

Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds on PPAR- γ Receptors from Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) Plants

Ira N. Lestari*, Ega Renada, Dinda Juliana, Kifti Iswara, Sendi Sukmara

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi - Universitas Padjadjaran, Jawa Barat

Submitted 06 December 2022; Revised 16 December 2022; Accepted 27 December 2022 ; Published 26 April 2023

*Corresponding author: ira19001@mail.unpad.ac.id

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease caused by the pancreas not producing enough insulin or when the body cannot effectively use insulin. The plants that have the potential to be antidiabetic are ciplukan (*Physalis angulata* Linn.). In this research, molecular docking study of 10 compounds from ciplukan plants (*Physalis angulata* Linn.) was carried out to find out the best compound as drug candidates for antidiabetic at the PPAR- γ receptor. The methods were carried out using AutoDock Tools-4.2.6 for molecular docking simulation, PreADMET and Lipinski's rules for pharmacokinetics and toxicity prediction of the tested ligands. As the results, the best compound as an antidiabetic at the PPAR- γ receptor is Withangulatin-A with binding energy value and inhibition constants of -8.59 kcal/mol and 0.502 μ M, hydrogen bonds occurring at the amino acid residue of Cys285, with the results of PreADMET and Lipinski's Rules of Five is suitable.

Keywords: Antidiabetic, Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.), Molecular docking, PPAR- γ

Studi Penambatan Molekuler Senyawa Antidiabetes pada Reseptor PPAR- γ dari Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.)

Abstrak

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh pankreas tidak cukup memproduksi insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah ciplukan (*Physalis angulata* Linn.). Pada penelitian ini dilakukan studi penambatan molekuler terhadap 10 senyawa dari tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) untuk mengetahui senyawa terbaik sebagai kandidat obat antidiabetes pada reseptor PPAR- γ . Pengujian dilakukan menggunakan AutoDock Tools-4.2.6 untuk simulasi penambatan molekuler, PreADMET dan Lipinski's Rules of Five digunakan untuk memprediksi farmakokinetik dan toksisitas ligan yang diuji. Hasil menunjukkan bahwa senyawa terbaik sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR- γ adalah Withangulatin-A dengan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi masing-masing sebesar -8,59 kkal/mol dan 0,502 μ M, ikatan hidrogen terjadi pada residu asam amino Cys285 dengan hasil PreADMET dan Lipinski's Rules of Five memenuhi persyaratan.

Kata Kunci: Antidiabetes, Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.), Penambatan molekuler, PPAR- γ

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang disebabkan akibat pankreas yang tidak dapat menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh secara efektif tidak dapat menggunakan insulin yang telah dihasilkannya yang seiring dengan waktu dapat menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf.¹ Diabetes melitus adalah masalah kesehatan yang penting untuk masyarakat, dan merupakan salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia.² Diabetes melitus dapat ditandai berdasarkan kadar glukosa darah (gula darah) yang melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa diatas atau sama dengan 126 mg/dl.³ Diabetes melitus dikenal sebagai *silent killer* karena penderitanya seringkali tidak mengenali penyakit dan komplikasinya. Diabetes dapat mempengaruhi hampir setiap sistem dalam tubuh manusia, mulai dari kulit hingga jantung, yang dapat menyebabkan komplikasi.⁴

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antidiabetes yaitu tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.).⁵ Ciplukan merupakan tanaman yang berasal dari kawasan tropis Amerika Latin. Ciplukan merupakan tanaman asli daerah tropis Amerika Latin. Di Indonesia ciplukan digunakan dalam pengobatan alami sebagai pereda nyeri, peluruh kencing, penetral racun, penekan batuk dan berperan dalam aktivasi kelenjar-kelenjar tubuh.⁶

