

MOLECULAR DOCKING SENYAWA METHYL CAFFEATE DARI TAKOKAK (*Solanum torvum*) SEBAGAI ANTIDIABETES

MOLECULAR DOCKING OF METHYL CAFFEATE COMPOUNDS FROM TAKOKAK (*Solanum torvum*) AS ANTIDIABETICS

Wildan Rizki Asilmi¹, Asep Saeful Mukdas², Aris Sandi Pratama³, Ruswanto⁴

¹⁻⁴*Departement of Pharmacy, Bakti Tunas Husada of health science college, Tasikmalaya
Jl. Cilolohan No.36 Kota Tasikmalaya 46115*

*Corresponding author email: wildanrizkiasilmi@gmail.com

ABSTRAK

Methyl Caffeate merupakan ester asam caffeic senyawa fenolik alami yang di isolasi dari buah takokak (*Solanum torvum*) yang memiliki aktivitas penghambat glucosidase. methyl caffeate terbukti manjur dalam perlindungan yang telah dilaporkan dalam model seluler stress oksidatif (Gandhi et al., 2011). Reseptor Insulin di *download* dari *Protein Data Bank* (PDB) (Kode 2AUH). Docking dilakukan dengan menggunakan *Autodock*. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation (RMSD)*. hasil validasi docking dalam code PDB 2AUH (Reseptor Insulin) dengan ligan alami dan ligan uji. Parameter docking dipilih dari running terbaik yaitu untuk ligan alami pada running ke-7 dan ligan uji pada running ke-8 menunjukkan binding energi untuk ligan alami adalah -9,88 kkal/mol dan untuk ligan uji -4,91 kkal/mol. dan RMSD dari ligan alami sebesar 2,33 dan ligan alami uji sebesar 104,25. hasil ligan uji menunjukkan bahwa residu asam amino yang berinteraksi adalah LYS1165, VAL1185, PHE1186, VAL1129, ASP1161, ILE1157, ARG1155, ARG1164, ARG1131, GLY1166. hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor, tetapi memiliki binding energi yang kurang baik karena nilai yang terbaik ≤ 2 .

Kata kunci: Antidiabetes, *Autodock*, Methyl Caffeate, Molecular Docking.

ABSTRACT

Methyl Caffeate is a natural phenolic acid ester isolated from takokak fruit (Solanum torvum) that has glucosidase inhibitor activity. methyl caffeate has been shown to be potent in protection that has been reported in cellular models of oxidative stress (Gandhi et al., 2011). Insulin receptors are downloaded from protein data bank (PDB) (Code 2AUH). Docking is done using Autodock. The parameter used is the Root Mean Square Deviation (RMSD) parameter. validation results docking in pdb code 2AUH (Insulin Receptor) with natural ligands and test ligands. Docking parameters selected from the best running are for natural ligands on the 7th running and test ligands on the 8th running showing the energy binding for natural ligands is -9.88 kcal/mol and for test ligands - 4.91 kcal/mol. and RMSD of natural ligands of 2.33 and test natural ligands of 104.25. Test ligand results showed that the interacting amino acid residues were LYS1165, VAL1185, PHE1186, VAL1129, ASP1161, ILE1157, ARG1155, ARG1164, ARG1131, GLY1166. These results show that the test compound can bind to receptors, but has less good energy bindings because the best value is ≤ 2 .

Keywords: Antidiabetics, *Autodock*, Methyl Caffeate, Molecular Docking

Pendahuluan

International Diabetes Federation (IDF) 2019 menyatakan 463 juta orang dewasa mengalami *diabetes melitus (DM)*, mengalami kenaikan 4 kali lipat dari jumlah 108 juta di tahun 1980an. Pada tahun 2045 diperkirakan jumlahnya akan menjadi 700 juta. Menurut data *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2019, Indonesia menempati peringkat ke-7 di dunia dengan jumlah estimasi orang dengan DM sebesar 10,7 juta, prevalensi penderita DM tertinggi bersama China, India, Amerika, Pakistan, Brazil dan Mexico (*International Diabetes Federation, 2019*). Sedangkan Data RISKESDAS 2018 menjelaskan prevalensi DM nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terkena DM (Depkes RI).

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Gejala yang biasanya sering terjadi pada penderita diabetes yaitu antara lain poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (banyak makan). Selain itu pada penderita diabetes juga sering muncul keluhan penglihatan tidak jelas, gerak tubuh tidak terkendali, kesemutan pada tangan atau kaki, mengalami rasa gatal pada seluruh atau sebagian tubuh (pruritus), dan penurunan berat badan tanpa sebab. Disamping itu penderita diabetes mellitus tipe 2 juga merasakan sejumlah keluhan lain seperti kelemahan, infeksi berulang, penyembuhan luka yang sulit (Perkeni, 2019).

