Jurnal Ilmu Kesehatan (JIKSAN)

Volume 2 No. 1 (2026) 01-15

ISSN: 3109-1911

Studi In Silico Senyawa Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) sebagai Antihipertensi melalui Molecular Docking dan Analisis Farmakokinetik pada Crystal Structure of Human Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)

In Silico Study of Cinnamon Compounds (Cinnamomum burmannii Blume) as Antihypertensives through Molecular Docking and Pharmacokinetic Analysis of the Crystal Structure of Human Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)

Andrian Hoerul Anwar[1], Reza Alrayan[2]*, Rizka Islamia Bashori[2], Khairun Nisa[3]

[1]Fakultas Farmasi, Universitas Islam Bandung, Bandung, indonesia
[2]Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia
[3]Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan dn Teknologi Nurdin Abdurrahman, Aceh, Indonesia

Email: [2]reza.alrayan@iik.ac.id

Article History:
Received: 5 January 2026
Revised: 20 January 2026
Accepted: 5 February 2026

Keyword: *Hypertension; Angiotensin-Converting Enzyme (ACE); Cinnamomum burmannii; Molecular Docking; In silico.*

Abstract

Background*: Hypertension is a major risk factor for cardiovascular diseases and is closely associated with the activity of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE).* ***Purpose****: This study aimed to evaluate the antihypertensive potential of bioactive compounds from cinnamon (Cinnamomum burmannii Blume) as ACE inhibitors using an in silico approach. The target protein used was the crystal structure of human ACE with PDB ID 1O86.* ***Method****: The study began with protein and ligand preparation, followed by binding site prediction using CurPocket and CB-Dock2 to determine grid box coordinates. Molecular docking simulations were performed using AutoDock Vina integrated in PyRx to obtain binding affinity values and the best ligand poses. Ligand–protein interactions were visualized using Discovery Studio to identify key amino acid residues and interaction types. Drug-likeness evaluation was conducted using Lipinski's Rule of Five, and ADMET properties were predicted using pkCSM.* ***Result****: The results demonstrated that all tested compounds were able to bind to the active site of ACE and interact with key residues such as HIS353, TYR523, PHE457, HIS383, and ASP415. Flavonoid compounds (quercetin, luteolin, and apigenin) exhibited more complex and stable interaction patterns compared to other compounds. All compounds fulfilled Lipinski's criteria with no violations, having molecular weights below 500 Da, LogP values below 5, and acceptable numbers of hydrogen bond donors and acceptors. ADMET prediction indicated high intestinal absorption, non- mutagenic properties, and no predicted cardiotoxicity or hepatotoxicity. In conclusion, bioactive compounds from cinnamon show promising potential as antihypertensive candidates through ACE inhibition. However, further in vitro and in vivo studies are required to validate their efficacy and safety.*

Abstrak

Latar Belakang: Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan aktivitas enzim Angiotensin-Converting Enzyme (ACE). **Tujuan**: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antihipertensi senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) sebagai inhibitor ACE menggunakan pendekatan *in silico*. Struktur protein target yang digunakan adalah Crystal Structure of Human ACE dengan PDB ID 1O86. **Metode**: Penelitian diawali dengan persiapan protein dan ligan, dilanjutkan dengan prediksi *binding site* menggunakan CurPocket dan CB-Dock2 untuk menentukan koordinat grid box. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina melalui PyRx untuk memperoleh nilai *binding affinity* dan pose terbaik. Analisis interaksi ligan–protein divisualisasikan menggunakan Discovery Studio untuk mengidentifikasi residu asam amino dan jenis interaksi yang terbentuk. Evaluasi kelayakan obat dilakukan melalui parameter Lipinski's Rule of Five dan prediksi ADMET menggunakan pkCSM. **Hasil**: Hasil menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji mampu berikatan pada sisi aktif ACE dan berinteraksi dengan residu kunci seperti HIS353, TYR523, PHE457, HIS383, dan ASP415. Golongan flavonoid (quercetin, luteolin, dan apigenin) menunjukkan pola interaksi paling kompleks dan stabil dibandingkan senyawa lainnya. Seluruh senyawa memenuhi aturan Lipinski tanpa pelanggaran, dengan
berat molekul <500 Da, LogP <5, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen

dalam batas yang dipersyaratkan. Prediksi ADMET menunjukkan absorpsi usus yang tinggi, tidak bersifat mutagenik, serta tidak terindikasi kardiotoksik maupun hepatotoksik. Secara keseluruhan, senyawa bioaktif kayu manis berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antihipertensi melalui mekanisme penghambatan ACE. Namun, diperlukan studi lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

PENDAHULUAN

Pengembangan kandidat antihipertensi berbasis bahan alam saat ini diarahkan pada pendekatan drug discovery berbasis target molekuler, sejalan dengan kemajuan komputasi kimia dan ketersediaan struktur kristal protein manusia resolusi tinggi. Dalam konteks ini, *angiotensin-converting enzyme* (ACE) tetap menjadi target strategis karena perannya yang sentral dalam regulasi tekanan darah serta validitas klinisnya sebagai sasaran terapi. Pendekatan *in silico* memungkinkan eksplorasi awal senyawa alam secara sistematis dan rasional sebelum memasuki tahap eksperimental yang lebih kompleks (Zulfat et al., 2024).

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang prevalensinya terus meningkat dan menjadi tantangan serius dalam sistem kesehatan global (Collins & Commodore-mensah, 2025). Meskipun terapi farmakologis berbasis penghambat angiotensin-converting enzyme (ACE) telah terbukti efektif dalam mengendalikan tekanan darah, penggunaan jangka panjang obat sintetik masih berpotensi menimbulkan efek samping serta keterbatasan respons pada sebagian pasien. Kondisi ini mendorong kebutuhan akan eksplorasi sumber senyawa alternatif yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan, khususnya yang berasal dari bahan alam yang telah lama digunakan secara empiris dalam pengobatan tradisional (Boachie-Ansah et al., 2023).

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) dikenal luas sebagai tanaman obat dengan berbagai aktivitas biologis, termasuk potensi dalam modulasi sistem kardiovaskular (Handayani, 2024). Namun demikian, pemanfaatan kayu manis sebagai kandidat antihipertensi masih didominasi oleh pendekatan empiris dan uji biologis terbatas, sementara kajian berbasis interaksi molekuler spesifik terhadap target enzim ACE manusia masih relatif minim. Di sisi lain, perkembangan metode *in silico* seperti molecular docking dan analisis farmakokinetik telah menjadi pendekatan mutakhir dalam penemuan dan penyaringan awal kandidat obat, karena mampu memberikan gambaran mekanisme kerja, afinitas ikatan, serta profil farmakokinetik senyawa secara efisien dan sistematis sebelum dilakukan pengujian eksperimental lanjutan (Suhri et al., 2023).

