

UJI IN SILICO AKTIVITAS  
SITOTOKSIK DAN TOKSISITAS  
SENYAWA BIOAKTIF BIJI  
TREMBESI (*Samanea saman*  
(jacq.) Merr) SEBAGAI  
KANDIDAT OBAT DIABETES  
MELLITUS

*by* Muh. Shofi

---

**Submission date:** 11-Feb-2022 10:12AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1758197874

**File name:** 1\_Muh\_Shofi\_Uji\_In\_Silico.pdf (549.62K)

**Word count:** 5501

**Character count:** 34272

**UJI IN SILICO AKTIVITAS SITOTOKSIK DAN TOKSISITAS SENYAWA BIOAKTIF BIJI TREMBESI (*Samanea saman* (jacq.) Merr) SEBAGAI KANDIDAT OBAT DIABETES MELLITUS**

***IN SILICO TEST OF TOXICITY AND CYTOTOXIC ACTIVITY FROM TREMBESI SEED BIOACTIVE COMPOUNDS (*Samanea saman* (jacq.) Merr) AS CANDIDATES FOR DIABETES MELLITUS DRUG***

**Muh. Shofi**

*Program Studi S1 Biologi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri*

**Info Artikel**

*Sejarah Artikel :*

*Submitted: 20 Desember 2021*

*Accepted: 18 Januari 2022*

*Publish Online: 11 Februari 2022*

**Kata Kunci:**

Biji Trembesi, *In Silico*,  
Antidiabetes

**Keywords:**

*Trembesi Seed, In Silico,*  
*Antidiabetic*

**Abstrak**

**Latar belakang:** Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan oleh kurangnya produksi hormon insulin dalam tubuh atau penurunan fungsi insulin yang ditandai dengan tidak aktifnya protein GLP-1. Biji trembesi diduga memiliki efek sebagai anti diabetes yang belum diketahui. Tujuan: Untuk mengetahui prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik serta mekanisme senyawa aktif biji trembesi dengan studi *In Silico*. Metode: Jenis penelitian menggunakan eksperimental berbasis komputer berupa uji *in silico* atau *molecular docking*. Prosedur kerja pada penelitian ini yaitu memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas, dan *molecular docking* dengan membandingkan antara senyawa aktif biji trembesi dan senyawa pembanding berupa omarigliptin dengan target protein GLP-1. Simpulan: Hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid yang terdapat pada biji trembesi memiliki sifat fisikokimia, farmakokinetik (ADME), dan toksisitas yang lebih baik dibandingkan omarigliptin. Berdasarkan uji *in silico* senyawa aktif biji trembesi memiliki nilai afinitas ikatnya kurang dari 10 dengan residu asam amino yang mengikat sisi aktif protein GLP-1 yaitu Tyr69, Leu123, Trp91, dan Leu89 yang sama dengan residu asam amino senyawa pembanding yaitu omarigliptin. Adanya hal tersebut senyawa yang terkandung pada biji trembesi dapat diprediksi untuk dijadikan obat penyakit diabetes melitus.

**Abstract**

**Background:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder disease characterized by an increase in blood glucose levels caused by a lack of insulin hormone production in the body or a decrease in insulin function which is characterized by the inactivity of the GLP-1 protein. It is suspected that trembesi seeds have an anti-diabetic effect, but the active compound is not yet known as a lowering of glucose levels in the blood. Objective: This study aimed to determine the prediction of physicochemical and pharmacokinetic properties as well as the mechanism of active compounds in trembesi seeds using *In Silico* studies. Methods: This study is a computer-based experimental investigation that uses *in silico* testing or *molecular docking*. The working technique in this study is to compare the active molecule of trembesi seeds and the comparison compound in the form of omarigliptin with GLP-1 protein targets to anticipate the physicochemical, pharmacokinetic, toxicological, and *molecular docking* features. Conclusion: The results of the *in silico* test showed that  $\alpha$ -spinasterol and palmitic acid contained in trembesi seeds had better physicochemical, pharmacokinetic (ADME), and toxicity properties than omarigliptin. Based on the *in silico* test, the

---

*active compound of trembesi seed has a binding affinity value of less than 10 with amino acid residues that bind to the active site of GLP-1 protein, namely Tyr69, Leu123, Trp91, and Leu89 which are the same as the amino acid residue of the comparison compound, namely omarigliptin. The existence of this compound contained in trembesi seeds can be predicted to be used as a drug for diabetes mellitus*

## PENDAHULUAN

Kegiatan metabolisme adalah kombinasi proses biologis dan kimia pada organisme untuk menghasilkan energi yang berguna untuk keberlangsungan hidup organisme tersebut. Ketidakseimbangan metabolisme dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme. Salah satu gangguan metabolisme yang paling umum terjadi adalah penyakit diabetes melitus (DM). Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan oleh kurangnya produksi hormon insulin dalam tubuh atau penurunan fungsi insulin (Iyos & Astuti, 2017). Sekresi insulin yang tidak mencukupi disebabkan oleh kerusakan pankreas yang dipengaruhi oleh banyak faktor seperti genetika, alkohol, autoimunitas, dan induksi obat-obatan (Sinurat, Rahmayanti, & Rizarullah, 2021).

Salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit DM adanya kandungan karbohidrat pada tubuh tinggi dan tidak disertai dengan aktivitas fisik. Kandungan karbohidrat pada makanan dipecah secara mekanis dengan bantuan gigi dan kimiawi dengan bantuan enzim amilase yang terjadi pada rongga mulut yang dihasilkan oleh kelenjar ludah (Sugiharto, Bintari, & Damayanti, 2021). Setelah bolus mencapai usus, disakarida dirombak dengan bantuan enzim amilase menjadi monosakarida. Selain itu, oligosakarida dirombak menjadi monosakarida oleh  $\alpha$ -glukosida. Karbohidrat diserap di usus sebagai gula sederhana dan menyebabkan kadar gula darah meningkat. Oleh karena itu, adanya enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase sangat membantu menghambat terjadinya hiperglikemia pada pasien DM (He, Shi, & Mao, 2014).

Selama ini obat kimia yang digunakan untuk mengobati DM dapat mengganggu metabolisme tubuh. Omarigliptin merupakan salah satu agen hipoglikemik oral yang telah terbukti meningkatkan sekresi insulin hingga 97% pada pasien DM tipe 2 dan menghambat DPP-4 (Hartati *et al.*, 2021; Padhi *et al.*, 2020; Sinhaa & Ghosal, 2019). Selain menghambat penyerapan glukosa, obat hipoglikemik oral memiliki mekanisme penghambatan glukoneogenesis, peningkatan sekresi insulin, penghambatan aktivitas enzim DPP4, dan peningkatan aktivitas GLP-1. Namun, penggunaan obat ini terus-menerus bisa menyebabkan ketidakmampuan untuk menurunkan kadar gula darah dan efek samping HbA1c (seperti biguanida), menyebabkan hipoglikemia (seperti sulfonilurea), dan mengakibatkan proliferasi sel pankreas. (seperti agonis GLP-1) (Damayanti *et al.*, 2019).

Protein target yang sering digunakan untuk terapi penyakit DM yaitu GLP-1 (Cui *et al.*, 2020). Protein GLP-1 merupakan hormon incretin yang dapat merangsang sekresi insulin yang mudah terdegradasi oleh dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (Damayanti *et al.*, 2019). Protein ini memiliki banyak efek menguntungkan pada pengendalian kadar

glukosa darah, termasuk stimulasi sekresi insulin dan penghambatan sekresi glukagon; perluasan massa sel beta melalui stimulasi proliferasi dan diferensiasi sel beta serta menghambat apoptosis sel beta; penundaan lambung, pengosongan; dan mengurangi asupan makanan (Hartati *et al.*, 2021). Oleh karena itu, GLP-1 telah dipelajari secara luas sebagai pengobatan alternatif untuk diabetes tipe 2.

Salah satu tanaman yang telah digunakan untuk mengobati penyakit DM yaitu tanaman trembesi yang memiliki nama ilmiah *Samanea saman* (jacq.) Merr. Hal tersebut terkait dengan kandungan metabolit sekunder yang terkandung pada tanaman trembesi khususnya pada biji yaitu  $\alpha$ -spinasterol,  $\beta$ -D-glucoside, palmitic acid, dan stearic acid (Vinodhini & Rajesvari, 2018). Beberapa Senyawa metabolit sekunder dari kelompok alkaloid memiliki **berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan penyerapan glukosa di usus sehingga menurunkan gula darah**. Sedangkan senyawa flavonoid yang terkandung pada biji trembesi memiliki peran berupa menghambat penyerapan glukosa dan meningkatkan toleransi glukosa (Sugiharto *et al.*, 2021). Adanya kandungan tersebut pada biji trembesi perlu adanya uji lanjutan berupa penambatan senyawa dengan menggunakan metode bioinformatika berupa uji *in silico* menggunakan *molecular docking*.

Metode *in silico* yaitu suatu **metode yang menggunakan program khusus untuk memperkirakan kondisi atau situasi nyata ke simulasi komputer dengan tujuan meningkatkan efisiensi dan kalkulasi dalam mendesain obat**. Skrining *in silico* melibatkan penambahan struktur molekul yang relevan ke database protein target (Shofi, 2021). Hasil penilaian tersebut kemudian digunakan untuk mengidentifikasi struktur yang memiliki aktivitas fisiologis mengikat dan potensial, yang selanjutnya dapat dievaluasi secara *in vitro* dan *in vivo* dalam penentuan potensi senyawa sebagai kandidat obat (Aziz, 2020). Adanya hal tersebut, perlu adanya penggunaan metode *molecular docking* yang berguna dalam pencarian obat antidiabetes melalui prediksi aktivitas senyawa berupa interaksi protein spesifik dengan ligan.

Berdasarkan uraian di atas, perlu adanya penelitian terkait penambatan senyawa yang terkandung pada biji trembesi dengan menggunakan metode *in silico*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas energi ikatan senyawa yang terkandung pada biji trembesi sebagai ligan terhadap protein target berupa GLP-1 menggunakan *metode in silico*. Selain itu, adanya penelitian ini dapat digunakan sebagai Langkah awal dalam penemuan kandidat obat baru khususnya obat antidiabetes yang berbasis obat tradisional.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimen yang dirancang dengan **1** menggunakan studi kasus pre-experimental berbasis komputer dengan menggunakan *in silico* atau *molecular docking*. Pengujian ini **dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan protein reseptor untuk menemukan kandidat senyawa yang berpotensi sebagai obat DM**.

Bahan yang digunakan yaitu struktur 3D protein GLP-1 (Id PDB : 1B2Y) yang diperoleh dari webserver <http://www.rcsb.org>, struktur 3D senyawa  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid yang diperoleh melalui webserver <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yang nantinya dipreparasi dengan software PyRx. Prosedur kerja pengujian *in silico* reseptor GLP-1 dengan senyawa  $\alpha$ -spinasterol dan palmitat acid serta senyawa kontrol (omarigliptin) adalah sebagai berikut.

