

Molecular Docking, Pharmacokinetics, and Toxicity Prediction (ADMET) of Chalcone (E)-1,3-di(naphtalene-1-yl)prop-2-en-1-on (K) as an Antidiabetic Candidate

Alissa Qutrinnada¹, Hesi Hertikawati², Ruswanto³

¹Departement of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia.

* Corresponding author email :

alissaqutrin@gmail.com, hesihertikawati@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus ialah penyakit yang disebabkan oleh adanya kerusakan sel beta pancreas sehingga adanya gangguan pada produksi insulin. Penyebab diabetes melitus tipe II disebabkan oleh kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pancreas. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan prediksi farmakokinetik dan toksisitas senyawa Chalcone (E)-1,3-di(naphtalene-1-yl)prop-2-en-1-on (K) sebagai kandidat obat diabetes melitus Tipe II dengan studi molekular docking menggunakan software AutoDockTools-1.5.9 ditentukan score terbaik antara ligan uji dan protein target yang diperoleh dari RCSB PDH dengan kode 2G63 serta dilakukan prediksi fisikokimia menggunakan Lipinski Rule of Five dan farmakokinetik menggunakan pkcsm-pharmacocinetics. Diperoleh hasil ADME, absorbansi intestinal 96%, distribusi VDss 0,76 L/kg, BBB permeability 0,744. Metabolisme diperoleh adanya substrat CYP3A4, dengan nilai eksresi nilai Renal OCT2 substrat yang menunjukkan ada atau tidaknya kontraindikasi molekul obat dengan OCT2 ginjal dengan nilai 0,115 ml/min/kg. Dan dosis maksimum pada manusia 0,669 mg/kg/day serta tidak berpotensi terhadap hepatoksisitas.

Kata kunci: Anti-diabetes, ADMET, Dipeptidyl peptidase-IV, Kalkon K, Molekular docking.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a disease caused by damage to pancreatic beta cells so that there is a disturbance in insulin production. The cause of type II diabetes mellitus is caused by an increase in blood sugar due to a decrease in low insulin secretion by the pancreas gland. This study aims to determine the prediction of pharmacokinetics and toxicity of Chalcone (E)-1,3-di(naphthalene-1-yl)prop-2-en-1-on (K) as a candidate drug for Type II diabetes mellitus by molecular docking studies. using AutoDockTools-1.5.9 software, the best score was determined between the test ligand and target protein obtained from RCSB PDH with code 2G63 and physicochemical predictions were made using the Lipinski Rule of Five and pharmacokinetics using pkcsm-pharmacocinetics. The results obtained were ADME, intestinal absorbance 96%, distribution of VDss 0.76 L/kg, BBB permeability 0.744. Metabolism obtained in the presence of CYP3A4 substrate, with an excretion

value of Renal OCT2 substrate value which indicates the presence or absence of contraindications to drug molecules with renal OCT2 with a value of 0.115 ml/min/kg. And the maximum dose in humans is 0.669 mg/kg/day and has no potential for hepatotoxicity.

Key words: *Anti-diabetic, ADMET, Dipeptidyl peptidase-IV, Chalcone K, Docking molecular.*

Pendahuluan

Diabetes Melitus ialah penyakit yang disebabkan oleh adanya kerusakan sel beta pancreas sehingga adanya gangguan pada produksi insulin. Penyebab diabetes melitus tipe II disebabkan oleh kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pancreas. (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Prevalensi diabetes melitus diperkirakan akan meningkat 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun dan pada tahun 2030 akan meningkat mencapai 578 juta orang, dan pada tahun 2045 mencapai 700 juta orang (IDF, 2020).

Saat ini pengobatan diabetes dilakukan dengan cara mengidentifikasi tipe diabetes melitus yang diderita dengan pengobatan seperti terapi insulin, obat diabetes secara oral, operasi, memperbaiki gaya hidup seperti makanan bergizi dan berolahraga (Lestari, Zulkarnain, 2021) serta pengobatan dengan menghambat α -glukosidase, perangsang sekresi insulin, senitizer insulin (Loranza, 2012). Pengobatan diabetes melitus memberikan efek samping menambah berat badan (obesitas) dan hipoglikemia (Loranza, 2012).

