

Analisis *Molecular Docking* Potensi Senyawa Artocarpin Dari Ekstrak Daun Kluwih (*Artocarpus camanis*) Sebagai Antidiabetes secara *in silico*

Molecular Docking Analysis of the Potential of Artocarpin Compounds from Kluwih Leaf Extract (*Artocarpus camanis*) as Antidiabetic *in silico*

Sherly Puteri¹, Dian Nugraha², Vina fujiyanti³, Ruswanto Ruswanto⁴

¹Departement Chemical, Faculty of Pharmacy , STIKes Bakti Tunas Husada, Cilolohan, Tasikmalaya, 46115, Jawa Barat.

*Corresponding author email: diannugraha863@gmail.com

Received 8-11-2021

Accepted 11-11-2021

Available online 30-12-2019

ABSTRAK

Diabetes mellitus dapat menyebabkan kematian prematur hampir diseluruh dunia, kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal. Tumbuhan dari genus artocarpus diketahui mengandung senyawa fenolik termasuk flavonoid memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes. Molecular docking merupakan salah satu metode *In Silico* yang dapat digunakan untuk memodelkan ikatan molekuler. Docking dilakukan dengan cara melakukan penambatan sebuah ligan pada bagian sisi aktif dari reseptor . ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 32,11 kcal/mol struktur. Nilai RMSD dari native ligand yaitu 0,91 Å. Hasil validasi metode docking reseptor yang telah tervalidasi yaitu (X = 21.544, Y = -7.083 dan Z = 24.225). Dapat diambil kesimpulan bahwa interaksi senyawa artocarpin terhadap enzim alfa glukosidase dari binding energi ligan uji lebih besar yaitu (-1,44 kcal/mol) dibandingkan dengan binding energy dari native ligand (-5,82 kcal/mol).

Kata Kunci: *Atocarpin, Diabetes Melitus, Ligan*

Abstract

Diabetes mellitus can cause premature death almost worldwide, blindness, heart disease, and kidney failure. Plants of the genus *Artocarpus* are known to contain phenolic compounds including flavonoids which have antioxidant activity related to antidiabetic activity. Molecular docking is an In Silico method that can be used to model molecular bonds. Docking is done by tethering a ligand to the active site of the receptor . the ligand which has the lowest energy is 32.11 kcal/mol structure. The RMSD value of the native ligand is 0.91 . The results of the validation of the receptor docking method that have been validated are (X = 21,544, Y = -7.083 and Z = 24,225). It can be concluded that the interaction of the compound artocarpin with the alpha glucosidase enzyme from the binding energy of the tested ligand is greater (-1.44 kcal/mol) than the binding energy of the native ligand (-5.82 kcal/mol).

Keywords : *Atocarpin, Diabetes Mellitus, Ligand*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus selain menyebabkan kematian prematur hampir diseluruh dunia, juga menyebabkan kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal. Menurut Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019, mengatakan bahwa, orang-orang yang menderita diabetes militus diperkirakan sedikitnya 463 juta pada usia 20-79 tahun pada tahun 2019. Berdasarkan jenis kelamin, IDF memperkirakan pada tahun 2019 prevalensi penyakit *Diabetes millitus* yaitu 9% perempuan dan 9,65% laki-laki. Namun, seiring bertambahnya umur prevalensi diabetes diperkirakan meningkat 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Prediksi pada tahun 2030 akan terus meningkat hingga 578 juta dan pada tahun 2045 meningkat hingga 700 juta orang menderita diabetes. Menurut Riskesdas pada tahun 2018 prevalensi diabetes militus di Indonesia yang didapatkan dari hasil diagnosa dokter pada tahun 2013 6,9% dan meningkat

pada tahun 2018 menjadi 8,5%. Artinya baru sekitar 25% penderita diabetes penduduk di Indonesia yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (KEMENKES RI, 2020).

Diabetes mellitus atau hiperglikemia adalah ketidaknormalan kadar glukosa karena mengalami peningkatan yang dapat disebabkan karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. *Diabetes mellitus* dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu *Diabetes mellitus* tipe1, *diabetes mellitus* tipe 2, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lain (Adi, 2019).

Jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan dan memiliki banyak potensi yaitu dari famili *Moraceae*. Terdapat beberapa jenis tumbuhan yang termasuk dalam famili *Moraceae* yaitu tumbuhan kluwih (*Artocarpus camansi*), sukun (*Artocarpus communis*), nangka (*Artocarpus nitidus*). Ketiga tumbuhan ini telah lama dipakai

secara tradisional tidak hanya oleh masyarakat Indonesia tetapi juga di negara-negara Pasifik, Papua New Guinea, dan Asia tropis. Berdasarkan kekerabatannya dalam satu genus *artocarpus*, peneliti berasumsi daun kluwih memiliki kandungan kimia yang relatif sama dengan daun sukun serta memiliki aktifitas yang mirip. Oleh karena itu perlu dilakukan kajian lebih lanjut untuk membuktikan aktifitas farmakologinya. Tumbuhan dari genus *artocarpus* diketahui mengandung senyawa fenolik termasuk flavonoid, stilbenoids dan arylbenzofurans. Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes (Natural, 2011).

Molecular docking adalah salah satu metode *In Silico* yang dapat digunakan untuk memodelkan ikatan molekuler. *Docking* dilakukan dengan cara melakukan penambatan sebuah ligan pada bagian sisi aktif dari reseptor (Ahmed, et al., 2007). Hal ini bertujuan untuk menganalisis

interaksi antara ligan dan reseptor pada level molekul sehingga dapat diketahui kekuatan *score docking* serta jenis ikatan yang terjadi (Claviere dan Notredame, 2006). Semakin rendah *score docking* yang dihasilkan maka menunjukkan bahwa afinitas ligan dan reseptor akan semakin kuat (stabil) (Fita, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan tahapan preparasi senyawa Artocarpin yang di ambil dari turunan senyawa flavon dengan memaparkan hasil analisis kandungan senyawa Artocarpin yang merupakan turunan flavon dengan menggunakan metode docking (*in silico*) secara penambatan molekul terhadap reseptor Alfa Glukosidase. Oleh karena itu perlu dilakukan prediksi aktivitas melalui interaksi suatu protein tertentu terhadap ligan dengan menggunakan metode *molecular docking* terhadap protein tersebut.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop dengan spesifikasi windows 10 Home single language 64-bit processor intel®, celeron ® N4000 CPU yang dilengkapi software diantaranya adalah Autodock Tools 1.5.6, Discovery Studio visualizer, Molegro Molecular viewer dan Marvin sketch 21.19 serta berbasis web.

Bahan

Struktur senyawa ligan Artocarpin diunduh dari situs *PubChem* dengan format pdb <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> lalu dipaste ke software *Marvinsketch*, struktur dalam bentuk 2D dan disimpan. Struktur protein Alfa Glukosidase (PDB ID: 3A4A) diunduh di *RCSB Protein Data Bank* pada website : <https://rscb.org>.

Metode Penelitian

Penyiapan struktur protein dan struktur ligan.

Pengunduhan reseptor dari Protein Data Bank dengan format .pdb (PDB ID : 3A4A). Pengunduhan molekul ligan dari *PubChem* dengan format .pdb.

Penentuan Grid box

Tahapan penambatan molekuler dilakukan antara situs aktif EGFR yaitu daerah yang berinteraksi dengan ligan. Sebelum melakukan penambatan molekuler, perlu disiapkan ukuran Grid Box dalam Autodock Tools 1.5.6. Penentuan grid box dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada active site dari EGFR dengan menggunakan software Autodock Tools.

Preparasi file penambatan molekul

Merubah format file ligan menjadi .pdbqt dan reseptor yang dioptimasi dengan penambahan atom hidrogen menjadi .pdbqt dengan menggunakan software Autodock Tools kemudian data disimpan.

Penambatan molekul dengan Autodock

Ligan dan protein yang telah tersimpan dalam format .pdbqt dicopy ke dalam folder vina, kemudian config file vina diketik pada notepad, disimpan dengan nama .conf. File config berisi data terkait dengan nama reseptor, ligan, ukuran box, dan center box. Proses penambatan molekul dengan vina dijalankan melalui command prompt dengan parameter yang sesuai.

Penambatan molekuler

Penambatan molekul (docking) menggunakan aplikasi *Autodock Tools* dan memerlukan file enzim, ligan dan config. Penambatan molekul mulai dijalankan di Command prompt dalam folder yang terdapat file enzim, ligan dan file config. Proses penambatan molekul dijalankan dalam program vina. Setelah docking selesai akan diperoleh hasil beberapa mode docking beserta nilai *Affinity* (kkal/mol).

Analisis hasil penambatan molekuler

Analisis hasil docking meliputi nilai affinity dari beberapa mode hasil docking yang dapat dilihat dalam file Log.txt yang diperoleh. Analisis kedua yaitu melihat posisi ligan dari beberapa mode tersebut menggunakan software pymol. File enzim, ligan dan output docking dibuka dalam software pymol. Mode yang paling mirip dengan posisi ligan asli merupakan mode dengan pose terbaik.