#### 1. Prediksi Fisikokimia dan Farmakokinetik

Prediksi fisikokimia senyawa yang terdapat pada biji tanaman trembesi dengan menggunakan kriteria Berat Massa (BM) <500, Logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) <5, hydrogen bond donor (HBD) <5, hydrogen bond acceptor (HBA) <10 dan luas permukaan < 140Å. Prediksi senyawa tersebut menggunakan *Lipinski's rule of five* (Hartati *et al.*, 2021).

Prediksi hasil farmakokinetik (ADMET) dengan menilai kelarutan senyawa yang terkandung dalam biji trembesi dalam air menggunakan webserver <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction>. Penyerapan menggunakan indikator potensi penyerapan melalui usus, distribusi menggunakan indikator kemampuan menembus BBB dan jumlah senyawa aktif dalam bentuk unbound, metabolisme menggunakan indikator aktivasi enzim sitokrom P450, ekskresi menggunakan indikator *clearance* senyawa aktif pada hati, ginjal, dan saluran empedu. Sedangkan tingkat toksisitas menggunakan indikator hepatotoksitas dan potensi karsinogenik (Pires *et al.*, 2015; Sugiharto *et al.*, 2021). Penentuan nilai LD<sub>50</sub> menggunakan webserver [https://tox-new.charite.de/prottox\\_II/](https://tox-new.charite.de/prottox_II/) dengan mengevaluasi nilai LD<sub>50</sub> yang terekam pada webserver tersebut (Ruswanto *et al.*, 2017).

#### 2. Uji In Silico

Struktur 3D  $\alpha$ -spinasterol dan asam palmitat serta omarigliptin yang diperoleh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> kemudian ditransformasi menggunakan Open Babel dan software PyRx digunakan untuk mengoptimalkan ligan tersebut. Reseptor GPL-1 yang didapatkan dari webserver <http://www.rcsb.org> dipreparasi dengan cara *native ligand* dipisahkan dari struktur 3D protein menggunakan Autodock Vina 4.2. Setelah preparasi selesai, berikutnya memvalidasi dengan melakukan re-docking *native ligand* ke reseptor yang sudah tidak terdapat *native ligand* menggunakan Autodock 4.2. Proses berikutnya yaitu menambahkan ligan yang berasal dari biji trembesi dan senyawa kontrol dengan reseptor GLP-1 yang sebelumnya sudah dipreparasi menggunakan software PyRx. Hasil penambatan tersebut mengungkapkan nilai energi ikat terendah dari ligan dan reseptor GLP-1 (Shofi, 2021).

Analisis data berupa nilai afinitas senyawa aktif yang terkandung pada biji trembesi terhadap protein target GLP-1 dengan membandingkan nilai energi bebas ikatan dan jumlah residu asam amino yang telah terikat pada senyawa aktif biji

trembesi dengan senyawa kontrol berupa omarigliptin. Kekuatan suatu ikatan antara ligan dan reseptor dapat dilihat dari seberapa besar nilai energi ikatan. Nilai energi Semakin rendah menyebabkan ikatan antara ligan dan reseptor makin kuat dan stabil. Langkah berikutnya yaitu menganalisis secara deskriptif berupa data hasil uji fisikokimia dan farmakokinetik serta hasil penambatan.

## HASIL PENELITIAN

### 1. Fisikokimia dan Farmakokinetik Senyawa Aktif Biji Trembesi

Tabel 1 dan 2 berikut memperlihatkan sifat fisikokimia, farmakokinetik (ADME), dan toksisitas senyawa aktif yang terkandung pada biji trembesi dan senyawa pembanding omarigliptin.

Tabel 1. Sifat Fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) Senyawa Aktif Biji Trembesi

Compound	BM	LogP	Torsion	HBA	HBD	PSA(A <sup>2</sup> )
$\alpha$ -spinasterol	412.702	7.8008	5	1	1	186.349
Palmitic acid	256.43	5.5523	14	1	1	113.169
Omarigliptin (Senyawa pembanding)	398.435	1.1421	3	7	1	155.309

Keterangan: BM = Berat Molekul (<500); LogP = logaritma oktanol/ koefisien partisi air (<5); Torsion = ikatan antara atom yang berputar; HBA = *Hydrogen Bond Acceptors* (<10); HBD = *Hydrogen Bond Donors* (<5); PSA = *Polar Surface Activity* (<140Å).

Berdasarkan uji fisikokimia, senyawa  $\alpha$ -spinasterol pada biji trembesi memenuhi 3 parameter Lipinski yaitu berat molekul, *Hydrogen Bond Acceptors*, dan *Hydrogen Bond Donors*. Palmitic acid memenuhi 4 kriteria dalam aturan Lipinski yaitu berat molekul, *Hydrogen Bond Acceptors*, *Hydrogen Bond Donors*, dan *Polar Surface Activity*. Sedangkan senyawa pembanding yaitu omarigliptin memenuhi 4 kriteria dalam aturan Lipinski yaitu berat molekul, LogP, *Hydrogen Bond Acceptors*, dan *Hydrogen Bond Donors*.

Data pada Tabel 2 memperlihatkan bahwa prediksi ADME dan toksisitas senyawa aktif biji trembesi yaitu  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid serta omarigliptin nilai absorpsi lebih dari 30%, sehingga usus hanya menyerap sedikit senyawa tersebut. Hal tersebut menandakan senyawa tersebut secara baik bekerja pada lumen usus. Selain itu, enzim CYP3A4 dan CYP2D6 tidak dapat diaktifkan oleh senyawa tersebut sehingga tidak meracuni hati. Adanya hal tersebut senyawa uji tersebut dapat digunakan sebagai kandidat obat antidiabetes berbahan tanaman lokal. Sedangkan nilai *skin permeability*, VD<sub>ss</sub>, dan BBB *permeability* menunjukkan nilai yang rendah sehingga dapat digunakan sebagai kandidat obat berbasis tanaman lokal.