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Seperangkat laptop dengan processors Intel (R) Gen 11th Core (TM) i3-1115G4 3.00GHz dengan RAM 8 GB. Program yang digunakan adalah AutoDockTools-1.5.9, ChemDraw 18.1, Command Promt, Discovery Studio Visualizer (BIOVIA), MarvinSketch,

Molegrow Molecular Viewer, Notepad++.

Protein target yang diperoleh dari RCSB PDH dalam format PDB dengan kode PDB 2G63. Ligan yang digunakan adalah 1 struktur senyawa kalkon K yang ditunjukkan pada (**Gambar 1**)

Prosedur Penelitian

1. Persiapan Protein

Struktur kristalografi protein atau enzim dengan PDB-ID 2G63 diunduh dari situs www.rcsb.org dalam format PDB, kemudian preparasi protein menggunakan AutoDockTools-1.5.9 lalu dilakukan penghilangan molekul air dan penambahan hidrogen dan pemberian muatan gasteiger dan disimpan dalam format PDB.

2. Pemisahan Ligan

Protein yang telah dipreparasi dipisahkan antara protein dan ligan menggunakan Molegro Molecular Viewer dan disimpan dalam format PDB

3. Preparasi Ligan

Ligan dalam format PDN di preparasi menggunakan AutoDockTools-1.5.9. ikatan yang dapat berotasi dapat dikoreksi pada panel torsion tree. Selanjutnya disimpan dalam format PDBQT

4. Preparasi Reseptor

Protein dalam format PDB dipreparasi menggunakan AutodockTools-1.5.9. selanjutnya disimpan dalam format PDBQT.

5. Pengaturan Gridbox

Pada AutoDockTools-1.5.9 pada menu Grid dipilih untuk membuka

ligan yang telah dipreparasi dalam format PDBQT, diatur grid box diatur hingga ligan alami senyawa berada dalam kotak. Ukuran jarak dalam grid box.

6. Optimasi dan preparasi ligan uji

Ligan uji Digambar menggunakan software MarvinSketch, selanjutnya disimpan dalam format .mrv. lalu dilakukan konformasi struktur sebagai ligan uji selanjutnya disimpan dalam format .mol2

7. Simulasi Docking

Docking dilakukan melalui melalui AutoDockTools-1.5.9 dengan docking dilakukan pada ligan alami dan ligan uji. Kemudian tentukan *score* terbaik untuk dibandingkan hasilnya antara ligan uji dan ligan alami. Hasil docking dilakukan visualisasi melalui software Discovery Studi Visualizer.

8. Skrining molekul obat

Menggunakan server Lipinski Rule of Five dengan menggunakan file senyawa yang berformat PDB.

9. Prediksi farmakokinetik

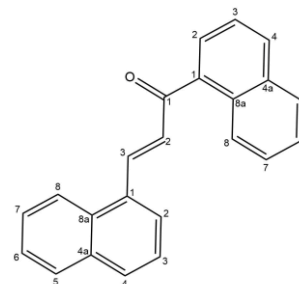
Menggunakan server pkcsm untuk mengetahui parameter farmakokinetik dari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dari senyawa uji.

Hasil dan Pembahasan

Kalkon adalah prekursor flavonoid yang terdapat pada tanaman (Rahman, 2011). Aktivitas utama dari kalkon disebabkan adanya gugus enon yang bersifat elektrofilik sehingga dapat berinteraksi dengan suatu nukleofil biologi (Go dkk, 2005).

Sifat elektrofililitas kalkon yaitu pada C β akan menentukan kekuatannya dalam berinteraksi dengan nukleofil biologis yaitu daerah tapak aktif dari enzim atau protein atau lipid atau membran sel yang memiliki gugus-gugus nukleofilik seperti -OH, -NH, atau -SH melalui ikatan kovalen oleh C elektrofilik (Gringauz, 1934)

Senyawa kalkon ((E)-1,3-di(naftalen-1-il)prop-2-en-1-on (K)), diketahui memiliki % inhibisi tertinggi terhadap enzim α -glukosidase pada konsentrasi 100 ppm sebesar 17,1% (K) dan 2,91 % (L), sedangkan akarbose memiliki % inhibisi tertinggi pada konsentrasi 10 ppm sebesar 91.16% (Hilma et al., 2015). Struktur senyawa kalkon yang digunakan sebagai ligan uji (**Gambar 1**)



