

Studi *In Silico* Senyawa Katekin Terhadap Reseptor Alpha Glukosidase (3POC) Sebagai Antidiabetes Tipe 2

Study of *In Silico* Catechin Compounds Against Alpha Glucosidase Receptors (3POC) As Type 2 Antidiabetic

Ardianes Firmansya^{1*}, Dede Fitri Nursiam², Mariah Ulfah³, Ruswanto⁴
^{1,2,3} Program Studi S1 Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia 46115

*Corresponding author email: ardianesfirmansya1@gmail.com

ABSTRAK

Reseptor alpha-Glukosidase berperan dalam proses metabolisme karbohidrat terletak dibagian tepi permukaan sel usus halus. Glukosidase bekerja dengan cara memecah karbohidrat menjadi glukosa. Pada diabetes senyawa katekin dapat menghambat pembentukan glukosa. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan mengembangkan penggunaan senyawa katekin sebagai antidiabetes dengan studi *in silico* terhadap reseptor α -glukosidase. Metode yang digunakan yaitu preparasi reseptor, docking dengan AutoDockTools, preparasi ligan (senyawa catechin), docking ligan uji terhadap reseptor, analisa dan visualisasi hasil docking. Senyawa uji catechin terhadap reseptor alpha-Glukosidase (3POC) dengan nilai energi bebas Gibss -7,81 kcal/mol melebihi energi bebas Gibss senyawa pembanding acarbose yaitu -5,02 kcal/mol, sehingga senyawa catechin berpotensi sebagai antidiabetes tipe 2.

Kata kunci: alpha-Glukosidase, . catecin, molecular docking

ABSTRACT

Alpha-glucosidase receptors play a role in the process of carbohydrate metabolism located at the edge of the surface of the small intestine cells. Glucosidases work by breaking down carbohydrates into glucose. In diabetes, catechin compounds can inhibit the formation of glucose. The purpose of this study was to identify and develop the use of catechin compounds as antidiabetic by in silico studies of -glucosidase receptors. The methods used are receptor preparation, docking with AutoDockTools, preparation of ligands (catechin compounds), docking of test ligands to receptors, analysis and visualization of docking results. The test compound for catechins against alpha-Glucosidase receptors (3POC) with a Gibss free energy value of -7.81 kcal/mol exceeds the Gibss free energy of the comparison compound acarbose, which is -5.02 kcal/mol, so that catechin compounds have the potential as type 2 antidiabetic.

Keywords: alpha-glucosidase, . catecin, molecular docking

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kronik, dimana penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan dalam kategori tinggi di dunia (Ruswanto et al., 2018). Diabetes mellitus ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah yang lebih tinggi dari batas normal dapat terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya sehingga memerlukan upaya penanganan yang tepat dan serius (Dompeipen & Simanjuntak, 2015).

Pada tahun 2016, diabetes adalah penyebab utama dari sekitar 1,6 juta kematian (World Health Organization, 2016). Diabetes mellitus dapat dikategorikan menjadi beberapa tipe yaitu, DM tipe 1, DM tipe 2, DM Gestasional dan DM tipe lain. Beberapa tipe yang ada, DM Tipe II merupakan salah satu jenis yang paling banyak ditemukan yaitu lebih dari 90-95%. Salah satu penyebab DM tipe II yakni berupa obesitas, mengkonsumsi makanan instan, terlalu banyak makanan karbohidrat, merokok dan stres, kerusakan pada sel pankreas dan kelainan hormonal (Abdullah & Anissa, 2014).

Katekin merupakan senyawa polifenol yang memiliki 15 atom karbon

Salah satu agen antidiabetik adalah enzim α -glukosidase yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat terletak dibagian tepi permukaan sel usus halus, dan proses pembentukan glikoprotein dan glikolipid. Glukosidase bekerja dengan cara memecah karbohidrat menjadi glukosa di usus halus pada manusia. Senyawa yang dapat menghambat aktivitas glukosidase merupakan senyawa yang berpotensi dalam mengobati antidiabetes, karena mampu menurunkan kadar gula dalam darah (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