Tabel 2. Hasil Prediksi Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas Senyawa Aktif Biji Trembesi

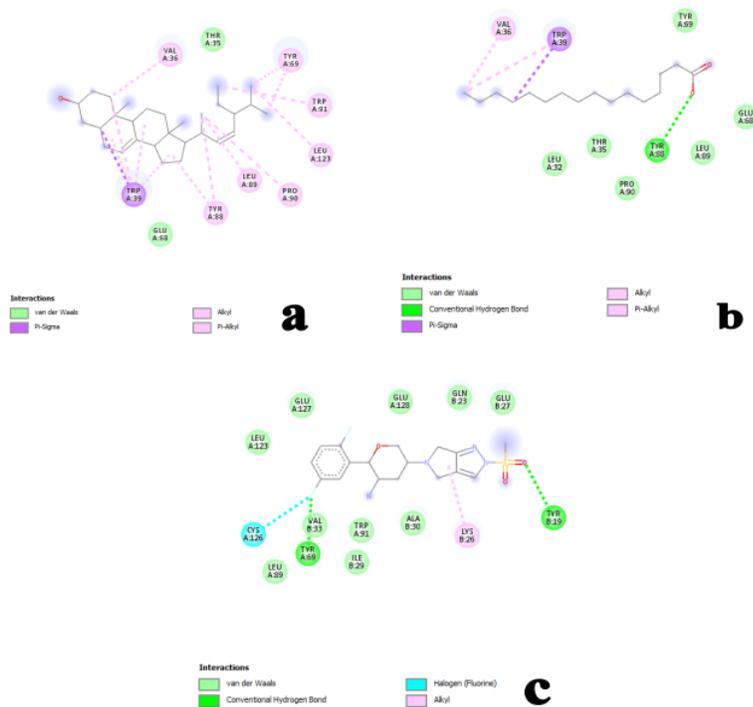
Compound	Intestinal absorption (human) (%)	Skin Permeability (log Kp)	VDss (human) (logL/kg)	BBB Permeability (logBB)	CYP2D6 substrate	CYP2D6 inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate	AMES Toxicity	LD50 (mg/kg)
$\alpha$ -spinasterol	94.97	-2.783	0.178	0.771	No	No	0.611	No	No	2000
Palmitic acid	92.004	-2.717	-0.543	-0.111	No	No	1.763	No	No	900
Omarigliptin (Senyawa pembanding)	79.409	-2.735	0.404	-0.826	No	No	0.521	No	No	1000

## 2. Uji *In Silico* Senyawa Aktif Biji Trembesi

Hasil prediksi *in silico* senyawa aktif biji trembesi dan senyawa pembanding omarigliptin dengan protein target berupa protein GLP-1 dapat dilihat pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Hasil Uji *In Silico* dengan Reseptor Target GLP-1

Ligan	Binding Affinity (Kkal/mol)	Target Potein	Residu Asam Amino	Jumlah Residu Asam Amino yang Dibandingkan dengan Omarigliptin	Kesamaan Residu Asam Amino (%)
$\alpha$ -spinasterol	-6.5	GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Van der Waals: Thr35, Glu68</li> <li>Alkyl dan <i>Pi-Alkyl</i>: Val36, Tyr69, Trp91, Leu123, Pro90, Leu89, Tyr88,</li> <li><i>Pi-Sigma</i>: Trp39</li> <li>Conventional Hydrogen Bond: Tyr88</li> </ul>	4	30.8
Palmitic acid	-4.2	GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Van der Waals: Tyr69, Glu68, Leu89, Pro90, Thr35, Leu32</li> <li><i>Pi-sigma</i> : Trp39</li> </ul>	2	15.4
Omarigliptin (Senyawa pembanding)	-7.3	GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkyl dan <i>Pi-Alkyl</i>: Val36</li> <li>Conventional Hydrogen Bond: Tyr69, Tyr19</li> <li>Van der Waals: Leu123, Glu127, Glu128, Gln23, Glu27, Ala30, Trp91, Ile29, Val33, Leu89</li> <li>Alkyl: Lys26</li> </ul>	100	100



Gambar 1 Interaksi Ligan dengan Protein GLP-1 (a)  $\alpha$ -Spinasterol, (b) Palmitic Acid, dan (c) Omarigliptin

Berdasarkan Tabel 3 dan Gambar 1 di atas diketahui nilai *binding affinity* senyawa aktif biji trembesi lebih besar dibandingkan senyawa pembanding omarigliptin dengan protein target GLP-1. Residu asam amino pada senyawa  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid yang mirip dengan senyawa pembanding yaitu Tyr69, Leu123, Trp91, dan Leu89 dengan nilai kemiripan 30,8 % dan 15,4%. Adanya kemiripan residu tersebut senyawa aktif yang terkandung pada biji trembesi dapat digunakan sebagai alternatif obat antidiabetes dengan protein target GLP-1.