Permasalahan utama yang muncul adalah belum adanya pemetaan komprehensif mengenai kemampuan senyawa aktif kayu manis dalam berinteraksi secara spesifik dengan *crystal structure* ACE manusia serta kelayakannya sebagai kandidat obat antihipertensi ditinjau dari aspek farmakokinetik (Theilen et al., 2024). Sebagian penelitian sebelumnya lebih berfokus pada aktivitas biologis umum atau uji *in vivo*, tanpa mengaitkan secara langsung mekanisme molekuler pada target ACE dan karakteristik ADMET yang menentukan keberhasilan pengembangan obat. Hal ini menimbulkan kesenjangan informasi antara potensi biologis kayu manis dan validasi rasionalnya sebagai agen antihipertensi berbasis target molekuler (Norman et al., 2020).

Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa-senyawa dari kayu manis sebagai antihipertensi melalui pendekatan *in silico*, dengan menitikberatkan pada analisis interaksi molekuler menggunakan molecular docking terhadap *crystal structure of human angiotensin-converting enzyme* serta penilaian profil farmakokinetik dan kelayakan obatnya. Pendekatan ini diharapkan mampu memberikan gambaran mekanistik yang lebih mendalam mengenai afinitas dan stabilitas ikatan senyawa terhadap ACE, sekaligus menilai kemungkinan senyawa tersebut untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat antihipertensi. Studi ini memiliki kelayakan yang tinggi karena memanfaatkan data struktur kristal ACE manusia yang telah tervalidasi serta metode

komputasi yang mapan dan efisien dalam tahap awal penemuan obat. Integrasi molecular docking dengan analisis farmakokinetik memungkinkan penyaringan kandidat senyawa secara rasional, hemat biaya, dan berorientasi pada keberterimaan biologis. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memperkuat dasar ilmiah pemanfaatan kayu manis sebagai antihipertensi, tetapi juga menghadirkan kebaruan berupa pendekatan terintegrasi berbasis target molekuler dan karakteristik farmakokinetik, yang hingga kini masih jarang diaplikasikan secara spesifik pada *Cinnamomum burmannii* terhadap ACE manusia.

METODE PENELITIAN

Metode

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan pendekatan *in silico* yang memungkinkan analisis interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dan protein target dilakukan secara komputasional. Pendekatan ini digunakan untuk mengevaluasi potensi antihipertensi senyawa uji melalui penghambatan aktivitas *human angiotensin-converting enzyme* (ACE), yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah (European Society of Cardiology, 2023). Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Crystal Structure of Human Angiotensin-Converting Enzyme* dengan PDB ID 1O86.

Analisis utama dilakukan melalui metode molecular docking (Mahrosh & Mustafa, 2021), yaitu teknik komputasional yang digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan antara ligan dan protein target serta mengidentifikasi jenis interaksi molekuler yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Hasil docking memberikan informasi mengenai kestabilan kompleks ligan–protein dan potensi senyawa dalam menghambat aktivitas ACE sebagai mekanisme kunci dalam pengendalian hipertensi.

Selain evaluasi afinitas pengikatan, penelitian ini juga mencakup prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa kandidat menggunakan pendekatan komputasional. Analisis ini bertujuan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai calon obat antihipertensi berdasarkan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitasnya (Almuhayawi et al., 2023).

Persiapan Protein dan Ligand

Proses penelitian didukung oleh beberapa perangkat lunak, antara lain PyRx yang terintegrasi dengan AutoDock Vina untuk persiapan protein dan ligan serta simulasi molecular docking, Biovia Discovery Studio Visualizer untuk visualisasi dan analisis interaksi ligan–protein secara mendetail, CB-Dock2 untuk memprediksi lokasi situs pengikatan pada protein target, serta pkCSM untuk memprediksi profil ADMET senyawa secara *in silico*. Penelitian ini dijalankan menggunakan perangkat keras berupa komputer dengan spesifikasi minimal prosesor Intel Core i9, RAM 8 GB, serta media penyimpanan 500 GB. Struktur tiga dimensi protein target ACE (PDB ID: 1O86) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB). Protein tersebut kemudian dipersiapkan menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer dengan tahapan meliputi penghapusan molekul air, ion, serta ligan bawaan pada struktur kristal, diikuti dengan penambahan hidrogen polar untuk meningkatkan akurasi simulasi interaksi molekuler (Rachmawati et al., 2023).

Senyawa ligan yang diuji diperoleh dari basis data PubChem maupun literatur ilmiah terkait dan disiapkan dalam format tiga dimensi (.sdf). Selanjutnya, ligan dikonversi ke format .pdbqt menggunakan PyRx serta dilakukan optimasi energi untuk memastikan konformasi ligan berada pada kondisi paling stabil sebelum proses docking dilakukan(Almuhayawi et al., 2023).

Koordinat grid box

Sebelum simulasi docking, prediksi situs pengikatan dilakukan menggunakan CB-Dock2 untuk menentukan koordinat pusat dan ukuran grid box yang merepresentasikan area aktif

protein. Penentuan parameter grid box ini bertujuan agar proses docking terfokus pada lokasi pengikatan yang relevan secara biologis pada ACE. Untuk protein ACE (PDB ID: 1O86), koordinat dan ukuran grid box ditentukan berdasarkan hasil prediksi CB-Dock2 dengan ukuran grid 25 × 25 × 25 $Å^3$.

Molecular Docking

Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina melalui PyRx untuk memperoleh nilai afinitas pengikatan (binding affinity) dalam satuan kcal/mol serta pose ligan terbaik. Pose dengan nilai energi terendah dipilih sebagai representasi interaksi paling stabil antara ligan dan protein target, kemudian digunakan untuk analisis lanjutan (Saravanan et al., 2022).

Analisis Interaksi Ligand-Protein

Analisis interaksi ligan–protein dilakukan menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer untuk mengidentifikasi residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan serta jenis interaksi yang terbentuk, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan–ACE. (Sumaryada, 2020)

Prediksi ADMET

Sebagai tahap akhir, setiap senyawa dianalisis menggunakan pkCSM untuk memprediksi parameter ADMET yang mencakup bioavailabilitas oral, potensi toksisitas seperti hepatotoksisitas dan mutagenisitas, serta interaksi metabolik dengan enzim sitokrom P450. Hasil analisis ADMET ini digunakan sebagai dasar penilaian kelayakan senyawa kandidat untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat antihipertensi berbasis penghambatan ACE (Souza Silva et al., 2021).