Methyl Caffeate merupakan ester asam caffeic senyawa fenolik alami yang di isolasi dari buah takokak (*Solanum torvum*) yang memiliki aktivitas penghambat glucosidase. Methyl caffeate terbukti manjur dalam perlindungan yang telah dilaporkan dalam model seluler stress oksidatif (Gandhi et al., 2011).

Molecular docking atau penambatan molekular adalah prosedur komputasional yang memprediksi ikatan nonkovalen dari makromolekul (protein target) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien yang bertujuan memprediksi konformasi ikatan berupa posisi dan jenis serta afinitas berdasarkan energi ikatan. Salah satu tujuan penelitian menggunakan simulasi *docking* adalah untuk menseleksi komponen senyawa yang akan diuji secara *invitro* sehingga pekerjaan ekstraksi, isolasi dan elusidasi serta uji aktivitas senyawa menjadi lebih efektif dan efisien (Prasetyo et al., 2019).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah senyawa methyl caffeate mempunyai aktivitas antidiabetes menggunakan simulasi *docking*.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah berupa perangkat berat dan perangkat lunak computer. Perangkat tersebut berupa computer personal dengan spesifikasi AMD Ryzen 3 5300U with Radeon Graphic 2.60 GHz 8GB 64-bit RAM, dengan system operasi

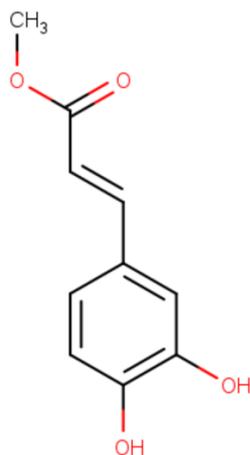
windows 11 Profesional. Perangkat lunak yang digunakan adalah Chemdraw 3D, MarvinSketch versi 21.17,0, AutodocTools-1.5.7., PyRx, Molegro Molecul Viewer, Discovery Studio versi 20.10, dan program pembantu lain yang berbasis server online seperti pkCSM, PreADMET, Protein Data Bank (PDB).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu reseptor insulin (Kode 2AUH) dan ligan alaminya serta senyawa uji dapat dilihat pada gambar 1.

Preparasi ligan

Ligan digambar menggunakan software *MarvinSketch* versi 21.17,0 kemudian dilakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4 selanjutnya disimpan dengan format .Mrv. Setelah itu dilakukan *Conformational search* dan *save as file* dalam bentuk pdb dan mol2.



Gambar 1. Methyl caffeate

Docking dengan *Autodock*

Reseptor Insulin di *download* dari *Protein Data Bank* (PDB). Docking

dilakukan dengan menggunakan *Autodock*. Hasil Docking kemudian dipilih dari hasil yang memiliki nilai *binding affinity* yang rendah dan disimpan dengan format pdb (Ruswanto, 2015).

Validasi metode Docking

Validasi metode docking dilakukan dengan software *Autodock*. validasi ini dilakukan terhadap ligan *valid* dan hasil docking. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation (RMSD)*. Metode docking dikatakan valid jika memiliki $RMSD \leq 2$ (Ruswanto, 2015; Ruswanto et al., 2022; Ruswanto et al., 2015; Ruswanto et al., 2022).

Analisis Hasil Docking

Reseptor dan ligan yang telah di docking-kan kemudian diubah menjadi bentuk pdb lalu dianalisis menggunakan software *Molegro Molecul Viewer* (MMV) dan dilihat interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D (Wardani, 2012)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Docking Senyawa Methyl caffeate pada Reseptor Insulin Dengan Menggunakan *Autodock*

Docking senyawa Methyl caffeate dilakukan terhadap reseptor insulin yang sebelumnya telah di *download* di www.rcsb.org.

Sebelum dilakukan *docking* menggunakan software *Autodock*, dilakukan validasi dengan cara menghitung nilai RMSD. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) adalah parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur. Kemiripan tersebut diukur

bedasarkan perbedaan jarak atom sejenis. Nilai RMSD yang diperoleh dari reseptor dengan kode 2AUH adalah di dapatkan nilai terbaik dari *Running* ke 8 yaitu sebesar 104,25. Nilai ini sebenarnya kurang baik karena nilai RMSD nya

lebih dari 2, namun dilihat dari *Binding energy* nya menunjukkan hasil negative yang menandakan bahwa senyawa tersebut sebenarnya mampu berikatan dengan reseptor insulin (Ruswanto, 2015).

