interaksi hidrofobik pada kompleks lisinopril dengan protein ACE. Selain itu, lisinopril juga menunjukkan elektrostatis pada residu GLU384, LYS454, LYS511, dan GLU411. Adanya ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik dan elektrostatis menghasilkan energi ikatan lisinopril terhadap protein ACE paling rendah, yakni -369,4 kJ/mol (Gambar 2; Tabel 1).



Gambar 1. Struktur 3D kompleks senyawa dengan protein ACE, A. Kompleks lisinopril, coriamyrtin, dan coriatin dengan ACE, B. kompleks lisinopril – ACE, C. kompleks coriamyrtin – ACE, D. kompleks coriatin – ACE.





Gambar 2. Profil ikatan hydrogen, hidrofobik, struktur 3D dan 2D kompleks ligand dan protein, A. kompleks lisinopril – ACE, B. kompleks coriamyrtin – ACE, C. kompleks coriadin – ACE.

Coriamyrtin berikatan dengan protein ACE menghasilkan energi ikatan  $-151,8$  kJ/mol. Empat residu ACE diikat oleh coriamyrtin dengan ikatan hydrogen. Residu TYR523 mendonorkan atom hidrogen ke C11 dengan jarak  $2,52$  Å, HIS387, GLU411, dan GLU384 menerima atom hidrogen dengan jarak masing-masing  $1,66$ ;  $2,82$ ; dan  $2,74$  Å (Gambar 2; Tabel 1). Beberapa residu ACE menunjukkan interaksi hidrofobik, diantaranya VAL518, HIS353, PHE512, dan HIS513. Residu coriamyrtin juga teridentifikasi pada lisinopril yaitu GLU384, GLU411, HIS513, dan HIS387.

Coriadin membentuk kompleks dengan protein ACE dengan energi yang dihasilkan yaitu  $-123,2$  kJ/mol dengan 4 ikatan hydrogen dan 6 interaksi hidrofobik. Residu yang berikatan dengan ikatan hydrogen antara lain GLN281, TYR523, HIS353, dan HIS383. Sedangkan residu dengan interaksi hidrofobik yaitu HIS353, HIS383, PHE457, TYR520, dan TYR523. Senyawa coriadin juga menunjukkan residu yang sama dengan lisinopril, yaitu GLN281, HIS383, dan TYR520. Residu ACE yang terikat pada ketiga ligand yaitu HIS353. Residu sisi aktif yang sama dengan lisinopril mengindikasikan bahwa coriamyrtin dan coriadin memiliki potensi antihipertensi dengan mekanisme yang sama dengan lisinopril sebagai kontrol.

Tabel 1. Interaksi antara lisinopril, coriamyrtin, dan coriatin terhadap protein ACE

