

Studi *Molecular Docking* dan Studi Farmakokinetik Senyawa Resveratrol Sebagai Kandidat Antidiabetes

Molecular Docking and Pharmacokinetic Study of Resveratrol as Antidiabetic Candidate

Fahmi Muhamad Naser*. Ruswanto Ruswanto

¹Program Studi S1 Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada,
Tasikmalaya, 46115, Indonesia.

*Corresponding author email: fahminaser11@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes adalah penyakit metabolik tidak menular yang memiliki tanda peningkatan glukosa darah. Pada penelitian ini dilakukan uji antidiabetes dari senyawa alam resveratrol dengan metode molecular docking. Selain itu dilakukan juga prediksi farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa resveratrol. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa resveratrol memiliki binding energi yang lebih kecil dibanding ligan alami yang menunjukkan afinitas yang lebih besar sehingga resveratrol berpotensi sebagai kandidat antidiabetes. Untuk uji farmakokinetik menunjukkan bahwa resveratrol memiliki permeabilitas yang buruk, (nilai Caco-2 dibawah 4) dan memiliki penyerapan usus yang baik (89,054%). Untuk toksisitas, pada AMES *toxicity* resveratrol tidak bersifat mutagen dan resveratrol tidak bersifat hepatotoksik.

Kata kunci: Antidiabetes *Molecular Docking*, Resveratrol

ABSTRACT

Diabetes is a non-communicable metabolic disease that has signs of elevated blood glucose. In this study, the antidiabetic test of the natural compound resveratrol was carried out using the molecular docking method. In addition, predictions of pharmacokinetics and toxicity of the resveratrol compound were also carried out. The results of this study indicate that resveratrol has a lower binding energy than natural ligands which show greater affinity so that resveratrol has the potential as an antidiabetic candidate. The pharmacokinetic test showed that resveratrol had poor permeability (Caco-2 values below 4) and had good intestinal absorption (89,054%). For AMES toxicity, resveratrol is not mutagen and resveratrol is not hepatotoxic.

Key words: Antidiabetic, *Molecular Docking*, Resveratrol

Pendahuluan

Diabetes merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan meningkatnya glukosa darah yang menyebabkan kerusakan pada organ manusia. Sekitar 422 juta orang di dunia menderita diabetes (WHO, 2021). Di Indonesia sendiri pada tahun 2019, jumlah penderita diabetes melitus sebanyak 10,7 juta orang dan menduduki peringkat 7 dunia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Perkembangan obat sebagai agen antidiabetes banyak dilakukan hingga saat ini. Saat ini tren *back to nature* banyak dilakukan oleh peneliti. Salah satu senyawa obat yang dapat digunakan sebagai kandidat antidiabetes adalah resveratrol. Resveratrol (3, 5, 4'-*trihydroxy-trans-stilbene*) merupakan senyawa polifenol nonflavonoid yang termasuk dalam kelas stilbenoid. Senyawa ini dapat ditemukan dalam anggur, berbagai buah beri, kacang tanah, dan kedelai (Jeyaraman et al., 2020).

Beberapa penelitian sebelumnya mengenai aktivitas antidiabetes dari resveratrol. Menurut Oyenih dkk.(2016), uji in vitro aktivitas antidiabetes dari resveratrol telah banyak dilakukan dan menghasilkan hasil yang memuaskan sehingga perlu dilakukan uji lain seperti uji klinis (Oyenih et al., 2016). Selain uji in vitro, dapat dilakukan juga uji in silico untuk mempelajari interaksi antara senyawa dan enzim, reseptor dan profil farmakokinetik sebagai parameter untuk memprediksi kandidat obat baru untuk

penyakit tertentu (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Pada penelitian ini akan dilakukan penelitian secara in silico senyawa resveratrol sebagai kandidat obat diabetes.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah beberapa perangkat lunak dan perangkat keras. Perangkat lunak yang akan digunakan diantaranya *AutodockTools* 1.5.6, *MarvinSketch* versi 21.17.0, *Discovery Studio Version 20.1*, *Molegro*, dan program berbasis web seperti *PDB*, *PubChem*, dan *pkCSM*. Perangkat keras yang digunakan adalah personal computer dengan spesifikasi Inter® Core™ i5-8265U @ 1.60GHz (8 CPUs) x 8.00 GB of RAM 64-Bit *Operating System of Windows 10*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa resveratrol, dan reseptor α -glukosidase (PDB ID 3a4a)