HASIL

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk menilai potensi antihipertensi senyawa kayu manis terhadap enzim ACE (PDB ID: 1O86). Struktur protein dipersiapkan dengan menghapus molekul air dan ligan bawaan, sedangkan ligan dioptimasi energinya sebelum docking. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina untuk memperoleh nilai *binding affinity* dan pose terbaik. Interaksi ligan–protein dianalisis untuk mengidentifikasi residu asam amino dan jenis ikatan yang terbentuk. Tahap akhir meliputi prediksi ADMET guna menilai profil farmakokinetik dan toksisitas, sehingga dapat ditentukan kelayakan senyawa sebagai kandidat obat antihipertensi (Weiye Tao, Laiyou Wang, Guoquan Huang, n.d.).

Evaluasi sifat fisikokimia senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) dilakukan menggunakan parameter *Lipinski's Rule of Five* untuk menilai kelayakan awal sebagai kandidat obat oral. Aturan ini digunakan secara luas dalam studi *in silico* untuk memprediksi potensi bioavailabilitas berdasarkan berat molekul, nilai LogP, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta jumlah rotatable bonds. Analisis ini bertujuan untuk memastikan bahwa senyawa yang memiliki afinitas baik pada hasil *molecular docking* juga memenuhi kriteria farmakokinetik dasar, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi.

Table 1. Kajian Aturan Lipinski Senyawa Uji

CID	Molecular Weight (Da)	LogP	HBD	HBA	Rotatable Bonds	Pelanggaran Lipinski	Keterangan
689043	180.16	1.20	3	3	2	0	Memenuhi
5280343	302.24	1.99	5	7	1	0	Memenuhi
5280445	286.24	2.28	4	6	1	0	Memenuhi
5280443	270.24	2.58	3	5	1	0	Memenuhi
323	146.15	1.79	0	2	0	0	Memenuhi
445858	194.19	1.50	2	3	3	0	Memenuhi

8815	148.21	2.42	0	1	3	0	Memenuhi
10080713	164.20	2.16	0	2	2	0	Memenuhi

Berdasarkan evaluasi *Lipinski's Rule of Five*, seluruh senyawa kayu manis (CID 689043, 5280343, 5280445, 5280443, 323, 445858, 8815, dan 10080713) menunjukkan 0 pelanggaran, sehingga secara teoritis berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Semua senyawa memiliki berat molekul <500 Da (146,15–302,24 Da) dan LogP <5 (1,20–2,58), menandakan keseimbangan kelarutan dan permeabilitas yang baik. Jumlah HBD (0–5) dan HBA (1–7) juga masih dalam batas yang dipersyaratkan, serta rotatable bonds (0–3) menunjukkan fleksibilitas molekul yang optimal (Dev Sharma et al., 2025). Secara keseluruhan, hasil ini mendukung bahwa senyawa aktif *Cinnamomum burmannii* Blume memenuhi kriteria awal sebagai kandidat obat oral dan layak untuk pengembangan lebih lanjut.

Table 2. Profil ADMET Utama Senyawa Uji

CID	Intestinal Absorption (%)	Caco-2 Permeability	BBB Permeability	P-gp Substrate	CYP Inhibition	Total Clearance	AMES	hERG I/II	Hepatotoksisitas
689043	69.41	Tinggi	Rendah	No	Tidak	0.508	No	No / No	No
5280343	77.21	Sedang	Sangat rendah	Yes	CYP1A2	0.407	No	No / No	No
5280445	81.13	Sedang	Rendah	Yes	CYP1A2, CYP2C9	0.495	No	No / No	No
5280443	93.25	Tinggi	Rendah	Yes	CYP1A2, CYP2C19	0.566	No	No / No	No
323	97.34	Sangat tinggi	Netral	No	CYP1A2	0.970	No	No / No	No
445858	93.69	Sedang	Rendah	No	Tidak	0.623	No	No / No	No
8815	94.54	Tinggi	Sedang	No	CYP1A2	0.332	No	No / No	No
10080713	96.35	Tinggi	Sedang	No	CYP1A2	0.203	No	No / No	No

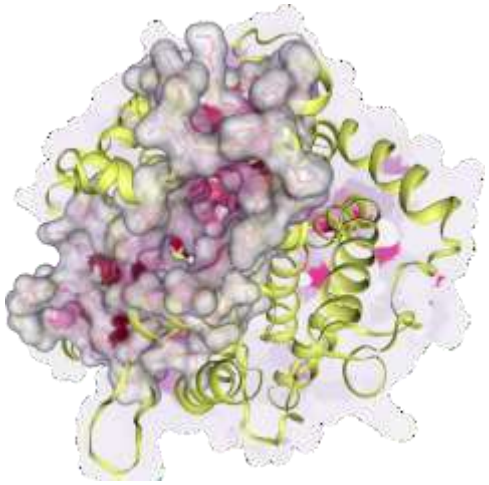
Berdasarkan hasil prediksi ADMET, seluruh senyawa menunjukkan profil farmakokinetik yang secara umum mendukung pengembangan sebagai kandidat obat oral. Nilai intestinal absorption berada pada rentang 69,41–97,34%, yang tergolong tinggi. Senyawa dengan absorpsi tertinggi adalah coumarin (CID 323) sebesar 97,34%, diikuti trans-anethole epoxide (CID 10080713) dan estragole (CID 8815). Sementara itu, caffeic acid (CID 689043) memiliki nilai terendah (69,41%), namun masih dalam kategori baik untuk absorpsi oral.

Dari aspek permeabilitas Caco-2, sebagian besar senyawa berada pada kategori sedang hingga tinggi, menunjukkan potensi permeasi membran usus yang baik. Coumarin menunjukkan

permeabilitas sangat tinggi, sedangkan flavonoid seperti quercetin, luteolin, dan apigenin berada pada kategori sedang.

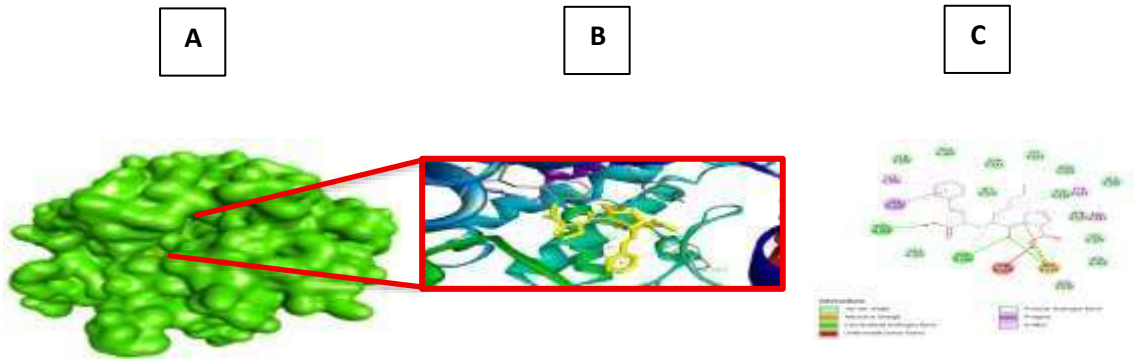
Parameter BBB permeability menunjukkan mayoritas senyawa memiliki permeabilitas rendah hingga sangat rendah, yang mengindikasikan kecilnya potensi penetrasi ke sistem saraf pusat. Hal ini menguntungkan untuk terapi antihipertensi yang tidak menargetkan SSP. Senyawa volatil seperti estragole dan trans-anethole epoxide menunjukkan permeabilitas sedang, sehingga perlu diperhatikan kemungkinan efek sentralnya.