Senyawa	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Lisinopril	-369,4	:11:H26 - A:GLU384:OE1	1,86	Hydrogen Bond;Electrostatic	Salt Bridge;Attractive Charge
		:11:H28 - A:GLU384:OE2	2,16	Hydrogen Bond;Electrostatic	Salt Bridge;Attractive Charge
		A:LYS454:NZ - :11:O4	5,55	Electrostatic	Attractive Charge
		A:LYS511:NZ - :11:O1	3,92	Electrostatic	Attractive Charge
		A:LYS511:NZ - :11:O2	2,83	Electrostatic	Attractive Charge
		:11:N3 - A:GLU411:OE1	5,56	Electrostatic	Attractive Charge
		A:GLN281:NE2 - :11:O1	2,78	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:HIS383:ND1 - :11:O4	2,83	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:TYR520:OH - :11:O1	2,61	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:TYR520:OH - :11:O2	2,67	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:11:H28 - A:ALA354:O	2,23	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:VAL380:CA - :11:O5	3,67	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:HIS513:CE1 - :11:O2	2,60	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:11:H24 - A:HIS387:NE2	2,56	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:11:H25 - A:GLU384:OE2	2,77	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:11:N2 - A:HIS383	4,47	Electrostatic	Pi-Cation
		:11:O5 - A:HIS383	4,12	Electrostatic	Pi-Anion
		A:TRP279 - :11	4,42	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
		A:HIS353 - :11	3,97	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
		Coriamyrtin	-151,8	A:TYR523:OH - :11:O3	2,52
:11:H6 - A:HIS387:NE2	1,66			Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
:11:H4 - A:GLU411:OE2	2,82			Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
:11:H7 - A:GLU384:OE1	2,74			Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:VAL518 - :11	4,91			Hydrophobic	Alkyl
:11:C1 - A:VAL518	3,38			Hydrophobic	Alkyl
A:HIS353 - :11:C1	4,99			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS353 - :11:C3	4,35			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:PHE512 - :11:C1	4,63			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:PHE512 - :11:C3	4,46			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS513 - :11:C1	3,95			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:GLN281:NE2 - :11:O1	2,77			Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:TYR523:OH - :11:O6	3,03			Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
:11:H13 - A:HIS353:NE2	1,93	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond		
A:HIS383:CD2 - :11:O4	3,11	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond		
Coriatin	-123,2	A:HIS353 - :11:C14	4,06	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS383 - :11:C15	4,24	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:PHE457 - :11:C1	5,05	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR520 - :11:C1	5,12	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR523 - :11:C1	3,47	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR523 - :11:C15	5,05	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Lisinopril merupakan metabolit aktif enalapril, bersifat larut air, memiliki berat molekul yang rendah dan tidak memerlukan aktivasi setelah diberikan secara oral. Lisinopril dilaporkan memiliki efektivitas yang tinggi dalam menurunkan tekanan darah secara bertahap dengan mekanisme penghambatan enzim angiotensin converting enzyme (ACE) (Xie *et al.*, 2021). Penghambatan enzim ACE akan menyebabkan terganggunanya konversi angiotensin 1 menjadi angiotensin II yang berakibat pada sekresi aldosterone. Penurunan aldosterone akan menurunkan reabsorpsi sodium dan peningkatan aktivitas renin (Olvera Lopez *et al.*, 2023). Selain lisinopril, sebanyak 42 senyawa derivat captopril berpotensi sebagai antihipertensi. Berdasarkan kajian *molecular docking*, senyawa 2-Pyrrolidin-2-ylidene-N-thiomorpholin-4-ylmethyl-malonamic acid ethyl ester, salah satu dari 42 senyawa derivat captopril memiliki aktivitas penghambatan dengan energi ikat yang paling rendah (Belal *et al.*, 2023). Beberapa agen terapi hipertensi melalui penghambatan ACE telah dilaporkan sebelumnya. Asam kafeat secara *in silico* berpotensi sebagai antihipertensi melalui penghambatan ACE pada daerah inhibitor (Bare *et al.*, 2020). Selain itu, asam klorogenat kopi juga diketahui menghambat ACE (Bare *et al.*, 2019). Senyawa meroterpenoid dari *Sargassum macrocarpum*, diantaranya sargachromenol, 7-methyl sargachromenol, dan sargaquinoic acid menghambat aktivitas ACE secara *in vitro* dan *in silico* (Ko *et al.*, 2023). Senyawa flavonoid kulit apel yang didominasi oleh quercetin-3-glucuronic acid yang menunjukkan toksisitas paling rendah secara *in vivo* (Nileeka Balasuriya & Vasantha Rupasinghe, 2011). Ekstrak biji melinjo juga dilaporkan menghambat aktivitas ACE dalam penanganan hipertensi (Mun'im *et al.*, 2017). Beberapa peptide sintesis juga dilaporkan menghambat ACE dan memiliki efek antihipertensi. Peptide ser-ala-ser-val-ile-pro-val-ser-ala-val-arg-ala (SASVIPVSAVRA) yang diisolasi dari tulang sapi mampu menghambat aktivitas angiotensin converting enzim (ACE) (Gao *et al.*, 2022). Peptida alcalase hydrolysate dari hazelnut melalui kajian docking juga menunjukkan potensinya sebagai inhibitor ACE (Liu *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini, energi ikatan lisinopril menunjukkan energi paling rendah diikuti dengan coriamyrtin dan coriatin. Energi ikatan dalam docking dipengaruhi oleh jumlah ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan kompleksitas struktur protein dan ligand (Sari *et al.*, 2019; Sari, 2020; Sari & Krisnamurti, 2021, 2022).

## KESIMPULAN

Penelitian ini disimpulkan bahwa coriamyrtin dan coriatin dari lorantaceae berpotensi sebagai kandidat obat hipertensi melalui mekanisme penghambatan angiotensin converting enzyme (ACE). Penelitian *in vitro* dan *in vivo* perlu dilakukan untuk penelitian selanjutnya.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kepada Universitas Ibrahimy yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah penelitian Tahun 2024. Terimakasih kepada CV Delta Science yang membantu dalam penggunaan program docking.

## REFERENSI

- Ahmad, H., Khan, H., Haque, S., Ahmad, S., Srivastava, N., & Khan, A. (2023). Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2023, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2023/7890188>
- Arianti, B. S., Mulyaningsih, T., & Aryanti, E. (2017). Identifikasi Jenis-Jenis Benalu (Loranthaceae) Di Resort Kembang Kuning Taman Nasional Gunung Rinjani Lombok Timur. *BioWallacea Jurnal Ilmiah Ilmu Biologi*, 3(1), 50–56.
- Bare, Y., Kuki, A. D., Daeng Tiring, S. S. N., Rophi, A. H., Krisnamurti, G. C., & Tirto Sari, D. R. (2020). In Silico Study: Prediction of the Potential of Caffeic Acid As ACE inhibitor. *El-Hayah*, 7(3). <https://doi.org/10.18860/elha.v7i3.10053>
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197. <https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>
- Belal, A., Elanany, M. A., Al-Karmalawy, A. A., Elkamhawy, A., Abourehab, M. A. S., Ghamry, H. I., & Mehany, A. B. M. (2023). Design of new captopril mimics as promising ACE inhibitors: ADME, pharmacophore, molecular docking and dynamics simulation with MM-PBSA and PCA

