

## Studi *In Silico* Senyawa Kuersetin Sebagai Antidiabetes

Dini Sri Anjani<sup>1</sup>, Lula Darojatul<sup>2</sup>, Muna Salma Sungkar<sup>3</sup>, Ramdan Bastian<sup>4</sup>, Ruswanto<sup>5</sup>.

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

\*Corresponding author email: [msalmasungkar@gmail.com](mailto:msalmasungkar@gmail.com)

### ABSTRAK

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan glukosa yang tinggi, yang disebabkan karena adanya gangguan metabolisme kronis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi dari senyawa kuersetin terhadap reseptor 5NN5 secara insilico. Metode yang digunakan yaitu penambatan molekul, dan virtual screening. Berdasarkan hasil penelitian senyawa kuersetin memiliki nilai binding affinity 5NN5: +1.79 dibanding dengan ligan alami 5NN5: - 6.85 maka hasil tidak berpotensi sebagai kandidat antidiabetes berdasarkan pengujian secara in silico.

**Kata kunci:** *Kuersetin ,antidiabetes , In Silico.*

### ABSTRACT

*Diabetes Mellitus is a disease characterized by high glucose, which is caused by a chronic disorder. The purpose of this research is to insilico interaction of quercetin against 5NN5 receptors. The methods used are molecular tethering, and virtual screening. Results Based on the research that quercetin has a binding affinity value of 5NN5: +1.79 compared to natural ligand 5NN5: - 6.85, the results are not possible as an antidiabetic candidate based on in silico testing.*

**Key words:** *quercetin, antidiabetic, In Silico*

## **TUJUAN**

Memprediksi senyawa kuersetin yang berkhasiat sebagai antidiabetes.

## **PENDAHULUAN**

Diabetes atau yang sering disebut sebagai penyakit kencing manis adalah penyakit metabolik tersering dan insidennya terus meningkat. Meningkatnya angka kejadian diabetes melitus (DM) di beberapa negara berkembang terjadi akibat adanya peningkatan taraf hidup di negara tersebut. Diabetes Melitus adalah penyakit yang tidak menular, dan merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan tanda-tanda nya meliputi mengalami hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin dan atau bahkan keduanya. Menurut WHO, diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh keturunan dan atau didapat karena defisiensi insulin yang diproduksi oleh pankreas, atau karena produksi insulin yang tidak efektif. Diabetes melitus tipe 2 meliputi 90% dari semua populasi diabetes dan faktor lingkungan memiliki peran dalam terjadinya Diabetes Melitus.

Menurut data dari RISKESDAS tahun 2013 dan tahun 2018 prevalensi diabetes melitus di Indonesia meningkat dari 6,9% menjadi 8,5%, prevalensi penyakit Diabetes Melitus meningkat dari 1,2% menjadi 2%. Laporan International Diabetes Federation mengemukakan bahwa terjadi peningkatan pasien penderita diabetes yang mana ini adalah sebagai salah satu ancaman kesehatan di dunia. Pada tahun 2017 jumlah penderita diabetes dengan usia 20- 79 tahun sejumlah 425 juta dan pada tahun 2045 dan diprediksi akan meningkat 48% menjadi 628 juta penderita di dunia, sedangkan di Indonesia tahun 2017 jumlah penderita diabetes dengan usia 20-79 tahun sejumlah 10.3 juta dan pada tahun 2045 diprediksi meningkat menjadi 16.7 juta pada

tahun 2045 atau meningkat sebesar 62% dan menjadikan Indonesia sebagai 10 negara terbesar di dunia dengan jumlah penderita diabetes (International Diabetes Federation, 2017).

Saat ini ada beberapa obat yang dapat digunakan untuk mengobati diabetes. Namun, banyak dari obat-obatan antidiabetik memiliki efek samping. Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu pemacu sekresi insulin, peningkat sensitivitas insulin (agonis Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma/PPRAG), penghambat absorpsi glukosa disaluran pencernaan (penghambat alpha glucosidase), penghambat Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) dan penghambat Sodium Glucose Co-Transporter2. Oleh karena itu pengelolaan diabetes tanpa efek samping masih merupakan sebuah tantangan bagi para peneliti untuk mencari obat baru yang lebih efektif dan aman untuk pengobatan diabetes.