Terkait P-glycoprotein (P-gp**)**, tiga senyawa flavonoid (CID 5280343, 5280445, dan 5280443) terprediksi sebagai substrat, yang dapat memengaruhi distribusi dan bioavailabilitasnya. Pada aspek **inhibisi enzim CYP**, sebagian senyawa berpotensi menghambat CYP1A2, dan beberapa juga CYP2C9 atau CYP2C19, sehingga berpotensi menimbulkan interaksi obat (Saravanan et al., 2022). Dari sisi toksisitas, seluruh senyawa tidak menunjukkan potensi mutagenik (AMES negatif), tidak mengindikasikan risiko kardiotoksisitas (hERG I/II negatif), serta tidak terprediksi hepatotoksik. Nilai total clearance yang bervariasi (0,203–0,970) menunjukkan perbedaan laju eliminasi, dengan coumarin memiliki klirens tertinggi.Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa senyawa aktif kayu manis memiliki profil ADMET yang baik, dengan absorpsi tinggi dan risiko toksisitas rendah, meskipun potensi interaksi enzim CYP perlu menjadi perhatian pada tahap pengembangan selanjutnya. (Nurhidayah et al., 2024).



Gambar 1. Struktur Kristal *binding site* 1O86 dari Enzim Pengubah Angiotensin Manusia dalam kompleks dengan lisinopril PDB ID: 1O86

Berdasarkan hasil analisis pada **Gambar 1.** menggunakan CurPocket, teridentifikasi satu kantong aktif *(cavity)* utama pada struktur protein, yaitu C1. *Cavity* ini memiliki volume sebesar 9438 $Å^3$, yang menunjukkan ukuran kantong yang relatif besar dan berpotensi mampu mengakomodasi ligan dengan ukuran kecil hingga sedang. Pusat koordinat (center) *cavity* C1 terletak pada posisi x = 48, y = 30, dan z = 42, yang menjadi titik referensi utama dalam penentuan grid box pada proses *molecular docking*. Sementara itu, dimensi *cavity (cavity size)* tercatat sebesar 30 Å × 28 Å × 30 Å, menandakan ruang pengikatan yang cukup luas dan memungkinkan fleksibilitas interaksi antara ligan dan residu asam amino di sekitar sisi aktif. Secara keseluruhan, karakteristik volume dan dimensi cavity C1 menunjukkan bahwa kantong ini layak dipertimbangkan sebagai target site untuk proses docking, karena memiliki ruang yang memadai untuk mendukung pembentukan interaksi ligan–reseptor secara optimal (Chen, 2015).



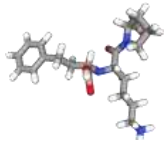
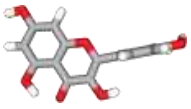
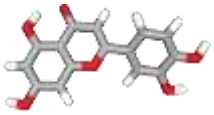
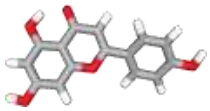
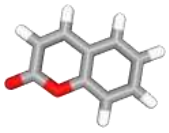
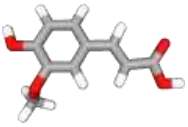
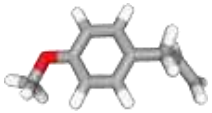
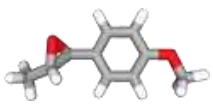
Gambar 2. A. Permukaan Protein 1O86, B. Koordinat pelekatan, C. Visualisasi ikatan residu asam amino

Gambar 2. menampilkan visualisasi struktur permukaan protein 1O86 (*Angiotensin Converting Enzyme/ACE*) yang menunjukkan lokasi kantong aktif (binding site) beserta koordinat pelekatan (grid center) yang digunakan dalam proses molecular docking. Permukaan protein divisualisasikan dalam bentuk surface representation, sehingga cekungan atau cavity tempat ligan berikatan dapat terlihat secara jelas(Norman et al., 2020).

Koordinat pelekatan yang ditampilkan (x, y, z) menunjukkan titik pusat grid box docking yang diarahkan tepat pada kantong aktif protein. Penentuan koordinat ini penting untuk memastikan bahwa proses docking terfokus pada sisi aktif enzim, khususnya area yang secara biologis berperan dalam aktivitas katalitik ACE. Selain itu, gambar juga memperlihatkan visualisasi interaksi antara ligan dan residu asam amino di sekitar binding site dalam bentuk representasi 3D. Residu-residu kunci seperti HIS353, TYR523, PHE457, HIS383, dan ASP415 tampak berada di sekitar ligan dan membentuk berbagai jenis interaksi, seperti ikatan hidrogen, interaksi π–π stacking, π–alkil, maupun interaksi elektrostatik (Odhar et al., 2025).

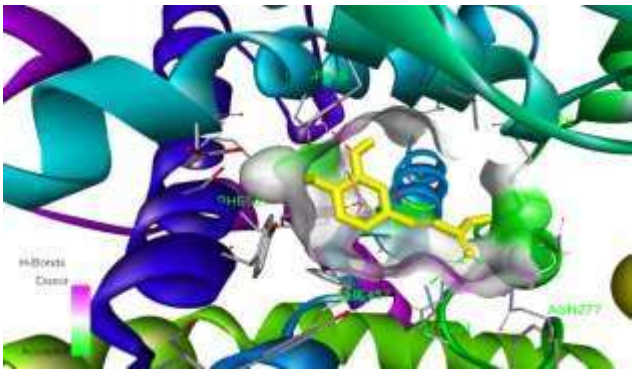
Visualisasi ini memperkuat hasil docking dengan menunjukkan bahwa ligan terikat pada sisi aktif yang relevan secara biologis serta membentuk interaksi dengan residu penting yang diketahui berperan dalam mekanisme penghambatan ACE. Dengan demikian, gambar tersebut memberikan bukti struktural bahwa senyawa uji memiliki potensi sebagai inhibitor ACE melalui pengikatan pada kantong aktif enzim (Marjina et al., 2020).