## PEMBAHASAN

### 1. Prediksi Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik (ADME) Senyawa Aktif Biji Trembesi Menggunakan pkCSM

Pembuatan obat baru perlu dilakukan untuk mengevaluasi obat yang sudah ada. Tujuan dari kegiatan tersebut untuk memanipulasi secara komputasi senyawa obat baru dengan cara melihat aktivitas senyawa dalam meminimalisir efek samping obat yang sudah ada. Menurut Pires *et al.*, (2015) dan Sugiharto *et al.*, (2021) menyatakan bahwa proses penemuan obat baru dimuali dengan mensintesis senyawa turunan dari senyawa asli dan

menguji aktivitas senyawa yang sudah didapatkan. Oleh sebab itu, dalam penentuan senyawa obat harus ada uji pendahuluan berupa uji fisikokimia dan farmakokinetik.

Berdasarkan hasil uji fisikokimia dengan menggunakan aturan *Lipinski* didapatkan hasil berupa senyawa  $\alpha$ -spinasterol yang terkandung pada biji trembesi memenuhi 3 parameter *Lipinski*. Palmitic acid memenuhi 4 kriteria dalam aturan *Lipinski*. Sedangkan senyawa pembanding yaitu omarigliptin 4 kriteria dalam aturan *Lipinski* yang terpenuhi. Tujuan dalam pemenuhan hukum *Lipinski* yaitu mengetahui sifat fisikokimia dari ligan untuk menentukan hidrofobik atau hidrofilik senyawa dalam melewati membran sel menggunakan difusi pasif (Sugiharto *et al.*, 2021). Adanya persamaan tersebut antara senyawa aktif biji trembesi dengan senyawa pembanding dapat dikatakan memiliki kemiripan. Selain itu adanya sifat kurang larut dalam air yang terdapat pada omarigliptin yang mirip  $\alpha$ -spinasterol menyebabkan sulit diserap oleh usus. Sehingga senyawa cenderung mudah bekerja pada lumen usus.

ADME dan prediksi toksisitas merupakan bagian dalam prediksi farmakokinetik yang berguna dalam prediksi bioavailabilitas dan toksisitas senyawa aktif (Sugiharto *et al.*, 2021). Berdasarkan kriteria absorpsi pada senyawa  $\alpha$ -spinasterol, palmitic acid, dan omarigliptin nilai absorpsi lebih dari 30%. Dimana usus sendiri merupakan tempat yang paling utama untuk proses penyerapan obat yang pemberiannya secara oral (Hardjono, 2017). Bila zat yang diserap melebihi 30 %, maka zat tersebut memiliki nilai absorpsi yang baik, sehingga senyawa tersebut sedikit diserap di usus dan optimal bekerja pada lumen usus.

Menurut Krihariyani *et al.*, (2020) dan Pires *et al.*, (2015), bila  $\log K_p > -2,5$  maka senyawa tersebut memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah. Berdasarkan nilai *Skin Permeability* ( $\log K_p$ ) yang tertera pada tabel 2, senyawa aktif pada biji trembesi dan senyawa pembanding diketahui bahwa nilai  $\log K_p > -2,5$ . Hal tersebut dapat diartikan bahwa kelima senyawa tersebut memiliki permeabilitas kulit yang baik. Bahan obat yang mempunyai permeabilitas kulit baik dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk pengembangan obat baru dengan pemberian transdermal (Krihariyani *et al.*, 2020).

Volume Distribusi at Steady State (VDSS) ialah volume yang menunjukkan nilai suatu dosis total obat yang terdistribusikan secara menyeluruh dan memiliki konsentrasi seperti plasma darah (Krihariyani *et al.*, 2020). Semakin tinggi nilai VDSS, semakin banyak obat yang didistribusikan di jaringan daripada pada plasma darah (Pires *et al.*, 2015). Pada profil distribusi, suatu senyawa dinyatakan memiliki volume distribusi yang tinggi apabila nilai  $\log VDSS > 0,45$  dan rendah bila  $\log VDSS \leq 0,15$  (Hardjono, 2017). Berdasarkan pada tabel 2 diketahui bahwa nilai VDSS dari senyawa aktif pada biji trembesi  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid serta omarigliptin sebagai senyawa pembanding memiliki nilai VDSS rendah. Hal tersebut dapat diartikan bahwa senyawa uji dapat didistribusikan secara merata pada plasma darah yang memiliki konsentrasi yang seimbang.

Prediksi *blood brain barrier* dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan senyawa dalam memasuki *blood brain barrier* yang bertujuan untuk mengurangi efek samping dari obat pada dan toksisitas serta meningkatkan aktifitas farmakologis obat yang masuk di otak. Berdasarkan hasil prediksi dari 2 senyawa yang terkandung pada biji trembesi,  $\alpha$ -spinasterol didapatkan hasil lebih dari -1. Sedangkan palmitic acid dan senyawa pembanding nilai *blood brain barrier* kurang dari -1. Nilai tersebut dimungkinkan bahwa senyawa tidak dapat

menembus *blood brain barrier*, sehingga senyawa tersebut tidak menyebabkan toksisitas pada sistem saraf pusat. Sedangkan bila melebihi -1, senyawa tersebut memiliki efek samping dan toksisitas karena dapat menembus *blood brain barrier*.

Hasil prediksi metabolisme, senyawa pembanding omariagliptin tidak mengaktifkan maupun menghambat enzim CYP2D6. Sedangkan kedua senyawa aktif pada biji trembesi juga tidak mengaktifkan enzim CYP2D6. Fungsi enzim tersebut dapat mendetoksifikasi senyawa yang ada pada hati. Senyawa tersebut ternyata mampu mengaktifkan dan menghambat enzim tersebut yang memiliki kemampuan dalam menghambat kinerja dari sitokrom P450. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan senyawa pembanding dan kedua senyawa aktif biji trembesi tidak mengalami metabolisme pada hati sehingga tidak memiliki sifat hepatotoksik. Bila senyawa dikelompokkan pada senyawa hepatotoksik jika senyawa tersebut mempengaruhi kerja fisiologis atau patologis pada hati yang menyebabkan terganggunya fungsi hati.