(2E)-1,3-bis(naphthalen-1-yl)prop-2-en-1-one

Gambar 1. Struktur Kalkon K

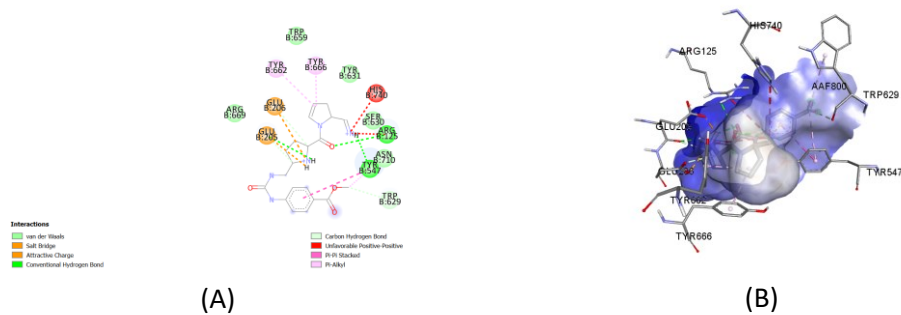
DPP IV atau Glucagon-like peptide-1 (GLP1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian, secara cepat GLP1 diubah oleh

enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), menjadi metabolit GLP1 amide yang tidak aktif.

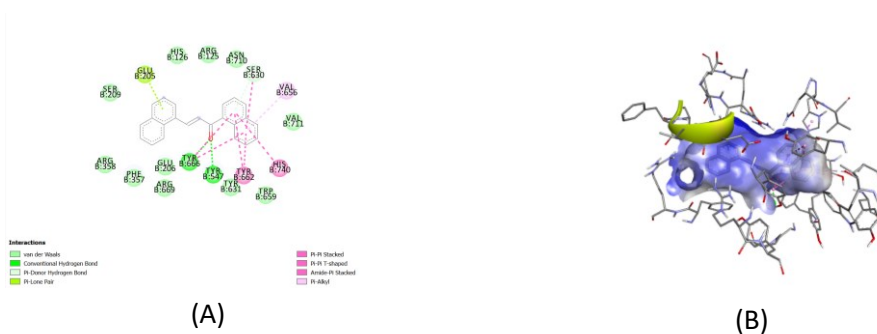
Sekresi GLP1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim DPP4 (penghambat DPP4), atau memberikan hormon asli atau analognya (analog incretin= GLP1 agonis). Berbagai obat yang masuk golongan DPP4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP4 sehingga GLP1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi

dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

Analisa data hasil penambatan molekul pada penelitian kali ini meliputi data energi Docking, Root Mean Square Deviation (RMSD) serta ada atau tidaknya interaksi antara ligan uji dengan protein reseptor. Interaksi yang terjadi yaitu ikatan yang terbentuk antara senyawa kalkon K dengan asam amino pada protein 2G63. Ikatan yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen hasil interaksi antara senyawa kalkon K dengan protein 2G63. Hasil docking seperti pada **Tabel 1**.



Gambar 2. Sisi aktif protein 2G53 (A) secara 2D dan (B) secara 3D



Gambar 3. Interaksi residu protein dengan Kalkon B (A) secara 2D dan (B) secara 3D

Tabel 1. Hasil Docking Senyawa Kalkon K

Parameter	Hasil pada senyawa Kalkon K
Binding energy	-8,86
Cluster RMSD	0,00
Interaksi asam amino melalui ikatan hidrogen	TYR666 dan TYR547 pada gugus C=O
Asam amino lain yang berikatan	GLU205, SER630, VAL656, HIS740, TYR662