Tabel 3. 2D senyawa kimia dan residu asam amino

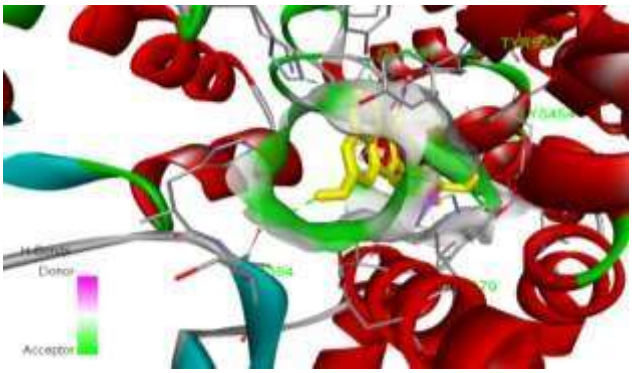
Struktur Kimia	CID	Nama Kimia	Residu asam amino
	5362119	Lisinopril	**Hbond**: HIS353 **Attractive Charge**: ASP415 **Pi-Sigma**: VAL380 **Pi-Alkyl**: ALA354, TYR523, PHE457 ***Unfavorable Donor***: LYS454
	689043	Caffeic Acid	**Hbond**: GLN281, ASN277, GLU376 **Pi-Pi T Shaped**: PHE457, HIS383, PHE527 ***Unfavorable Acceptor***: ASP415
	5280343	Quercetin	**Hbond**: ALA354, HIS513, TYR520, GLN281 **Pi-Anion**: ASP453 **Pi-Pi Stacked**: TYR523 **Pi-Alkyl**: VAL379 ***Unfavorable Donor***: LYS454
	5280445	luteolin	**Hbond**: GLU384, SER355, ARG522 **Pi-Pi T Shaped**: PHE512 **Pi-Alkyl**: VAL518 ***Unfavorable Donor***: ARG522
	5280443	apigenin	**Hbond**: TYR523, GLU411, GLU143 **Pi-Pi T Shaped**: HIS387, PHE512 **Pi-Alkyl**: VAL518
	323	coumarin	**Pi-Pi Stacked**: TYR523
	445858	ferulic acid	**Hbond**: TYR523, GLU384, ASP415 **Pi-Anion**: ASP415 **Pi-Pi Stacked**: HIS383 **Alkyl**: VAL379, VAL380
	8815	Estragole	**Pi-Pi Stacked**: TYR523 **Pi-Alkyl**: PHE457, PHE527, HIS353, HIS513
	10080713	Trans-Anethole epoxide	**Hbond**: TYR523, GLN281 **Pi-Pi Stacked**: HIS383 **Pi-Pi T Shaped**: TYR523 **Pi-Alkyl**: HIS513, HIS353, PHE527

Berdasarkan hasil analisis interaksi molekuler pada T**able 2.** terhadap sisi aktif ACE, seluruh senyawa menunjukkan kemampuan berikatan dengan residu kunci pada kantong aktif, terutama residu aromatik seperti TYR523, PHE457, PHE512, HIS353, dan HIS383, yang berperan penting dalam stabilisasi ligan. Sebagai kontrol, Lisinopril (CID 5362119) membentuk interaksi kuat melalui ikatan hidrogen dengan HIS353, interaksi elektrostatik (attractive charge) dengan ASP415, serta interaksi hidrofobik dengan VAL380, ALA354, TYR523, dan PHE457, menunjukkan pola pengikatan yang kompleks pada sisi aktif. Di antara senyawa uji, Quercetin (CID 5280343) dan Apigenin (CID 5280443) menunjukkan jumlah dan variasi interaksi yang relatif paling lengkap. Quercetin membentuk beberapa ikatan hidrogen (ALA354, HIS513, TYR520, GLN281) serta interaksi π dengan ASP453 dan TYR523, sedangkan Apigenin membentuk ikatan hidrogen dengan TYR523, GLU411, dan GLU143 serta interaksi π dengan HIS387 dan PHE512(Paggi et al., 2024).

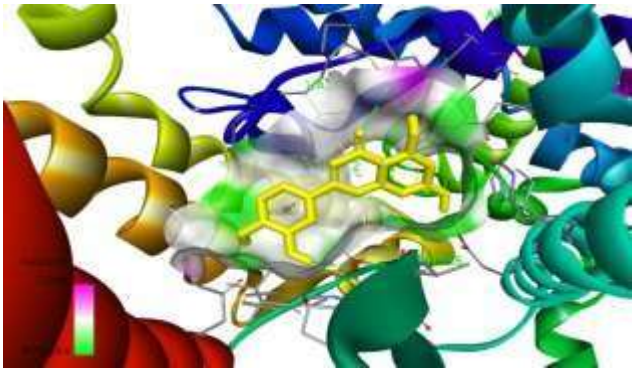
Luteolin (CID 5280445) dan Ferulic acid (CID 445858) juga menunjukkan interaksi hidrogen dengan residu penting seperti GLU384, TYR523, dan ASP415, yang mengindikasikan kontribusi terhadap kestabilan kompleks. Caffeic acid (CID 689043) berinteraksi melalui beberapa ikatan hidrogen (GLN281, ASN277, GLU376) serta interaksi π dengan residu aromatik (PHE457, HIS383, PHE527). Sementara itu, senyawa yang lebih sederhana seperti Coumarin (CID 323) dan Estragole (CID 8815) didominasi oleh interaksi hidrofobik dan π-π stacking, terutama dengan TYR523, menunjukkan pola pengikatan yang lebih sederhana dibandingkan flavonoid. Trans-anethole epoxide (CID 10080713) memperlihatkan kombinasi interaksi hidrogen (TYR523, GLN281) dan interaksi π dengan residu aromatik. Secara keseluruhan, residu TYR523, HIS353, HIS383, PHE457, dan ASP415 muncul sebagai residu kunci dalam proses pengikatan, karena terlibat berulang pada berbagai senyawa. Senyawa golongan flavonoid (quercetin, luteolin, apigenin) menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks dan stabil, sehingga berpotensi memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap ACE dibandingkan senyawa fenilpropanoid sederhana (Hsu, 2020).