Jalannya Penelitian

1. Preparasi Ligan

Ligan resveratrol dapat diunduh dan tersedia pada website pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kemudian ligan diprotonasi pada pH darah (7,4) dan konformasi dilakukan pada struktur senyawa resveratrol menggunakan perangkat lunak *MarvinSketch* dari *chemaxon*. Kemudian ligan yang telah dipreparasi disimpan dengan format file .mol2 (Purnomo, 2013).

2. Identifikasi Reseptor Target

Reseptor target harus dianalisis terlebih dahulu dengan melihat profil protein PDB dengan kode 3a4a pada website <http://www.ebi.ac.uk/pdbsum>. Hasil analisis harus dilihat dan dipastikan bahwa protein baik digunakan dan sesuai dengan plot Ramachandran (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018).

3. Preparasi Reseptor dan Ligan Alami

Reseptor α -glukosidase diunduh dari website protein data bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan format pdb. Selanjutnya reseptor dipreparasi untuk menghilangkan molekul air dan menambahkan atom hidrogen dengan bantuan software *AutodockTools* 1.5.6 dan kemudian hasil optimasi disimpan dalam format pdb (Ruswanto, Nofianti, et al., 2018).

4. Validasi Docking

Metode dan program *Autodock* harus divalidasi untuk memperoleh metode yang dapat dipercaya. Kemudian semua protein reseptor yang telah diunduh kemudian dipilih ligan alaminya untuk validasi metode. Validasi metode dilakukan dengan cara meredocking ligan alami terhadap binding site reseptornya. Parameter validasi metode yang digunakan adalah nilai RMSD. Metode dikatakan baik apabila nilai $RMSD \leq 2$. Metode tidak dapat dipercaya apabila nilai $RMSD \geq 2$ (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). (Ruswanto, 2015; Ruswanto et. al., 2018; Ruswanto et. al., 2022; Ruswanto et. at, 20210).

5. Molecular Docking

Ligan yang telah dipreparasi dioptimasi dan format file dikonversi dari .mol2 ke format file PDBQT dengan menggunakan *AutodockTools*-1.5.6. Virtual skrining semua senyawa kompleks Co(III)-Thiourea dilakukan melalui perangkat lunak *pyRx* sebagai alat bantu docking. Konfigurasi file parameter grid dan docking dibuat dengan *AutodockTool* 1.5.6. Selanjutnya dicari grid map untuk setiap atom ligan. Grid map diperoleh dari *Autodock4* yang terintegrasi *autodock* dan *autogrid*. Analisis tiap ligan di atur dalam *default* docking dan dijalankan LGA untuk 100 *running* pada tiap ligan. Selanjutnya dilakukan prediksi residu asam amino pada situs aktif reseptor target yang berinteraksi dengan ligan dengan bantuan file parameter grid (Umesh et al., 2021). Senyawa dengan hasil terbaik dilakukan visualisasi dengan perangkat lunak *Discovery Studio* 20.1 untuk melihat interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D.