Kuersetin adalah flavonoid utama yang termasuk pada kelas flavonol. Pada umumnya kuersetin banyak ditemukan pada makanan seperti apel, teh, bawang, kacang, buah, kembang kol, kubis dan makanan lainnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kuersetin memiliki efek sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikarsinogenik, antihipertensi, antidiabetik dan mampu melindungi terhadap berbagai jenis penyakit seperti osteoporosis, bentuk-bentuk tertentu dari kanker, penyakit paru-paru dan jantung, juga terhadap penuaan. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai molecular docking senyawa kuersetin sebagai antidiabet.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat**

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah berupa perangkat berat dan lunak computer.

Perangkat tersebut berupa computer personal dengan spesifikasi AMD Ryzen 3 5300U with Radeon Graphics 2.60 GHz 8GB 64-bit RAM, dengan sistem operasi Windows 11 Profesional. Perangkat lunak yang digunakan adalah MarvinSketch, AutodockTools, Molegro Molecular Viewer, Discovery Studio, *pcksm* dan *Lipinski's rule of five*.

### Bahan

Struktur senyawa kuersetin di copy dari situs PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> lalu dipaste ke software *Marvinsketch* dalam bentuk 2D dan disimpan. Struktur protein alpha glucosidase (PDB ID: 5NN5) diunduh di *RCSB Protein Data Bank* pada website : <https://rscb.org>.

### Preparasi Struktur 3D Protein 5NN5

Protein 5NN5 dilakukan preparasi menggunakan software *AutoDock* dengan dihilangkan airnya dan ditambahkan atom hidrogen polar serta penambahan energi. Kemudian menggunakan software *Molegro Molecular Viewer* dengan memisahkan antara *native ligand* dengan protein.

### Validasi Metode Docking

Ligan yang dianggap valid atau tidak efektif harus melalui proses yang disebut verifikasi docking. Validasi docking ini dimaksudkan untuk menilai ligan mana yang efektif dan dapat melewati proses docking. Perangkat lunak yang didukung oleh validasi docking ini merupakan parameter dari alat docking otomatis yang digunakan. Deviasi kuadrat rata-rata akar (RMSD). Jika nilai RMSD kurang dari 2, metode docking dianggap valid

(Ruswanto, 2015; Ruswanto et al., 2022; Ruswanto et al., 2015; Ruswanto et al., 2022).

Validasi metode docking ini dilakukan dengan melakukan redocking ligan alam menjadi protein yang sebelumnya diunduh dari Protein Data Bank (PDB). Validasi ini dimaksudkan untuk melihat apakah metode yang digunakan valid. Parameter untuk evaluasi validasi ini adalah nilai RMSD (root mean square deviasi). RMSD merupakan hasil pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom struktur eksperimen dengan struktur yang ditambahkan ke protein (Saputra, 2018). Prosedur docking dianggap sah jika nilai RMSD <2. Hasil verifikasi docking ditunjukkan pada tabel berikut.

RECEPTOR	GRID BOX			RMS D
	S	X	Y	
5NN5	-	-	97.07	0.80
	13.86	31.18	4	
	4	2		

Berdasarkan hasil validasi diperoleh nilai RMSD untuk reseptor antidiabetes kode 5NN5 yaitu 0.80 nilai tersebut dinyatakan <2. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa pose ligan yang diprediksi semakin baik karena semakin mendekati ligan alaminya. Reseptor dengan kode 5NN5 memenuhi kriteria validasi metode *docking* sehingga tidak dapat digunakan pada ligan uji.

### 1. Docking Ligan Uji dan Visualisasi Interaksi Terhadap Protein Target

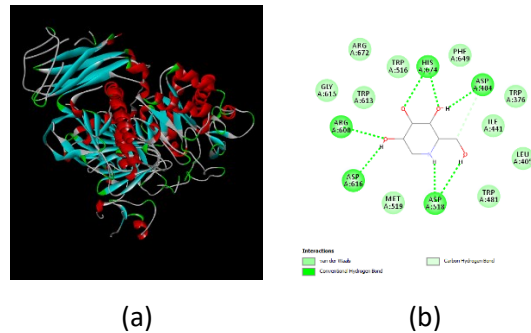
Hasil docking antara ligan dan protein target menghasilkan konformasi yang berbeda dari senyawa yang digunakan. Energi ikat merupakan salah satu konsekuensi docking yang perlu diperhatikan (*bonding affinity*). Afinitas pengikatan ( $\Delta G$ ) dengan nilai satuan kkal/mol dapat digunakan untuk menentukan konformasi yang optimal. Nilai energi ikat merepresentasikan kekuatan ikatan yang terjadi antara ligan dengan protein target (Aziz et al., 2016). Hasil konformasi masing-masing ligan dengan protein target ditunjukkan pada Tabel dibawah.