Langkah selanjutnya yaitu memprediksi senyawa yang di diserap oleh hepatic, biliar dan ginjal yang diukur dengan ekskresi total (CL<sub>tot</sub>) yang merupakan bagian dari prediksi nilai ekskresi total clearance (Pires et al., 2015). Suatu ekskresi senyawa baik bila berat molekulnya kecil dan hidrofilik. Bila berat molekul tinggi yang memiliki sifat hidrofobik maka senyawa yang diekskresikan semakin kecil dapat berpotensi menyebabkan toksisitas (Krihariyani et al., 2020). Berdasarkan pada tabel 2 dapat dilihat bahwa kedua senyawa aktif yang terkandung dan senyawa pembanding diprediksi memiliki nilai ekskresi senyawa yang tidak terlalu cepat, sehingga senyawa tersebut tidak menyebabkan keracunan pada tubuh.

Parameter berikutnya yaitu *Organic Cation Transporter2* (OCT2) yang merupakan bagian dari transporter pada ginjal yang memiliki peran penting dalam disposisi dan clearance obat-obatan serta senyawa endogen. Selain itu, OCT2 memiliki potensi dalam interaksi samping jika senyawa tersebut diberikan bersama dengan inhibitor OCT2 (Krihariyani et al., 2020). Berdasarkan tabel 2 dinyatakan bahwa substrat OCT2 tidak dipengaruhi adanya kedua senyawa aktif tersebut, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut bukan merupakan substrat OCT2. Sedangkan senyawa omariagliptin juga tidak mempengaruhi substrat OCT2.

Menentukan toksisitas dari suatu senyawa dapat dilakukan dengan uji AMES Toxicity. Uji AMES Toxicity merupakan salah satu metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri (Krihariyani et al., 2020). Berdasarkan hasil prediksi yang tertera pada tabel 2 didapatkan bahwa kedua senyawa aktif yang terkandung pada biji trembesi dan senyawa omariagliptin yang berfungsi sebagai senyawa pembanding tidak menyebabkan efek mutagenik.

Berdasarkan tabel 2 hasil yang didapatkan yaitu  $\alpha$ -spinasterol, palmitic acid, dan omariagliptin memiliki nilai LD<sub>50</sub> pada hewan coba sebesar 2000 mg/kg, 900 mg/kg, dan 1000 mg/Kg. Berdasarkan hasil tersebut diklasifikasikan pada kelas toksisitas 4 (300 < LD<sub>50</sub> ≤ 2000 mg/kg) yang menunjukkan toksisitasnya relatif rendah (Ruswanto et al., 2017). Hal tersebut menunjukkan bahwa semua senyawa aktif biji trembesi dan senyawa pembanding memiliki toksisitas yang relatif rendah karena semakin tinggi nilai LD<sub>50</sub> dari senyawa maka

semakin rendah toksisitas yang ada pada senyawa (Ruswanto *et al.*, 2017; Supandi *et al.*, 2018).

## 2. Uji *In Silico* Senyawa Aktif Biji Trembesi

Hasil interaksi antara senyawa bioaktif biji trembesi sebagai ligan dan protein target GLP-1 ditunjukkan oleh nilai afinitas pengikatan yang tertera pada Tabel 3. Menurut Hartati *et al.*, (2021) afinitas pengikatan menunjukkan kekuatan pengikatan antara protein target dan ligan. Semakin kecil nilai afinitasnya maka ikatannya semakin kuat.

Tabel 3 di atas menunjukkan bahwa senyawa bioaktif biji tanaman trembesi memiliki energi ikat yang lebih besar dibandingkan dengan omarigliptin yang memiliki nilai energi ikat sebesar -7,3 Kkal/mol. Jumlah energi ikat bebas ( $\Delta G$ ) merupakan indikator pengikatan senyawa aktif ke protein target. Pengikatan protein-ligan hanya terjadi ketika perubahan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dari sistem memiliki negatif. Nilai negatif tersebut terjadi ketika sistem mencapai kesetimbangan pada tekanan dan suhu konstan. Karena besarnya  $\Delta G$  negatif menentukan derajat asosiasi protein dengan ligan (Hartati *et al.*, 2021; Matter & Güssregen, 2018). Nilai  $\Delta G$  dapat dipertimbangkan untuk menentukan stabilitas kompleks protein dengan ligan yang ada atau ikatan afinitas ligan dengan akseptor tertentu (Matter & Güssregen, 2018). Berdasarkan pernyataan tersebut, senyawa bioaktif biji trembesi mampu memprediksi ikatan spontan ke situs aktif protein reseptor GLP-1 untuk membentuk kompleks protein dengan ligan yang stabil.

Efek biologis dapat dilihat dari adanya ikatan atau interaksi antara ligan akan dengan reseptor tertentu. Energi ikatan bebas, konstanta penghambatan, interaksi permukaan, dan jumlah residu asam amino yang terikat merupakan bagian dari kemampuan ligan yang berikatan dengan reseptor yang disebut dengan afinitas. Bila nilai energi ikatan bebas kurang dari atau sama dengan -7 kkal/mol, maka nilai afinitas senyawa terhadap enzim diharapkan tinggi. Adanya hal tersebut menggambarkan spontanitas dan stabilitas dari ikatan (Pumomo *et al.*, 2015). Adanya penghalang antara ligan dan protein yang kecil menyebabkan rendahnya konstanta penghambatan yang menyebabkan ligan mudah berikatan dengan reseptor (Arrasyid *et al.*, 2020; Muttaqin, 2019). Interaksi antara senyawa aktif dengan protein target juga dapat dilihat pada interaksi permukaan yang tinggi. Interaksi tersebut menentukan situs aktif enzim yang ditandai dengan adanya residu asam amino (Ishmahdina, Martino, & Damayanti, 2021).