Visualisasi

Visualisasi interaksi antara enzim dengan ligan dapat dilihat pada software *Discovery Studio Visualizer*. Visualisasi yang dilakukan dengan melihat residu-residu asam amino yang dihasilkan.

Validasi docking

Validasi dilakukan tanpa adanya air karena secara teoritis air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat

membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor. Program validasi dilakukan dengan cara membandingkan struktur native ligand dengan struktur hasil redocking. Analisis data perbandingan nilai dinyatakan dengan RMSD (Rate Mean Square Deviation). Metode docking dikatakan baik jika nilai RMSDnya lebih kecil atau sama dengan 2 Å. Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 Å, metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Mardianingrum et al., 2021).

Analisis Drug Scan

Analisis drug scan dilakukan dengan mempertimbangkan aturan obat yang baik (*Lipinski's rule of five*). Parameter aturan Lipinski ditentukan menggunakan perangkat lunak MarvinSketch. Selain itu, dilakukan dengan *pkCSM* untuk memper timbangkan kriteria farmakokinetik dari senyawa calon obat tersebut.

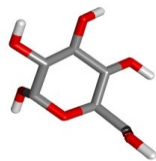
Hasil dan Pembahasan

Preparasi Struktur 3D Protein Alfa Glukosidase

Protein dari Alfa Glukosidase dipisahkan terlebih dahulu dari *native ligand* – nya menggunakan software Molegro Molecular Viewer, lalu setelah dipisahkan *native ligand* dan protein ditambahkan hidrogen serta dihilangkan air beserta kofaktornya, dapat dilihat dari gambar 1 dan 2. Menurut (Rastini et al., 2019) pemisahan dari protein dengan *native ligand* – nya bertujuan agar menyediakan tempat untuk ligan uji yaitu Artocarpin untuk dapat berikatan dengan protein Alfa Glukosidase . Rantai protein yang diambil dalam pengujian ini yaitu rantai A yang berikatan dengan *native ligand* GLC alpha-D-glucopyranose yang dapat berfungsi sebagai inhibitor Alfa Glukosidase .



Gambar 1 Visualisasi 3D protein sesudah dipisah.

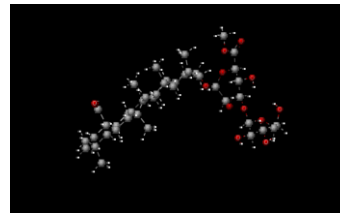


Gambar 2 Visualisasi 3D native ligand setelah dipisah.

Preparasi Struktur 2D Senyawa Artocarpin

Struktur 2D Artocarpin dari *ChemDraw* yang diambil dari Pubchem yang berupa struktur *SMILES* dioptimasi dan protonisasi dengan menggunakan *software MarvinSketch* dengan diprotonisasi pada pH 7,4 dengan metode *Major Microspecies* agar sesuai dengan pH darah. Setelah itu struktur dari Artocarpin dilakukan *Conformational search* agar didapatkan struktur dari Artocarpin yang paling sesuai dan

cocok dengan reseptor atau protein dari Alfa Glukosidase (Ruswanto, Garna, et al., 2018). Metode *conformers* digunakan untuk mendapatkan konformasi struktur ligan dari senyawa Artocarpin, didapatkan sekitar 10 konformasi ligan lalu diambil konformasi ligan yang memiliki energi paling kecil yaitu 32,11 kcal/mol struktur dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3 Visualisasi 3D hasil protonisasi dan optimisasi senyawa *Artocarpin*.

Validasi Metode

Pada validasi metode ini melibatkan *redocking* antara *native ligand* dengan protein dari reseptor Alfa Glukosidase, prosedur validasi metode ini juga akan digunakan pada saat penambatan antara protein dengan ligan uji. Output yang didapatkan dari validasi

metode ini adalah nilai RMSD, nilai RMSD dinyatakan valid apabila hasil test *ligand* diperoleh hasil kurang dari atau sama dengan 2 (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Pada hasil didapatkan nilai RMSD dari native ligand yaitu 0,91 Å yang berarti bahwa metode *molecular docking* dapat diterima atau tervalidasi. Visualisasi dari validasi metode dapat dilihat dari gambar 4.



Gambar 4. Visualisasi hasil validasi metode *docking*.