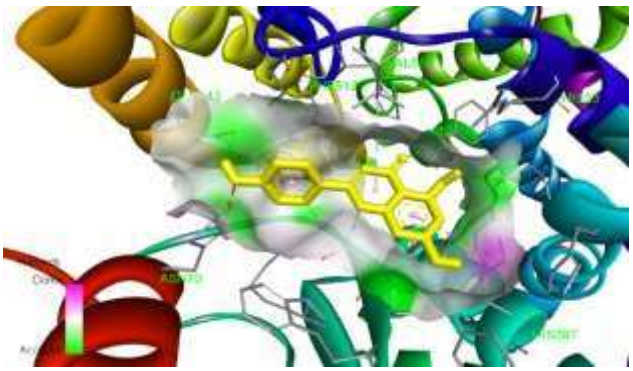
689043



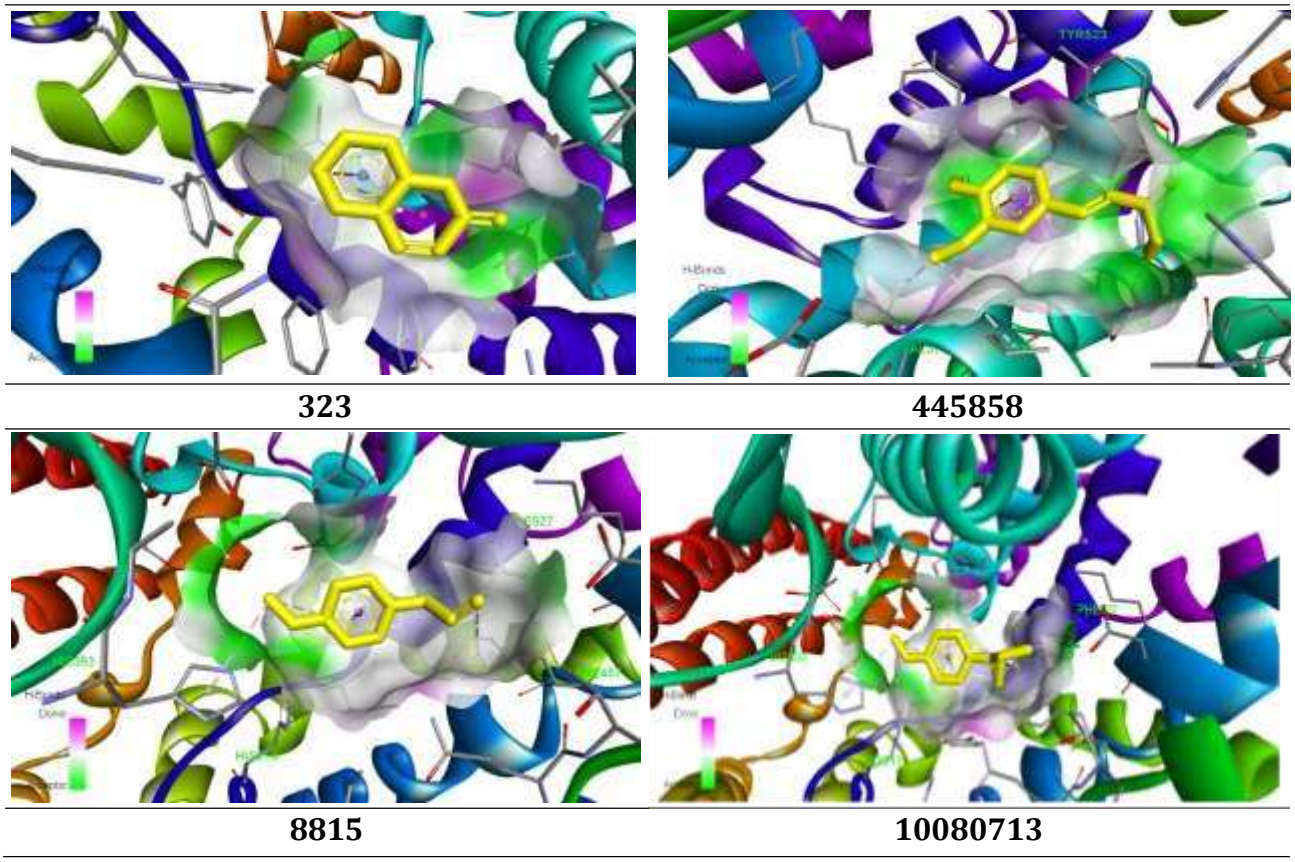
5280343



5280445



5280443



Gambar 4. Visualisasi interaksi Hbond dari senyawa Kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii* Blume)

Berdasarkan visualisasi pada **Gambar 4.** interaksi molekuler pada Gambar 4, masing-masing senyawa aktif dari kayu manis menunjukkan pola interaksi yang berbeda pada sisi aktif protein target, terutama melalui pembentukan ikatan hidrogen (H-bond), interaksi hidrofobik, serta interaksi π (pi). Sebagai pembanding, ligan standar lisinopril (CID 5362119) membentuk ikatan hidrogen dengan residu HIS353, serta interaksi muatan menarik (attractive charge) dengan ASP415. Selain itu, terjadi interaksi pi-sigma dengan VAL380 dan pi-alkyl dengan ALA354, TYR523, dan PHE457, yang memperkuat stabilitas kompleks. Namun demikian, terdapat interaksi tidak menguntungkan (unfavorable donor) dengan LYS454 (Ye et al., 2021). Pada kelompok senyawa aktif kayu manis, caffeic acid (CID 689043) membentuk tiga ikatan hidrogen dengan GLN281, ASN277, dan GLU376, menunjukkan kemampuan interaksi polar yang baik. Senyawa ini juga berinteraksi melalui mekanisme π-π T-shaped dengan PHE457, HIS383, dan PHE527, meskipun terdapat interaksi tidak menguntungkan sebagai akseptor dengan ASP415. Quercetin (CID 5280343) menunjukkan jumlah ikatan hidrogen yang relatif lebih banyak, yaitu dengan ALA354, HIS513, TYR520, dan GLN281, yang mengindikasikan afinitas kuat terhadap sisi aktif. Interaksi tambahan berupa pi-anion dengan ASP453, pi-pi stacked dengan TYR523, serta pi-alkyl dengan VAL379 turut menstabilkan kompleks, walaupun terdapat interaksi tidak menguntungkan dengan LYS454 (Luo et al., 2023).

Luteolin (CID 5280445) membentuk ikatan hidrogen dengan GLU384, SER355, dan ARG522, serta interaksi π-π T-shaped dengan PHE512 dan pi-alkyl dengan VAL518. Namun, ditemukan interaksi tidak menguntungkan pada residu ARG522, yang dapat memengaruhi kestabilan ikatan. Apigenin (CID 5280443) berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan TYR523, GLU411, dan GLU143, serta membentuk interaksi π-π T-shaped dengan HIS387 dan

PHE512, dan pi-alkyl dengan VAL518, menunjukkan kontribusi interaksi aromatik dan hidrofobik yang signifikan. Berbeda dengan senyawa flavonoid lainnya, coumarin (CID 323) hanya menunjukkan interaksi π-π stacked dengan TYR523 tanpa pembentukan ikatan hidrogen, sehingga interaksinya cenderung lebih lemah dan didominasi oleh gaya hidrofobik (Sharmin & Shimu, 2024).