Potensi senyawa antidiabetes dapat dilihat bila terdapat ikatan hidrogen dan nilai afinitas ikatnya kurang dari 10. Nilai tersebut merupakan indikator kemampuan ikat senyawa aktif terhadap protein target yang merupakan perubahan entalpi yang diperlukan untuk memutuskan ikatan tertentu dalam 1 mol molekul penghambat gas. Prediksi suatu senyawa aktif yang memiliki potensi penghambatan dan interaksi yang kuat jika terdapat interaksi kimia yang sama pada protein target yang dibandingkan dengan ikatan pada senyawa kontrol

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan terapi berbasis GLP-1 dapat mengatur ekspresi mediator inflamasi, melindungi terhadap serangan imunosit, dan berkontribusi pada pemeliharaan pancreas (Xiong *et al.*, 20018). Peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi dan kemokin dalam jaringan adiposa merupakan kontributor signifikan terhadap resistensi insulin pada diabetes tipe 2 dan menghambat jalur sinyal

inflamasi atau infiltrasi sel imun di jaringan adiposa serta meningkatkan sensitivitas insulin (Hartati *et al.*, 2021). Oleh karena itu, menekan mediator inflamasi di jaringan adiposa dengan terapi berbasis GLP-1 dapat berkontribusi untuk meningkatkan sensitivitas terhadap insulin. Terapi berbasis GLP-1 pada penyakit DM berkontribusi untuk mengurangi peradangan dan memiliki efek menguntungkan tambahan seperti peningkatan sensitivitas insulin dan pengurangan glukosa darah (Hartati *et al.*, 2021). Berdasarkan pernyataan di atas, dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic Acid, yang terkandung biji tanaman trembesi, dapat berinteraksi dengan sisi aktif protein GLP-1 secara spontan. Adanya interaksi tersebut menyebabkan meningkatkan sekresi insulin yang ada pada darah, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Analisis selanjutnya yaitu menentukan residu asam amino untuk menentukan residu asam amino yang berikatan dengan protein target GLP-1 dan untuk mengetahui kekuatan ikatan antara senyawa aktif dan protein target. Suatu senyawa aktif diperkirakan memiliki ikatan yang kuat dengan protein target jika dapat berikatan kuat dengan ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang sama dibandingkan dengan senyawa aktif referensi kontrol yaitu omargliptin. Ikatan asam amino residu adapat dilihat pada gambar 1 di atas.

Pada Tabel 3 menunjukkan senyawa kontrol omargliptin terikat pada situs aktif protein target melalui ikatan hidrogen dengan jenis asam amino berikut Tyr69 dan Tyr19 serta terikat melalui *Van der Waals* dengan asam amino berikut Leu123, Glu127, Glu128, Gln23, Glu27, Ala30, Trp91, Ile29, Val33, Leu89. Sedangkan kemiripan residu asam amino antara senyawa kontrol omargliptin dan senyawa aktif biji trembesi adalah Tyr69, Leu123, Trp91, dan Leu89. Kesamaan residu tersebut diprediksi bahwa senyawa aktif biji trembesi memiliki kemiripan dengan senyawa pembanding sehingga dapat digunakan sebagai kandidat senyawa antidiabetes. Senyawa tersebut diprediksi memiliki kemampuan mensintesis insulin.

Senyawa bioaktif diharapkan memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor tujuan jika dapat mengikat erat melalui ikatan hidrogen dan mengikat setidaknya satu residu asam amino dari sisi aktif dibandingkan dengan senyawa referensi atau inhibitor. Interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif dan atom elektronegatif lainnya merupakan bagian dari ikatan hidrogen. Ikatan tersebut berada di bawah ikatan kovalen, namun keberadaannya signifikan. Keberadaannya memiliki kontribusi pada bentuk dan sifat molekul. Ikatan tersebut pada bidang medis memiliki peran dalam menganalisis tata letak dan interaksi antara molekul obat dan struktur metabolisme dalam tubuh (Kharisma *et al.*, 2018). Oleh karena itu, senyawa aktif dalam biji trembesi dapat digunakan sebagai obat antidiabetes, karena adanya ikatan hidrogen pada residu asam amino.

## SIMPULAN

Sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa yang terkandung pada biji trembesi yaitu  $\alpha$ -spinasterol dan palmitic acid diprediksi sangat baik diabsorb pada usus dengan permeabilitas kulit baik, mudah didistribusikan secara merata dengan konsentrasi yang sama pada plasma darah, mampu menembus sawar darah otak secara moderat, memetabolisme enzim P450, toksisitas relatif rendah, dan aktivitas sitotoksik yang sangat besar. Berdasarkan uji

*in silico* senyawa aktif biji trembesi memiliki nilai afinitas ikatnya kurang dari 10 dengan residu asam amino yang mengikat sisi aktif protein GLP-1 yaitu Tyr69, Leu123, Trp91, dan Leu89 yang sama dengan residu asam amino senyawa pembanding yaitu omarigliptin. Adanya hal tersebut senyawa yang terkandung pada biji trembesi dapat diprediksi untuk dijadikan obat penyakit diabetes melillitus.