- calculations. *Journal of Taibah University for Science*, 17(1), 2210348. <https://doi.org/10.1080/16583655.2023.2210348>
- Bitencourt-Ferreira, G., & De Azevedo, W. F. (2019). Molegro Virtual Docker for Docking. In W. F. De Azevedo (Ed.), *Docking Screens for Drug Discovery* (Vol. 2053, pp. 149–167). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10)
- Chamata, Y., Watson, K. A., & Jauregi, P. (2020). Whey-Derived Peptides Interactions with ACE by Molecular Docking as a Potential Predictive Tool of Natural ACE Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 864. <https://doi.org/10.3390/ijms21030864>
- Gao, X., Bu, F., Yi, D., Liu, H., Hou, Z., Zhang, C., Wang, C., Lin, J.-M., Dang, Y., & Zhao, Y. (2022). Molecular docking and antihypertensive effects of a novel angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptide from yak bone. *Frontiers in Nutrition*, 9, 993744. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.993744>
- Ko, S.-C., Kim, J.-Y., Lee, J. M., Yim, M.-J., Kim, H.-S., Oh, G.-W., Kim, C. H., Kang, N., Heo, S.-J., Baek, K., & Lee, D.-S. (2023). Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Inhibition and Molecular Docking Study of Meroterpenoids Isolated from Brown Alga, *Sargassum macrocarpum*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11065. <https://doi.org/10.3390/ijms241311065>
- Liu, C., Yu, Y., Liu, F., & You, L. (2019). Purification and Molecular Docking Study of Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptide from Alcalase Hydrolysate of Hazelnut (&i&tCorylus heterophylla&i&t; Fisch) Protein. *Food and Nutrition Sciences*, 10(11), 1374–1387. <https://doi.org/10.4236/fns.2019.1011098>
- Mun'im, A., Munadhil, M. A., Puspitasari, N., . A., & Yanuar, A. (2017). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity Of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Seed Extracts And Molecular Docking Of Its Stilbene Constituents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(3), 243. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16108>
- Multiawati, Nur. 2013. Uji Antikanker Ekstrak Metanol Daun Benalu Kelor (*Helixanthera sessiliflora* (Merr.) Denser) Terhadap Cell Line Kanker Payudara T47D. Skripsi Thesis, Uin Sunan Kalijaga.
- Natesh, R., Schwager, S. L. U., Sturrock, E. D., & Acharya, K. R. (2003). Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature*, 421(6922), 551–554. <https://doi.org/10.1038/nature01370>
- Nileeka Balasuriya, B. W., & Vasantha Rupasinghe, H. P. (2011). Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *Functional Foods in Health and Disease*, 1(5), 172. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v1i5.132>
- Olvera Lopez, E., Parmar, M., Pendela, V. S., & Terrell, J. M. (2023). Lisinopril. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482230/>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Saputri, S., Sjakoe, N. A., & Mubarakati, N. (2021). Effects of Mango Mistletoe (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq) Extracts on Brain in Hypertensive Rats Treated with Deoxycorticosterone Acetate (DOCA) - Salt. *JSMARTech*, 2(2), 055–060. <https://doi.org/10.21776/ub.jsmartech.2021.002.02.55>
- Sari, D., Cairns, J., Safitri, A., & Fatchiyah, F. (2019). Virtual Prediction of the Delphinidin-3-O-glucoside and Peonidin-3-O-glucoside as Anti-inflammatory of TNF- $\alpha$  Signaling. *Acta Informatica Medica*, 27(3), 152. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.152-157>
- Sari, D. R. T. (2020). Anti-Apoptotic Activity of Anthocyanins has Potential to inhibit Caspase-3 Signaling. *Journal of Tropical Life Science*, 10(1). <https://doi.org/10.11594/jtls.10.01.03>
- Sari, D. R. T., & Krisnamurti, G. C. (2021). 1-dehydrogingerdione, Senyawa volatil jahe sebagai agen sedatif substitutif  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA); Kajian biokomputasi. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 7(1), 389–395.
- Sari, D. R. T., & Krisnamurti, G. C. (2022). In Silico Repositioning Strategies of Theobromine and Caffeine for Psychiatric and Neurological Disorders. *Journal Proceeding International Conference on Religion, Science and Education*, 1, 685–692.
- Suhandi, C., Bagaskhara, P. P., Muchtaridi, M., Syafitri, R. I. P., Amalia, S. H., Azzahra, A. B., & Citraloka, Z. G. (2022). In Silico Study of Compound Extract In Soursop Plant (*Annona muricata*) as Ace Inhibitor In Hypertension Disease. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v1i1.40533>
- Tiffani, & Santosa, E. (2018). Sebaran Benalu Famili Loranthaceae di Kebun Raya Bogor dan Implikasinya bagi Program Pengendalian. Institut Pertanian Bogor (IPB).

---

Xie, F., Van Bocxlaer, J., & Vermeulen, A. (2021). Physiologically based pharmacokinetic modelling of lisinopril in children: A case story of angiotensin converting enzyme inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), 1203–1214. <https://doi.org/10.1111/bcp.14492>