No	Nama Senyawa	Binding Affinity Kkal/mol
		5NN5
1	Ligan Alami	- 6.85
2	Kuersetin	+1.79

Hasil menunjukkan bahwa seluruh ligan alami dan ligan uji memiliki kemampuan untuk berikatan dengan protein target. Menurut hasil analisis diatas bahwa ligan alami, dan ligan uji memiliki nilai *binding affinity* yang besar. Hal ini menunjukkan bahwa ligan uji dari kuersetin tidak dapat menghambat protein target dengan baik dan stabil. Setelah proses *docking* senyawa uji selesai, maka tahap selanjutnya dilakukan visualisasi hasil *docking* dalam bentuk 2D dan 3D.

Visualisasi hasil tersebut merupakan hasil fiksasi senyawa uji terhadap protein target oleh senyawa uji dengan tujuan untuk

memvisualisasikan interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor. Interaksi yang dapat diamati dalam proses ini antara lain ikatan hidrogen dan hidrofobik (Arwansyah et al., 2014). Senyawa yang divisualisasikan adalah senyawa kuersetin yang memiliki nilai bagus dan nilai afinitas pengikatan tertinggi pada saat pengujian sebelumnya. Visualisasi ini dibuat dengan perangkat lunak Discovery Studio versi 16.1 Berikut visualisasi analisis hasil docking menggunakan kode protein 5LHD berbasis 2D dan 3D menggunakan software DiscoveryStudio.

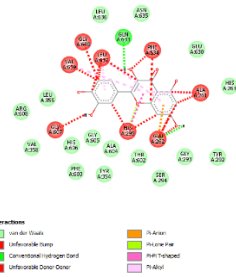


(a) Hasil *docking* senyawa ligan alami dengan protein 5NN5 3D dan (b) Hasil *docking* senyawa ligan alami dengan protein 5NN5 2D

Berdasarkan Gambar diatas hasil visualisasi ligan alami dengan reseptor 5NN5 terjadi interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu ARG600, ASP616, ASP518, ASP404 dan AHS674 tetapi tidak ada terdapat ikatan hidrofobik dengan residu asam amino.



(a)



(b)

(a) Hasil *docking* senyawa ligan uji dengan protein 5NN5 3D dan (b) Hasil *docking* senyawa ligan alami dengan protein 5NN5 2D

Berdasarkan Gambar diatas hasil visualisasi ligan alami dengan reseptor 5NN5 terjadi interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu GLN633 tetapi tidak ada terdapat ikatan hidrofobik dengan residu asam amino.

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian senyawa kuersetin memiliki nilai binding affinity 5NN5: +1.79 dibanding dengan ligan alami 5NN5: - 6.85 Maka hasil tidak berpotensi sebagai kandidat antidiabetes berdasarkan pengujian secara in silico.

#### DAFTAR PUSTAKA

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, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 9(1), 14.

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., Ratnasari, A., & Tuslinah, L. (2015). Sintesis Senyawa N'-(3, 5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohydrazide Dan Studi Interaksinya Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 14(1), 63-73.

Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Yanuar, A. (2022). Computational studies of thiourea derivatives as anticancer candidates through inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 25(3), 87-96.

Saputra, D. P. D. (2018). Molecular Docking Sianidin dan Peonidin Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 7(1), 28. <https://doi.org/10.24843/jfu.2018.v07.i01.p04>

Aziz, F. K., Nukitasari, C., Oktavianingrum, F. A., Aryati, L. W., & Santoso, B. (2016). Hasil in Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 Dibandingkan Turunan Zerumbon Terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (1I5Q) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia Valensi*, 2(2), 120–124. <https://doi.org/10.15408/jkv.v2i2.4170>

Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai

Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase.  
CurrentBiochemistry,1(inSilico),36–39.