Flavonoid adalah antioksidan paling kuat yang diidentifikasi dalam jumlah signifikan dalam buah dan sayuran. Katekin adalah salah satu flavonoid paling penting dengan kandungan yang relatif tinggi antioksidannya. Senyawa ini berfungsi untuk mencegah kerusakan kulit pada pasien penderita diabetes, selain itu juga dapat menurunkan tekanan darah tinggi dan hipoglikemia (Nazir et al., 2021). Katekin dapat menurunkan kadar glukosa plasma serta berat badan pada penderita diabetes (Addepalli & Suryavanshi, 2018)

tersusun dengan konfigurasi $C_6-C_3-C_6$ serta kerangka karbonnya terdiri atas 2

gugus C₆ (cincin benzene tersubstitusi) dan disambungkan dengan tiga atom karbon alifatik (Katja et al., 2021).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan mengembangkan penggunaan senyawa catekin sebagai antidiabetes dengan studi *in silico* terhadap reseptor α -glukosidase.

Metode Penelitian

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat keras dan lunak computer. Perangkat tersebut yaitu Laptop Asus VivoBook dengan spesifikasi Intel® Core i3 dengan spesifikasi processor @2,10 GHz, 8 GB RAM dan perangkat lunak seperti AutoDockTools 1.5.6, Discovery Studio 2020, Molegro Molecular dan MarvinSketch.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu reseptor alpha-Glucosidase (kode : 3POC) dan senyawa uji yang digunakan yaitu senyawa catechin.



Gambar 1. Struktur Senyawa Uji 3D

Jalannya Penelitian

1. Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan pada penelitian ini yaitu alpha-Glucosidase (kode : 3POC) yang diunduh dari *Protein Data Bank (PDB)* serta disimpan dalam format *pdb*. Kemudian, dilakukan preparasi yaitu pemisahan dari ligan alaminya dilakukan menggunakan Molegro molecular serta penghapusan molekul air dan penambahan hidrogen menggunakan AutoDockTools 1.5.6.

2. Docking dengan AutoDockTools 1.5.6.

Reseptor alpha-Glucosidase (kode : 3POC) di download dari PDB. Docking dilakukan dengan menggunakan *software* AutoDockTools 1.5.6. Hasil docking dipilih berdasarkan nilai *binding affinity* yang rendah dan disimpan dalam format *pdb* (Ruswanto, 2015). Kemudian, metode docking dikatakan valid apabila nilai *Root Mean Square Deviation (RMSD)* <2 (Ruswanto, 2015; Ruswanto et al., 2022; Ruswanto et al., 2015; Ruswanto et al., 2022).

3. Preparasi Ligan (Senyawa Catechin)

Ligan digambar dengan menggunakan *software marvin sketch 21.19*. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4 yang disesuaikan dengan pH tubuh manusia dan disimpan dengan format *.mrv*. Kemudian, dilakukan *Conformational search* dan disimpan dalam bentuk *mol.2* (Ruswanto, 2015)

Sehingga, diambil konformasi terbaik ligan tersebut yang ditandai dengan ligan yang mempunyai energi paling rendah (Mulyati & Panjaitan, 2021).

4. Docking Ligan Uji terhadap Reseptor

Pengaturan *grid box* parameter dilakukan menggunakan AutoDockTools 1.5.6. Koordinat *grix box* ditentukan berdasarkan koordinat ligan alami pada saat validasi, kemudian dilakukan proses docking menggunakan AutoDockTools 1.5.6 (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

5. Analisa dan Visualisasi Hasil Docking

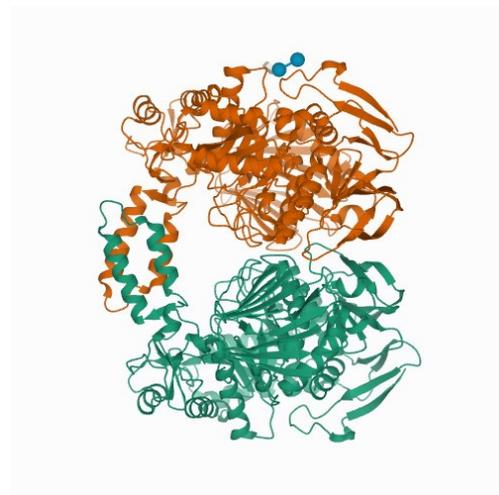
Penentuan konformasi ligan hasil docking (pose terbaik) dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi yang paling rendah. Hasil docking dengan pose terbaik kemudian dianalisa menggunakan Discovery Studio 2020. Parameter yang dianalisa meliputi binding energi, konstanta inhibisi, residu asam amino dan ikatan hidrogen (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