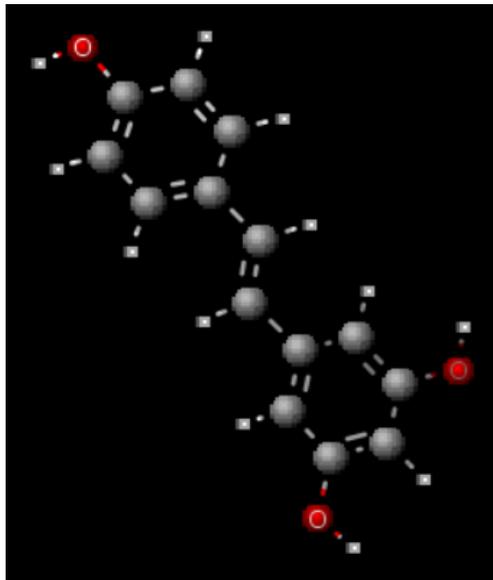
6. Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Pendekatan komputasi untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas dapat dilakukan dengan bantuan website *pkCMS* yang dapat diakses secara bebas melalui laman <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcms> (Pires et al., 2015).

Hasil dan Pembahasan

1. Preparasi Ligan

Ligan resveratrol yang telah diunduh dari pubchem dilakukan optimasi menggunakan perangkat lunak *MarvinSketch* dengan cara protonasi pada pH 7,4 dan dilakukan konformasi. Setelah itu diambil konformasi dengan energi yang paling kecil. Hasil preparasi ligan dapat dilihat pada gambar 1.



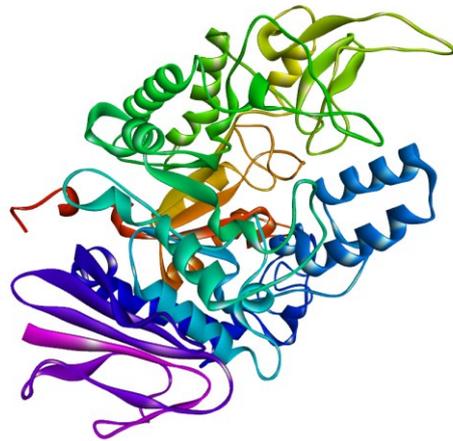
Gambar 1. Hasil Optimasi dan Konformasi Resveratrol

Dari preparasi ligan uji resveratrol didapatkan nilai energi total paling rendah 18,38 kkal/mol. Energi total dari senyawa uji harus diminimalkan sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil (Aditya Fitriyani et al., 2008).

2. Preparasi Reseptor dan Ligan Alami

Reseptor α -glukosidase dipreparasi dengan cara dipisahkan antara protein dan ligan alaminya

menggunakan aplikasi *Discovery Studio*. Sebelumnya telah dihilangkan terlebih dahulu molekul air dan dilakukan penambahan hidrogen dan muatan (Ruswanto, Nofianti, et al., 2018). Preparasi reseptor bertujuan untuk memberikan *pocket* sebagai tempat berikatan antara senyawa uji dengan protein target (Rastini et al., 2019). Hasil preparasi protein dan ligan alami dapat dilihat pada gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Protein Hasil Preprasi



Gambar 3. Ligan Alami Hasil Preparasi

Gambar 5. Visualisasi Hasil Docking Resveratrol dengan 3A4A

| Nama Senyawa | ΔG kkal/mol | Interaksi dengan Asam Amino | |
|--------------|---------------------|---|--|
| | | Ikatan Hidrogen | Ikatan Hidrofobik |
| Resveratrol | -7,16 | ASP352, HIS351, ARG213, TYR158, GLN182, ASP69 | HIS112, ASP215, GLU277, ASN415, ARG315, GLN279, PHE178, PHE159, PHE303, VAL216, TYR72, |
| Ligan Alami | -6,21 | ASP352, HIS351, GLU277, ARG213 | HIS112, VAL109, PHE178, GLN182, PHE159, ARG442, ARG446, PHE303 |

Tabel 2. Hasil *Molecular Docking* resveratrol dan ligan alami terhadap reseptor 3A4A

Dapat dilihat dari gambar 4, 5 dan tabel 2, senyawa resveratrol mampu berikatan dengan asam amino ASP352, HIS351 yang juga melakukan ikatan dengan ligan alami. Ini artinya sisi aktif resveratrol dan ligan alami sudah sama sehingga akan dihasilkan afinitas yang sama juga (Rastini et al., 2019).

5. Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Senyawa resveratrol diprediksi profil farmakokinetik dan toksisitasnya menggunakan program berbasis web yaitu pkCSM. Parameter yang digunakan adalah Caco-2, *Human Intestinal Absorption*, *Plasma Protein Binding*. Parameter Caco-2 diperlukan untuk menentukan besarnya permeabilitas suatu senyawa. *Human Intestinal Absorption* digunakan untuk memprediksi persentase penyerapan obat di usus, dan *Protein Plasma Binding* untuk memprediksi nilai obat yang terikat pada protein plasma dengan satuan persen (Mardianingrum et al., 2021). Resveratrol memiliki nilai permeabilitas 1.91, nilai ini termasuk

kedalam rentang permeabilitas rendah. Sedangkan nilai *Human Intestinal Absorption* dari resveratrol adalah 89,057 %, nilai ini termasuk nilai yang baik. Dan nilai dari persentase pengikatan protein plasma menunjukkan nilai 82,6 % termasuk nilai 82,6 % termasuk kedalam kriteria terikat lemah (<90 %) (Mardianingrum et al., 2021). Sedangkan toksisitas, pada toksik AMES resveratrol tidak mutagen dan tidak memiliki sifat hepatotoksik.

Simpulan

Dari hasil *molecular docking* dapat disimpulkan bahwa senyawa resveratrol dapat berikatan dan memiliki interaksi dengan reseptor α -glusidase (3A4A) dan memiliki binding energi yang lebih kecil dibanding ligan alami. Kelemahan dari resveratrol adalah permeabilitasnya yang buruk. Untuk toksisitas resveratrol tidak mutagen (AMES toxicity) dan tidak bersifat hepatotoksik.

Pustaka

- Aditya Fitriyasari, Wijayanti, N. K., Ismiyati, N., Dewi, D., Kundarto, W., Sudarmanto, B. A., & Meiyanto, E. (2008). STUDI POTENSI KURKUMIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMs): DOCKING PADA RESEPTOR ESTROGEN β . *Pharmacon*, 9(Juni), 27–32.
- Jeyaraman, M. M., Al-Yousif, N. S. H., Singh Mann, A., Dolinsky, V. W., Rabbani, R., Zarychanski, R., & Abou-Setta, A. M. (2020). Resveratrol for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011919.pub2>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *INFODATIN DIABETES MELITUS*.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83. <https://doi.org/10.20961/alchেমy.17.1.43979.83-95>
- Oyenihi, O. R., Oyenihi, A. B., Adeyanju, A. A., & Oguntibeju, O. O. (2016). Antidiabetic Effects of Resveratrol: The Way Forward in Its Clinical Utility. *Journal of Diabetes Research*, 2016(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2016/9737483>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Purnomo, H. (2013). *KIMIA KOMPUTASI UNTUK FARMASI DAN ILMU TERKAIT*. Pustaka Pelajar.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 180. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>
- Ruswanto, R. (2015). Desain dan pemodelan molekul turunan 1, 3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 9(1), 14.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., & Siswandono, S. (2018). 1-(4-Hexylbenzoyl)-3-methylthiourea. *Molbank*, 2018(3), M1005.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Ruswanto, R., Miftah, A. M., & Tjahjono, D. H. (2021). In silico study of 1-

benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*, 34, 100741.

- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Lestari, T. (2018). Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV. *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(1), 57–66. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.6867>
- Umesh, Kundu, D., Selvaraj, C., Singh, S. K., & Dubey, V. K. (2021). Identification of new anti-nCoV drug chemical compounds from Indian spices exploiting SARS-CoV-2 main protease as target. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3428–3434. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763202>
- WHO. (2021). *DIABETES*. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1