Serangkaian analog (5-substituted pyrrolidinyl-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidine (C5-Pro-Pro) merupakan inhibitor dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) atau merupakan pengobatan untuk diabetes dan obesitas akibat penyakit diabetes melitus. Data kristalografi X-ray menunjukkan bahwa inhibitor ini (2G63) berikatan dengan situs katalitik DPP IV dengan gugus siano membentuk ikatan kovalen dengan residu serin DPP IV, Substituen C5 membuat berbagai interaksi dengan enzim dan mempengaruhi potensi, stabilitas kimia, selektivitas, dan sifat PK dari inhibitor. Selain itu Analog yang dioptimalkan sangat kuat dengan K(i) subnanomolar, stabil secara kimiawi, menunjukkan penurunan potensi yang sangat kecil dengan adanya plasma, dan menunjukkan selektivitas lebih dari 1.000 kali lipat terhadap peptidase terkait. Senyawa terbaik juga memiliki PK yang baik dan berkhasiat menurunkan glukosa darah pada uji toleransi glukosa oral pada tikus ZDF.

Berdasarkan hasil penelitian interaksi antara senyawa kalkon dengan reseptor protein 2G63 terdapat banyak asam amino yang muncul diantaranya SER209, HIS126, ARG125, ASN710,

VAL711, TRP659, TYR631, ARG669, GLU206, PHF357, ARG358, SER630, GLU205, TYR662, HIS740, VAL656 namun residu asam amino tersebut bukan asam amino yang menjadi sisi aktif seperti TYR666 dan TYR547 yang ditunjukkan pada **Tabel 1.** dan terletak pada koordinat $x=31,526$; $y=7,137$; $z=59,871$ dalam pengaturan grid box.

Berdasarkan sifat fisikokimia melalui indikator (*Lipinski Rule of Five*) yang tertera pada **Tabel 2.** dari kelima parameter tersebut terdapat 4 parameter yang memenuhi persyaratan dari hasil tersebut maka senyawa uji diprediksi memiliki peluang yang tinggi mengenai keberhasilan obat. Pemenuhan hukum Lipinski bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia ligan dalam menentukan karakter hidrofobik atau hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membrane sel oleh difusi pasif (Sugiharto et al., 2021). Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa Kalkon K mempunyai kemiripan sifat fisikokimia dengan Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) yang merupakan salah satu target dalam pengobatan diabetes tipe-2.

Selain dilakukan prediksi sifat fisikokimia, prediksi farmakokinetik dilakukan untuk memprediksi bioavailabilitas dan toksisitas suatu

senyawa aktif dengan menggunakan parameter ADMET. Seperti yang tertera pada Tabel 3.

Tabel 2. . Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) senyawa uji

Parameter <i>Lipinski Rule Of Five</i>	Syarat	Hasil pada senyawa uji
Molecular mass (BM)	<500 Dalton	312 Dalton
Lipophilicity (LogP)	<5	-0,053101
Hydrogen Bond Donor (HBD)	<5	5
Hydrogen Bond Aceptor (HBA)	<10	6
Molar Refractivity	40-130	77,145782

Tabel 3. Hasil prediksi farmakokinetik

Model Name	Predicted value
Absorbsi	
<i>Water Solubility</i>	-7.638 mol/L
<i>CaCo₂ permeability</i>	1.622 x 10 ⁶ cm/s
<i>Intestinal absorption (human)</i>	96%
Distribusi	
<i>VD_{ss} (human)</i>	0,076 L/kg
<i>BBB permeability</i>	0,744 BB
Metabolisme	
<i>CYP3A4 substrat</i>	YES
Ekskresi	
<i>Total clearance</i>	0,115 ml/min/kg
<i>Renal OCT2 substrat</i>	No
Toksitas	
<i>Max tolerated dose (human)</i>	0,669 mg/kg/day
<i>Hepatotoxicity</i>	No

Pada parameter absorpsi diambil nilai *water solubility* untuk memprediksi kelarutan molekul obat dalam air pada 25°C. Nilai *CaCo₂ permeability* untuk memprediksi absorpsi obat yang diberikan secara oral dengan nilai permeabilitas *CaCo₂* dikatakan tinggi apabila menghasilkan nilai > 0,90. Dan nilai *Intestinal absorption* untuk memprediksi proporsi senyawa yang diserap melalui usus

halus manusia dikatakan diserap baik apabila menghasilkan absorpsi lebih dari 30%.