Hasil dan Pembahasan

Enzim alpha-Glucosidase merupakan enzim yang mengkatalisis pemotongan ikatan glikosidik pada oligosakarida. Aktivitas glucosidase dalam proses biokimia diantaranya degradasi polisakarida menjadi monosakarida agar dapat diserap oleh organisme (Tadera et al., 2006). Ketika dalam kondisi hiperglikemia dimana terjadinya peningkatan kadar gula darah dalam tubuh melebihi batas normal

seperti pada penderita diabetes melitus. Penghambatan kerja dari enzim alpha-Glucosidase membantu dalam mengatasi tingginya kadar gula darah dikarenakan jumlah monosakarida yang dapat diserap oleh usus menjadi berkurang (Andi Early Febrinda et al., 2013).

Pada tahap preparasi reseptor struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari *Protein Data Bank (PDB)*. Pada penelitian ini menggunakan reseptor alpha-Glucosidase dengan identitas makromolekul 3POC.

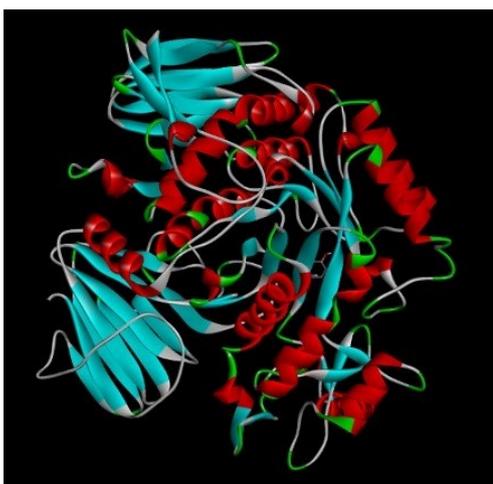


Gambar 2. Reseptor alpha-Glucosidase (Kode PDB 3POC)

Pada umumnya struktur protein pada *Protein Data Bank (PDB)* mengandung molekul pelarut berupa air, sehingga dilakukan penghilangan molekul air agar tidak mengganggu pada saat simulasi socking dilakukan dan untuk memastikan bahwa yang berinteraksi benar-benar ligan dan reseptor. Kemudian, penambahan atom hidrogen bertujuan untuk menyesuaikan suasana docking agar mendekati pada pH 7 (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

Validasi docking dengan menggunakan AutoDockTools 1.5.6 dengan cara menghitung nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil yang diperoleh dari nilai RMSD reseptor alpha-Glucosidase dengan kode 3POC adalah 0,54. Sehingga dapat dikatakan bahwa metode docking yaitu valid dikarenakan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) <2 serta dapat digunakan selanjutnya untuk docking senyawa uji.

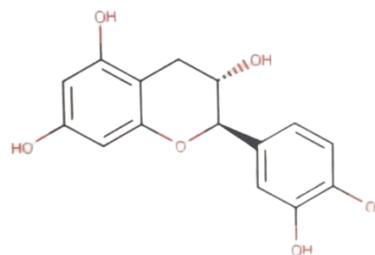
RMSD merupakan parameter yang menggambarkan besarnya perubahan interaksi protein-ligan pada struktur sebelum dan sesudah di docking untuk mengetahui nilai penyimpangannya. Metode docking dikatakan valid apabila nilai RMSD < 2Å yang menandakan bahwa parameter docking yang digunakan telah valid, sehingga metode docking dapat digunakan untuk docking senyawa uji (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).