Ferulic acid (CID 445858) memperlihatkan pola interaksi yang cukup stabil melalui ikatan hidrogen dengan TYR523, GLU384, dan ASP415, serta interaksi pi-anion dengan ASP415, π-π stacked dengan HIS383, dan interaksi alkil dengan VAL379 dan VAL380. Pola ini menunjukkan kemiripan sebagian dengan residu penting yang juga berinteraksi dengan ligan standar. Senyawa volatil seperti estragole (CID 8815) hanya membentuk interaksi π-π stacked dengan TYR523 dan pi-alkyl dengan PHE457, PHE527, HIS353, dan HIS513, tanpa ikatan hidrogen, sehingga afinitasnya kemungkinan lebih rendah dibandingkan senyawa polifenol. Sementara itu, trans-anethole epoxide (CID 10080713) mampu membentuk ikatan hidrogen dengan TYR523 dan GLN281, disertai interaksi π-π stacked dengan HIS383, π-π T-shaped dengan TYR523, serta pi-alkyl dengan HIS513, HIS353, dan PHE527, yang menunjukkan kombinasi interaksi polar dan aromatik yang cukup baik (Wang et al., 2023).

Secara keseluruhan, senyawa golongan flavonoid seperti quercetin, luteolin, dan apigenin, serta asam fenolat seperti caffeic acid dan ferulic acid, menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks dan stabil dibandingkan senyawa non-polar seperti coumarin dan estragole. Banyaknya ikatan hidrogen dan keterlibatan residu kunci seperti HIS353, TYR523, GLU384, dan ASP415 mengindikasikan potensi senyawa-senyawa tersebut sebagai kandidat inhibitor yang berinteraksi efektif pada sisi aktif protein target (Jo et al., 2024).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* merupakan metode yang efektif untuk mengevaluasi potensi antihipertensi senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) melalui mekanisme penghambatan enzim ACE (PDB ID: 1O86). Tahapan persiapan protein dan ligan yang tepat, termasuk penghapusan molekul air dan ligan bawaan serta optimasi energi ligan, memastikan bahwa simulasi *molecular docking* dilakukan dalam kondisi yang mendekati keadaan biologis sebenarnya (Xie et al., 2025). Hasil identifikasi *binding site* menggunakan CurPocket menunjukkan adanya satu cavity utama (C1) dengan volume besar (9438 $Å^3$) dan dimensi yang memadai untuk mengakomodasi ligan berukuran kecil hingga sedang. Penentuan grid box yang terfokus pada koordinat pusat cavity memastikan bahwa proses docking berlangsung pada sisi aktif yang relevan secara biologis. Visualisasi struktur permukaan protein (Gambar 2) memperkuat bahwa ligan berikatan pada area katalitik ACE, khususnya di sekitar residu kunci seperti HIS353, TYR523, PHE457, HIS383, dan ASP415.

Dari hasil *molecular docking*, seluruh senyawa menunjukkan kemampuan berinteraksi dengan residu penting pada sisi aktif ACE. Lisinopril sebagai kontrol memperlihatkan pola interaksi kompleks melalui ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik dengan residu kunci, yang menjadi pembanding dalam menilai potensi senyawa uji. Di antara senyawa kayu manis, golongan flavonoid seperti quercetin, luteolin, dan apigenin menunjukkan pola interaksi paling lengkap dengan kombinasi ikatan hidrogen dan interaksi π, yang berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan–protein. Asam fenolat seperti caffeic acid dan ferulic acid juga memperlihatkan interaksi signifikan, terutama dengan TYR523 dan ASP415. Sebaliknya, senyawa yang lebih sederhana seperti coumarin dan estragole didominasi interaksi hidrofobik, sehingga diperkirakan memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan flavonoid (de Jesus et al., 2020).

Evaluasi sifat fisikokimia menggunakan *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi kriteria tanpa pelanggaran. Berat molekul, LogP, jumlah HBD, HBA, dan rotatable bonds berada dalam rentang yang mendukung bioavailabilitas oral. Hal ini menunjukkan bahwa selain memiliki afinitas pengikatan yang baik, senyawa-senyawa tersebut

juga memiliki karakteristik dasar yang sesuai sebagai kandidat obat. Prediksi ADMET semakin memperkuat temuan ini, di mana seluruh senyawa menunjukkan absorpsi usus yang tinggi dan tidak terprediksi bersifat mutagenik, kardiotoksik, maupun hepatotoksik. Meskipun beberapa senyawa berpotensi menghambat enzim sitokrom P450 tertentu, hasil ini masih dalam batas yang dapat dipertimbangkan dalam tahap pengembangan lebih lanjut (Dey et al., 2023).

Secara keseluruhan, integrasi hasil docking, analisis interaksi molekuler, evaluasi Lipinski, dan prediksi ADMET menunjukkan bahwa senyawa aktif kayu manis terutama golongan flavonoid memiliki potensi sebagai inhibitor ACE (de Jesus et al., 2020). Pola interaksi yang melibatkan residu kunci pada sisi aktif serta profil farmakokinetik yang baik mendukung peluang pengembangan senyawa tersebut sebagai kandidat terapi antihipertensi berbasis bahan alam, meskipun tetap diperlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*.

KESIMPULAN

Hasil penelitian *in silico* menunjukkan bahwa senyawa aktif kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Blume) berpotensi sebagai inhibitor ACE melalui interaksi pada residu kunci sisi aktif enzim. Golongan flavonoid seperti quercetin, luteolin, dan apigenin menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks dan stabil. Seluruh senyawa memenuhi kriteria Lipinski tanpa pelanggaran serta memiliki profil ADMET yang baik, dengan absorpsi tinggi dan tanpa indikasi toksisitas utama. Secara keseluruhan, senyawa kayu manis berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antihipertensi, namun masih memerlukan validasi *in vitro* dan *in vivo*.

.

DAFTAR PUSTAKA

Almuhayawi, M. S., Alruhaili, M. H., Gattan, H. S., Alharbi, M. T., Nagshabandi, M. K., Al Jaouni, S. K., Selim, S., & Elnosary, M. E. (2023). 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. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *27*(4), 1238–1247. https://doi.org/10.26355/eurrev_202302_31356

Boachie-Ansah, P., Anto, B. P., Marfo, A. F. A., Dassah, E. T., Cobbold, C. C., & Asiamah, M. (2023). Prevalence, Awareness, and Control of Hypertensive Disorders amongst Pregnant Women Seeking Healthcare in Ghana. In *Journal of pregnancy* (Vol. 2023, p. 4194443). https://doi.org/10.1155/2023/4194443

Chen, Y. C. (2015). Beware of docking! *Trends in Pharmacological Sciences*, *36*(2), 78–95. https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.001

Collins, K. J., & Commodore-mensah, Y. (2025). *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*. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001356

de Jesus, M., Gaza, J. T., Junio, H., & Nellas, R. (2020). Molecular Docking Studies of Aromatherapy Oils against SARS-COV-2. In *ChemRxiv*. MIT Press. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12867308.v1

Dev Sharma, P., Alhudhaibi, A. M., Al Noman, A., Abdallah, E. M., Taha, T. H., & Sharma, H. (2025). Systems Biology-Driven Discovery of Host-Targeted Therapeutics for Oropouche Virus: Integrating Network Pharmacology, Molecular Docking, and Drug Repurposing.