Tabel 1. Hasil Validasi Docking

Kode PDB	Validasi docking	Running	Binding energi	RMSD	RESIDU
2AUH	Ligan alami	7	-9,88	2,33	-
2AUH	Ligan uji (methyl caffate)	8	-4,91	104,25	LYS1165, VAL1185, PHE1186, VAL1129, ASP1161, ILE1157, ARG1155, ARG1164, ARG1131, GLY1166

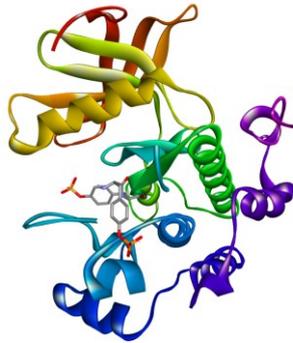
Analisis Hasil Docking

Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor di peroleh konformasi ligan dengan energi terkecil. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat, interaksi stabil dan ireversibel. Ikatan elektrostatik bisa menghasilkan afinitas kuat atau lemah, biasanya bersifat *reversibel*. Semakin kecil nilai *binding Affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya semakin besar nilai *binding Affinity* maka afinitas antara reseptor. Dengan ligan semakin rendah. Grid box dan *Binding Affinity* dapat dilihat pada tabel 1.

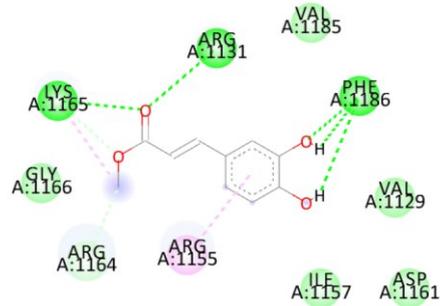
Berdasarkan table tersebut menunjukkan hasil validasi docking dalam code PDB 2AUH (Reseptor Insulin) dengan ligan alami dan ligan uji. Parameter docking dipilih dari

running terbaik yaitu untuk ligan alami pada running ke-7 dan ligan uji pada running ke-8 menunjukkan binding energi untuk ligan alami adalah -9,88 kkal/mol dan untuk ligan uji -4,91 kkal/mol. serta RMSD dari ligan alami sebesar 2,33 dan ligan alami uji sebesar 104,25.

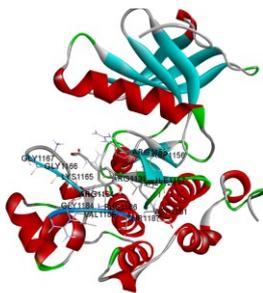
Hasil Docking ligan alami dapat dilihat pada gambar 2. Residu asam amino menunjukkan hasil ligan uji dapat dilihat pada gambar 3, menunjukkan bahwa residu asam amino yang berinteraksi adalah LYS1165, VAL1185, PHE1186, VAL1129, ASP1161, ILE1157, ARG1155, ARG1164, ARG1131, GLY1166. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor, tetapi memiliki binding energi yang kurang baik karena nilai yang terbaik ≤ 2 .



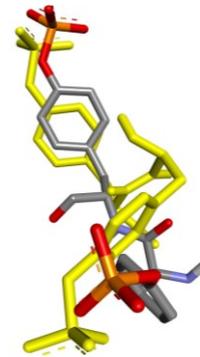
Gambar 2. Hasil Docking Ligan Alami



Gambar 3. Hasil Docking Ligan Uji Secara 2D



Gambar 4. Hasil Docking Ligan uji Secara 3D



Gambar 5. Perbandingan Sebelum dan Sesudah Docking

Kesimpulan

Berdasarkan hasil docking pada reseptor 2AUH dengan ligan alami serta ligan uji menunjukkan hasil binding energi untuk ligan alami adalah -9,88 kkal/mol dan untuk ligan uji -4,91 kkal/mol serta RMSD dari ligan alami sebesar 2,33 dan ligan alami uji sebesar 104,25. Serta residu asam amino menunjukkan hasil ligan uji dapat dilihat pada gambar 3,

menunjukkan bahwa residu asam amino yang berinteraksi adalah LYS1165, VAL1185, PHE1186, VAL1129, ASP1161, ILE1157, ARG1155, ARG1164, ARG1131, GLY1166. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor, tetapi memiliki binding energi yang kurang baik karena nilai yang terbaik ≤ 2 .

Reference

- Gandhi, G. R., Ignacimuthu, S., Paulraj, M. G., & Sasikumar, P. (2011). Antihyperglycemic activity and antidiabetic effect of methyl caffeate isolated from *Solanum torvum* Swartz. fruit in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 670(2–3), 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.159>
- Perkeni. (2019). Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. In *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*.
- Prasetyo, A., Mumpuni, E., & R. Tjandrawinata, R. (2019). Docking Molekular dari *Trigonella foenum-graceum* sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2), 74–80. <https://doi.org/10.29244/jji.v4i2.132>
- Ruswanto, R. (2015). MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- 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., 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 (INH A). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis 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.
- Wardani, F. (2012). Studi Derivat Ribavirin dan GTP sebagai Inhibitor untuk NS5 Metiltransferase virus Dengger. *Universitas Indonesia*.