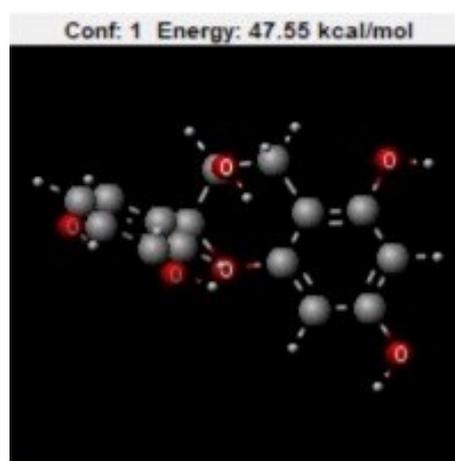
Gambar 3. Visualisasi hasil validasi alpha-Glucosidase

Ligan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu catechin dengan

acarbose sebagai ligan pembanding. Pembuatan struktur dua dimensi (2D) senyawa ligan uji catechin dengan menggunakan MarvinSketch. Selain itu, untuk membuat kondisinya menjadi pH 7,4 yang merupakan pH tubuh. Selanjutnya, dibuat 10 variasi konformasi pada ligan agar diperoleh konformasi ligan stabi. Struktur catechin dapat dilihat pada gambar 4 dan hasil konformasi ligan terbaik dengan energi paling rendah yaitu 47,55 kcal/mol yang dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 4. Struktur Catechin



Gambar 5. Konformasi Ligan Uji Terbaik

Docking ligan uji terhadap reseptor menggunakan AutoDockTools 1.5.6 dilakukan setelah preparasi reseptor dan ligan uji selesai dipreparasi.

Proses docking ligan uji catechin menggunakan gridbox yaitu 40x40x40 yang mencakup seluruh bagian ligan serta grid center x = -21,109, y = -5,664, z = 53,473 dan spacing = 0,375 Å. Gridbox berfungsi untuk menentukan daerah reseptor yang akan ditambatkan berdasarkan koordinat x, y dan z yang bertujuan untuk mengetahui konformasi

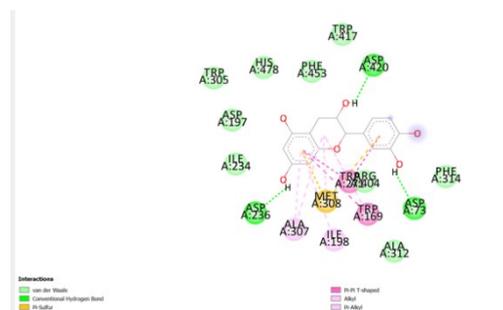
energi ligan terendah (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

Hasil dari docking ligan uji catechin terhadap reseptor alpha-Glucosidase (3POC) yang akan dianalisis diantaranya energi bebas Gibbs, nilai konstanta inhibisi, residu asam amino dan ikatan hidrogen. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 2. Hasil Docking Senyawa Uji Catechin dan Akarbose Sebagai Pembanding Terhadap Reseptor alpha-Glucosidase (Kode : 3POC)

Ligan	Energi bebas Gibbs (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μ M)	RMSD (Å)
alpha-Glucosidase (3POC)	-8,521	0,565	0,54
Catechin	-7,81	1,90	53,34
Akarbose	-5,02	0,209	54,62

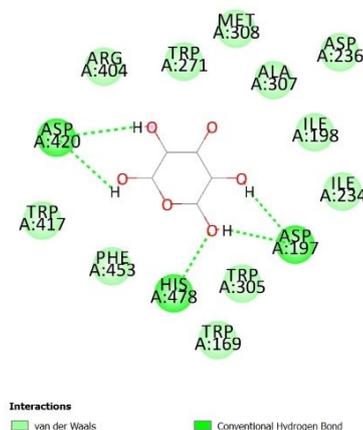
Berdasarkan hasil penelitian, nilai energi bebas Gibbs Catechin -7,81 kcal/mol berpotensi sebagai antidiabetes tipe 2. Hal tersebut dikarenakan hasil docking ligan uji, memiliki nilai energi bebas Gibbs melebihi akarbose yang memiliki nilai energi bebas gibs yaitu kcal/mol -5,02 kcal/mol.