Pharmaceuticals, *18*(5). https://doi.org/10.3390/ph18050613

Dey, D., Hossain, R., Biswas, P., Paul, P., Islam, M. A., Ema, T. I., Gain, B. K., Hasan, M. M., Bibi, S., Islam, M. T., Rahman, M. A., & Kim, B. (2023). 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. *Molecular Diversity*, *27*(2), 857–871. https://doi.org/10.1007/s11030-022-10459-9

European Society of Cardiology. (2023). *2023 ESC Guidelines for the management Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) (United Kingdom), (United Kingdom), Takeshi Kimura (Japan), Vijay Kunadian*. 3720–3826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191

Handayani, F. (2024). *Pengaruh kayu manis terhadap penurunan tekanan darah pasien hipertensi di puskesmas talaga jaya*.

Hsu, C. N. (2020). Amino acids and developmental origins of hypertension. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 6, pp. 1–20). https://doi.org/10.3390/nu12061763

Jo, H. G., Baek, C. Y., Kim, D., Kim, S., Han, Y., Park, C., Song, H. S., & Lee, D. (2024). 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. *Frontiers in Pharmacology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1282943

Luo, W., Deng, J., He, J., Yin, L., You, R., Zhang, L., Shen, J., Han, Z., Xie, F., He, J., & Guan, Y. (2023). Integration of molecular docking, molecular dynamics and network pharmacology to explore the multi-target pharmacology of fenugreek against diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *27*(14), 1959–1974. https://doi.org/10.1111/jcmm.17787

Mahrosh, H. S., & Mustafa, G. (2021). An in silico approach to target RNA-dependent RNA polymerase of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals. *Environment, Development and Sustainability*, *23*(11), 16674–16687. https://doi.org/10.1007/s10668-021-01373-5

Marjina, , Singh, A., Sharma, A., Narang, R. K., & Singh, G. (2020). Management of Hypertension with Conventional and Herbals Drugs. In *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* (Vol. 10, Issue 3, pp. 280–287). Society of Pharmaceutical Tecnocrats. https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3.3998

Norman, R. A., Ambrosetti, F., Bonvin, A. M. J. J., Colwell, L. J., Kelm, S., Kumar, S., & Krawczyk, K. (2020). Computational approaches to therapeutic antibody design: Established methods and emerging trends. *Briefings in Bioinformatics*, *21*(5), 1549–1567. https://doi.org/10.1093/bib/bbz095

Nurhidayah, E. S., Hidayati, D., Habiba, R., & Maulidya, S. A. I. (2024). *Molecular Docking and ADMET Studies to Investigate Antioxidant Potency of New Amides of Piper retrofractum Vahl by Targeting Keap1 Inhibitor*. *1358*, 12003. https://doi.org/10.1088/1755-1315/1358/1/012003

Odhar, H. A., Ibrahim, A. A., & Hashim, A. F. (2025). *Computational Screening of Traditional Chinese Medicine (TCM) Library to Identify Potential Inhibitors of H5N1 Avian Influenza*

Neuraminidase : A Molecular Docking and Dynamics Simulation Study. *18*(June), 1590–1600.

Paggi, J. M., Pandit, A., & Dror, R. O. (2024). The Art and Science of Molecular Docking. *Annual Review of Biochemistry*, *93*(1), 389–410. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000

Rachmawati, E., Suharti, S., Sargowo, D., Sekar Kinasih, L., Octaviano, Y. H., Mutiah, R., Ismail, M., & Munjin Nasih, A. (2023). Metabolite profiling, hypolipidemic, and anti-atherosclerosis activity of mixed vegetable fermentation extract. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *31*(5), 639–654. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.004

Saravanan, R., Raja, K., & Shanthi, D. (2022). GC–MS Analysis, Molecular Docking and Pharmacokinetic Properties of Phytocompounds from Solanum torvum Unripe Fruits and Its Effect on Breast Cancer Target Protein. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *194*(1), 529–555. https://doi.org/10.1007/s12010-021-03698-3

Sharmin, M., & Shimu, S. (2024). *Computational screening and molecular docking of compounds from Traditional Chinese Medicine (TCM) by targeting DNA topoisomerase I to design potential anticancer drugs*. 1–14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310364

Souza Silva, J. A., Tunes, L. G., Coimbra, R. S., Ascher, D. B., Pires, D. E. V., & Monte-Neto, R. L. (2021). Unveiling six potent and highly selective antileishmanial agents via the open source compound collection 'Pathogen Box' against antimony-sensitive and -resistant Leishmania braziliensis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *133*(December 2020). https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111049

Suhri, L., Santi, I., Farmasi, F., & Indonesia, U. M. (2023). *REVIEW ARTIKEL : POTENSI KAYU MANIS (Cinnamomum burmannii) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI*. *1*(3), 185–190.

Sumaryada. (2020). Molecular Docking Evaluation of Some Indonesian's Popular Herbals for a Possible COVID-19 Treatment. In *Biointerface Research in Applied Chemistry* (Vol. 11, Issue 3, pp. 9827–9835). AMG Transcend Association. https://doi.org/10.33263/briac113.98279835

Theilen, L. H., Varner, M. W., Esplin, M. S., & Horne, B. D. (2024). Cardiovascular morbidity and mortality following hypertensive disorders of pregnancy. In *Pregnancy Hypertension* (Vol. 36, p. 101122). Elsevier BV. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2024.101122

Wang, J., Bai, Y., Guan, X., Lao, Y., & Dong, Z. (2023). Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of chronic prostatitis treatment using Xiaochaihutang. *Asian Journal of Surgery*, *46*(11), 4798–4800. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.05.105

Weiye Tao, Laiyou Wang, Guoquan Huang, M. L. (n.d.). *Molecular Docking-Based Study of Compatible Theory of TCM Molecular Docking-Based Study of Compatible Theory of*. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1168/3/032126

Xie, C., Chen, R., Zhou, S., Lin, Y., Liu, J., Su, L., Pang, M., Guo, Z., & Luo, F. (2025). *Comparative Effectiveness of Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin Emulation Studies*. *December*, 2072–2081. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25549

Ye, J., Li, L., & Hu, Z. (2021). Exploring the Molecular Mechanism of Action of Yinchen Wuling Powder for the Treatment of Hyperlipidemia, Using Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation. *BioMed Research International*, *2021*. https://doi.org/10.1155/2021/9965906

Zulfat, M., Hakami, M. A., Hazazi, A., Mahmood, A., Khalid, A., Alqurashi, R. S., Abdalla, A. N., Hu, J., Wadood, A., & Huang, X. (2024). Identification of novel NLRP3 inhibitors as therapeutic options for epilepsy by machine learning-based virtual screening, molecular docking and biomolecular simulation studies. *Heliyon*, *10*(15), e34410. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34410