Pada parameter distribusi diambil nilai *VD_{ss} (Steady state Volume of Distribution)* sebagai parameter bahwa total dosis obat didistribusikan secara merata dan memberikan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma darah nilai *VD_{ss}* dianggap rendah apabila menghasilkan nilai

dibawah 0,71 L/kg. dan nilai *BBB permeability* (kemampuan suatu obat masuk kedalam otak) sebagai parameter untuk membantu mengurangi efek samping yang tidak diinginkan serta toksisitas dan juga parameter untuk meningkatkan kemanjuran obat yang memiliki aktivitas farmakologi didalam otak nilai *BBB permeability* dianggap mudah melintasi *blood-brain barrier* apabila nilai $> 0,3BB$.

Pada parameter metabolisme diambil nilai *CYP3A4 substrat* dimana isoform 3A4 merupakan isoform utama yang bertanggung untuk metabolisme obat.

Pada parameter ekskresi diambil nilai *Total clearance* yang berhubungan dengan bioavailabilitas dan penentuan dosis untuk mencapai dosis *steady-state concentration*. Dan nilai *Renal OCT2 substrat* yang menunjukkan ada atau tidaknya kontraindikasi molekul obat dengan OCT2 ginjal. Pada parameter toksisitas diambil nilai *Max tolerated dose* sebagai prediksi ambang dosis toksik senyawa obat pada manusia nilai *Maximum Tolerated Dose* (MRTD) dianggap tinggi apabila lebih besar dari 0,477 mg/kg/hari. Dan nilai *hepatotoxicity* untuk memprediksi apakah senyawa obat akan mengganggu fungsi hati atau tidak.

Simpulan

Berdasarkan studi molecular docking, dapat disimpulkan bahwa senyawa kalkon k berpotensi digunakan sebagai kandidat antidiabetes tipe-2.

Berdasarkan hasil prediksi fisikokimia senyawa kalkon k memenuhi 4 dari 5 parameter Lipinski Rule of Five.

Berdasarkan hasil farmakokinetik (ADMET) dari senyawa kalkon k memenuhi parameter *CaCo2 permeability* yang baik, *Intestinal absorption (human)* yang baik, *VDss* yang rendah, *BBB permeability* yang baik, memiliki metabolisme pada substrat *CYP3A4*, hasil total clearance 0,115 ml/min/kg, tidak berpengaruh pada *Renal OCT2 substrat*, dengan *Max tolerated dose* sebesar 0,669 mg/kg/day, serta tidak memiliki kemungkinan *hepatotoxicity*.

Pustaka

- Frimayanti, N., Meiriza, D., & Alifah, N. K. (2021). Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549 (Molecular Docking for Chalcone Analogue Compounds as Inhibitor for Lung Cancer A549). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 87–95.
- Gringauz, A. (1934). *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*. Wiley-VCH.
- Hilma, R., Siregar, S. H., & Permana, I. (2015). *Aktivitas Antidiabetes Senyawa Analog Kalkon dan Turunan Kalkon (Substituen Naftalin) Terhadap Enzim α -Glukosidase*. L, 171–179.
- IDF. (2020). No Title. *International Diabetes Federation*. <https://www.idf.org/>

- Kementrian Kesehatan RI. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI* (pp. 1–10).
- Konsensus Pengolahan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, (2011).
- Lestari, Zulkarnain, S. A. S. (2021). Diabetes Melitus : Review Etiologi , Patofisiologi , Gejala , Penyebab , Cara Pemeriksaan , Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change, November*, 237–241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb/article/view/24229/12535>
- Loranza, B. (2012). Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Alfa-glukosidase dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dari Fraksi Teraktif Daun Buni (*Antidesma bunius* L.). *Skripsi. Fak Matematika Dan Ilmu Pengetahuan. Program Studi Sarjana Farmasi. Depok*.
- 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>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (n.d.). *pkCSM-pharmacokinetics*. <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs m/>
- Rahman, M. (2011). Chalcone: A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activities. *Chemical Sciences Journal*, 2(3), 1–16. <https://doi.org/10.4172/2150-3494.1000021>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Siswandono, S., & Kesuma, D. (2020). *Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisin as an Anti-diabetic Candidate*. 15(2), 88–96.
- Sugiharto, M. I., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2021). Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Diabetes : Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–13