(A)

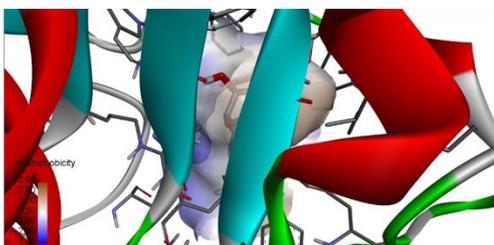
Gambar 6. Interaksi Senyawa (A) Catechin reseptor alpha-Glucosidase (3POC)

Kemudian, dilakukan visualisasi untuk melihat residu asam amino yang berikatan dengan menggunakan Discovery Studio 2020. Hasil visualisasi ligan uji catechin dan ligan pembanding acarbose terhadap reseptor alpha-Glucosidase (3POC) dapat dilihat pada gambar 6.



(B)

Gambar 6. Interaksi Senyawa (B) Akarbose reseptor alpha-Glucosidase (3POC)



Gambar 7. Visualisasi 3D senyawa Catechin dengan reseptor alpha-Glucosidase (3POC)

Visualisasi dan analisis interaksi hasil docking dilakukan untuk mengetahui hasil penambatan antara ligan pembanding dan ligan uji yang berupa interaksi residu asam amino dengan ligan. Adanya interaksi tersebut memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor alpha-Glucosidase sehingga memiliki aktivitas penghambatan (Indah Wulan Sari, Junaidin, 2020).

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa metode docking telah tervalidasi berdasarkan nilai RMSD 0,54. Kemudian, pengujian secara *in silico* senyawa uji catechin terhadap reseptor alpha-Glucosidase (3POC) dengan nilai energi bebas Gibbs -7,81 kcal/mol melebihi energi bebas Gibbs senyawa pembanding acarbose yaitu -5,02 kcal/mol, sehingga senyawa catechin berpotensi sebagai antidiabetes tipe 2

Pustaka

Abdullah, D., & Anissa, M. (2014).

PENGARUH PEMBERIAN GAMBIR (Uncaria gambir) TERHADAP KADAR GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MEL. *Jurnal Kesehatan Sainatika Meditory*, 2(4657), 62–72.

Addepalli, V., & Suryavanshi, S. V. (2018). Biomedicine & Pharmacotherapy Catechin attenuates diabetic autonomic neuropathy in streptozotocin induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108(July), 1517–1523.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.179>

Andi Early Febrinda, Astawan, M., TutikWresdiyati, & Nancy Dewi Yuliana. (2013). Kapasitas Antioksidan Dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 24(2), 161–167. <https://doi.org/10.6066/jtip.2013.24.2.161>

Dompeipen, E. J. ., & Simanjuntak, P. (2015). Aktivitas antidiabetes dan antioksidan kapang endofit dari tanaman mahoni (Swietenia macrophylla King). *Biopropal Industri (Kemenperin)*, 6((1)), 7–17.

Indah Wulan Sari, Junaidin, D. P. (2020). *STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2*. VII(2), 54–60.

Katja, D. G., Mantiri, S. A., Runtuwene, M. R. J., Supratman, U., & Hilmayanti, E. (2021). *Senyawa Katekin (Flavonoid) dari Kulit Batang Chisocheton balancae C . DC (Meliaceae)*

- Catechin Compound (Flavonoid) from Chisocheton balancae C . DC (Meliaceae) Bark. 21(2), 161–165.*
- Mulyati, B., & Panjaitan, R. S. (2021). *STUDI PENAMBATAN MOLEKUL FLAVONOID PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN PLANTS FLAVONOID MOLECULAR DOCKING STUDY AT α -GLUCOSIDASE RECEPTORS USING. 18 No. 2.*
- Nazir, N., Zahoor, M., Ullah, R., Ezzeldin, E., & Mostafa, G. A. E. (2021). *Curative Effect of Catechin Isolated from Elaeagnus Umbellata Thunb . Berries for Diabetes and Related Complications in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Model.*
- Ruswanto, R. (2015). *MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA). 13, 135–141.*
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmaliq, 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., 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, 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.*
- Tadera, K., Minami, Y., Takamatsu, K., & Matsuoka, T. (2006). Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 52(2), 149–153.* <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.149>
- World Health Organization. (2016). *Global Report on Adult Learning Executive Summary. World Organization Health, 3.*