Skrining Ligan Senyawa

Metode untuk mengevaluasi drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* pengujian ini dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia dari ligan berdasarkan Lipinski's rule of five dan Hasil dari uji tersebut senyawa Artocarpin memenuhi semua parameter yang digunakan untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji Artocarpin

Nama Senyawa	Parameter				
	Berat Molekul	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	LogP/Lipofilisitas	Refraksi Molar
Artocarpin	438,52	3	6	5,6057	188,042

Pcksm

Metode untuk melakukan prediksi farmakokinetika terhadap ligan n- (Artocarpin menggunakan pkSCM online tools yang diakses pada situs web

<http://biosig.unimelb.edu.au/pkscm>

[/prediction](#). Dengan melihat parameter Caco-2 permeability, intestinal absorption, volume distribusi, blood brain barrier, renal OCT2 substrate untuk menjadi calon obat, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil drug-likeness menggunakan *Lipinski's rule of five* Ligan Uji *Artocarpin*.

Nama Senyawa	Parameter				
	Caco2	Intestinan absorption	VDss	BBB	Renal OCT2 substrate
	Log cm/s	%	Log L/kg	LogBB	Yes/No
Artocarpin	0,755	88,746	-0,063	-1,209	No

Penambatan Ligan Uji Artocarpin Terhadap Protein Reseptor Alfa Glukosidase

Ligan uji yaitu senyawa Artocarpin yang telah dioptimasi dan diprotonisasi selanjutnya di tambahkan dengan protein dari reseptor Alfa Glukosidase yang telah

dipreparasi menggunakan metode yang sama seperti validasi metode *docking* reseptor, hanya saja titik koordinat yang dipakai pada saat menjalankan grid box disamakan dengan hasil validasi metode *docking* reseptor yang telah tervalidasi yaitu (X = 21.544, Y = -

7.083 dan $Z = 24.225$). Hasil visualisasi dari penambatan ligand uji dan protein dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Visualisasi hasil penambatan ligan uji dan protein *Alfa Glukosidase*.

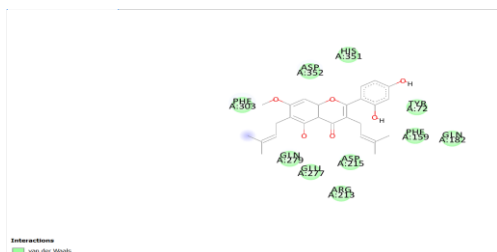
Semakin kecil nilai ΔG maka semakin stabil dan semakin tinggi nilai afinitasnya (Ruswanto, Mardianingrum, et al., 2018). Hasil *binding energi* yang diperoleh dari penambatan antara senyawa Artocarpin terhadap protein Alfa Glukosidase dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil *Docking Native Ligand* pada Protein Alfa Glukosidase dengan Ligan Uji Artocarpin

Protein Target	Ligand	Binding Energy (ΔG)	Hydrogen Bond
Alfa Glukosidase	Native Ligand	-5,82	GLU A: 277 ASP A: 352 ARG: 231 HIS A: 351 ARG A: 442 ASP A: 69 GLN A: 182
	Artocarpin	-1,44	ARG A:446 TYR A:24

			MET A: 70 ASP A: 69
--	--	--	------------------------

Hasil *binding energy* (ΔG) dari senyawa Artocarpin dan native ligan sama – sama bernilai negatif akan tetapi nilai dari binding energi ligan uji lebih besar yaitu (-1,44 kcal/mol) dibandingkan dengan *binding energy* dari *navite ligand* (-5,82 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa ikatan dari ligan uji lebih baik dan stabil dibandingkan dengan ikatan *native ligand* terhadap protein Alfa Glukosidase yang dapat dilihat pada gambar 6.



Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa interaksi senyawa artocarpin terhadap enzim alfa glukosidase dari binding energi ligan uji lebih besar yaitu (-1,44 kcal/mol) dibandingkan dengan *binding energy* dari *navite ligand* (-5,82 kcal/mol) hal ini menunjukkan bahwa ikatan dari ligan uji lebih baik dan stabil dibandingkan dengan ikatan *native ligand* terhadap protein Alfa Glukosidase. situs pengikatan senyawa artocarpin dengan asam amino PHF : 303, GLN: 279, GLU:277, ARG: 213, ASP : 352, HJS : 351, TYR : 72, PHF : 159, GLN : 182.

Gambar 6 Visualisasi interaksi 2D antara protein dengan ligan uji

Daftar Pustaka

- Kementerian kesehatan republik indonesia. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
- 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/alchemy.17.1.43979.83-95>
- Natural, J. (2011). ANTIDIABETIC ACTIVITY FROM ETHANOL EXTRACT OF KLUWIH'S LEAF (*Artocarpus camansi*). *Jurnal Natural Unsyiah*, 11(2), 115070. <https://doi.org/10.17969/jn.v11i2.577>
- 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., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- 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>
- Soelistijo Soebagijo Adi, et all. (2019). Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus

Tipe 2 Dewasa di Indonesia.

Perkumpulan Endokrinologi

Indonesia, 133.