#### SARAN

Saran dari hasil penelitian ini yaitu perlu adanya uji lanjut berupa uji secara *in vitro* dan *vivo*. Serta perlu adanya uji *in silico* lanjut dengan menggunkan protein target yang lain, sehingga dapat dilihat potensi dari biji trembesi sebagai obat alternatif penyakit diabetes melillitus.

#### REFERENSI

- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S., & Lestari, R. D. (2020). Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase,  $\beta$ -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2), 147–158. Diambil dari <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/8011>
- Aziz, H. A. (2020). *Studi In Silico Aktivitas Penghambatan Senyawa Turunan Kuersetin Terhadap Protease HIV-1*. Universitas Nasional.
- Cui, J., Shang, A., Wang, W., & Chena, W. (2020). Rational Design of a GLP-1/GIP/Gcg Receptor Triagonist to Correct Hyperglycemia, Obesity and Diabetic Nephropathy in Rodent Animals. *Life Sciences*, 260 (2020)(118339), 1–10.
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Kusuma, H. M. S. C., & Soeatmadji, D. W. (2019). The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating GLP-1R, Inhibiting DPP4 and FOXO1 Protein Based On In Silico Analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(6), 72–79.
- Hardjono, S. (2017). Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(2), 246–255. Diambil dari <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/38>
- Hartati, F. K., Djauhari, A. B., & Kharisma, V. D. (2021). Evaluation of Pharmacokinetic Properties, Toxicity, and Bioactive Cytotoxic Activity of Black Rice (*Oryza sativa* L.) as Candidates for Diabetes Mellitus Drugs by *in silico*. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(4), 12301–12311.
- He, K., Shi, J.-C., & Mao, X.-M. (2014). Safety and Efficacy of Acarbose in The Treatment of Diabetes in Chinese Patients. *Therapeutics and clinical risk management*, 10, 505–511.
- Ishmahdina, A., Martino, Y. A., & Damayanti, D. S. (2021). Studi In Silico Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase-Glucoamylase. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–12. Diambil dari <http://www.riset.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/13585>
- Iyos, R. N., & Astuti, P. D. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Majority*, 6(2), 144–148.
- Kharisma, V. D., Septiadi, L., & Syafrudin, S. (2018). Prediction of Novel Bioactive Compound from *Zingiber officinale* as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs) of

- HIV-1 through Computational Study. *Bioinformatics and Biomedical Research Journal*, 1(2), 49–55. Diambil dari <http://bbrjournal.com/index.php/bbrj/article/view/31>
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*, 1(1), 76–90. Diambil dari <http://jurnal.aiptlmi-iasmlt.id/index.php/joimedlabs/article/view/14>
- Matter, H., & Güssregen, S. (2018). Characterizing Hydration sites in Protein-Ligand Complexes Towards the Design of Novel Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(14), 2343–2352. Diambil dari <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960894X18304748>
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.
- Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II Diabetes Mellitus: A Review on Recent Drug Based Therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131(110708), 1–23.
- 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. Diambil dari <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Pumomo, Y., Soeatmadji, D. W., Sumitro, S. B., & Widodo, M. A. (2015). Anti-diabetic Potential of Urena lobata Leaf Extract Through Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV Activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 645–649. Diambil dari <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115001124>
- Ruswanto, Siswandono, Richa, M., Tita, N., & Tresna, L. (2017). Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(5), 680, 9(5), 680–684.
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*, 2(1), 1–9. Diambil dari <https://jurnal.iik.ac.id/index.php/journalsintesis/article/view/13>
- Sinhaa, B., & Ghosal, S. (2019). Meta-analyses of the Effects of DPP-4 Inhibitors, SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Analogues on Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, Stroke and Hospitalization for Heart Failure. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 8–16.
- Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 5(2), 138–150.
- 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. Diambil dari <http://riset.unisma.ac.id/index.php/jkkfk/article/view/13161>
- Supandi, Yeni, & Merdekawati, F. (2018). In Silico Study of Pyrazolylaminoquinazoline Toxicity by Lazar, Protoc, and Admet Predictor. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(9), 119–129. Diambil dari [https://m.japsonline.com/abstract.php?article\\_id=2729](https://m.japsonline.com/abstract.php?article_id=2729)

- 
- Vinodhini, S., & Rajeswari, D. (2018). Review on Ethnomedical Uses, Pharmacological Activity and Phytochemical Constituents of *Samanea saman*(jacq.) Merr. Rain Tree. *Pharmacog Journal*, 10(2), 202–209.
- Xiong, X.-Q., Geng, Z., Zhou, B., Zhang, F., Han, Y., Zhou, Y.-B., ... Zhua, G.-Q. (2018). FNDC5 Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance Via AMPK-Mediated Macrophage Polarization in Obesity. *Metabolism*, 83, 31–41.

# UJI IN SILICO AKTIVITAS SITOTOKSIK DAN TOKSISITAS SENYAWA BIOAKTIF BIJI TREMBESI (*Samanea saman* (jacq.) Merr) SEBAGAI KANDIDAT OBAT DIABETES MELLITUS

## ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[jurnal.iik.ac.id](http://jurnal.iik.ac.id)

Internet Source

12%

2

[riset.unisma.ac.id](http://riset.unisma.ac.id)

Internet Source

4%

3

[jurnal.aiptlmi-iasmlt.id](http://jurnal.aiptlmi-iasmlt.id)

Internet Source

3%

Exclude quotes  On

Exclude matches  < 2%

Exclude bibliography  On