Penelitian sebelumnya yang menguji aktivitas antidiabetes buah ciplukan (*P. angulata* Linn.) pada tikus model diabetes mellitus tipe 2, menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah ciplukan selama 3 minggu secara signifikan menurunkan konsentrasi glukosa darah sebesar 54,5%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa dari buah ciplukan (*P. angulata* Linn.) yang berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes dengan mekanisme menghambat reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPAR-γ) menggunakan metode penambatan molekuler

yang banyak digunakan sebagai tahap seleksi awal dari pengembangan obat – obatan karena dapat memprediksi interaksi antar molekul yaitu antara suatu senyawa uji dengan reseptor biologis. Ekstrak etanol daun ciplukan mempunyai beberapa metabolit sekunder dari golongan fenol, steroid, asam lemak, terpenoid, benzena dan alkaloid.⁷ Metabolit sekunder yang terdapat dalam herba ciplukan diantaranya adalah withangulatin-a, physalin-B, luteolin, physagulin-F, asam klorogenat, asam malat, nordekstrometofan, asam oleat, asam heksadekanat dan asam oktadekanat yang diketahui memiliki potensi sebagai antidiabetes.⁸

2. Metode

2.1. Alat

Perangkat keras yang digunakan ASUS VivoBook Flip T410UR dengan prosesor Intel®Core™ i5-7200U CPU @ 2.50GHz 2.71GHZ RAM 8GB dengan sistem operasi Windows 10 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan berupa program Autodesk Tools 4.2.6, ChemDraw Ultra 12.0, Chem3D Pro 12.0, BIOVIA Discovery Studio 2020, dan PreADMET.

2.2. Bahan

Ligan uji berasal dari buah ciplukan (*P. angulata* Linn.) yang terdiri dari senyawa withangulatin-a, physalin-B, luteolin, physagulin-F, asam klorogenat, asam malat, nordekstrometofan, asam oleat, asam heksadekanat dan asam oktadekanat. Ligan alami dan senyawa pembanding berupa Rosiglitazone. Seluruh ligan yang digunakan digambar dengan ChemDraw Ultra 12.0. Reseptor yang digunakan diunduh dari Protein Data Bank berupa *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPAR-γ) dengan kode PDB 2PRG.

2.3. Prosedur

2.3.1. Validasi Metode Penambatan

Molekuler

Reseptor PPAR-γ (Kode PDB: 2PRG) diunduh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Reseptor diedit untuk dilakukan penghapusan

molekul air serta dilakukan pemisahan ligan menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 kemudian dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan muatan kollman dengan bantuan Autodock Tools 4.2.6. Ligan dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen, merging nonpolar, penambahan muatan compute gasteiger dan torsi dengan bantuan Autodock Tools 4.2.6. Hasil preparasi reseptor dan ligan disimpan dalam format file *pdbqt*.

Parameter grid dibuat menggunakan bantuan Autodock Tools 4.2.6. Dimensi *grid box* diatur menjadi 30x30x30 dan koordinat sumbu $x = 50,806$, $y = -38,214$, $z = 19,575$ dengan resolusi *grid* 0.375 Å kemudian dipusatkan pada ligan dan file disimpan dalam format *gpf*. Parameter docking juga dibuat menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dengan jumlah *GA runs* sebanyak 100 serta *output* yang dipilih berupa Lamarckian GA dan file tersebut disimpan dalam format *dpf*. Kemudian dilakukan proses *gridding* dan *docking* melalui program *Command Prompt*.

2.3.2. Simulasi Penambatan Molekuler

Dibentuk struktur 2 dimensi dan 3 dimensi senyawa uji dengan menggunakan program ChemDraw Ultra 12.0 dan Chem3D Pro 12.0. Optimasi geometri dilakukan terhadap struktur senyawa uji melalui metode MM2 (*Minimize Energy*) menggunakan program Chem3D Pro 12.0. Struktur senyawa uji hasil optimasi geometri kemudian dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan muatan *compute gasteiger* serta diatur torsinya dengan bantuan Autodock Tools 4.2.6 sehingga diperoleh file dalam format *pdbqt*. Selanjutnya ligan uji dan reseptor disiapkan dengan parameter yang sama ketika validasi metode penambatan molekuler. Kemudian dilakukan proses penambatan melalui program *Command Prompt*. Setelah itu dengan bantuan BIOVIA Discovery Studio 2020 dilakukan visualisasi hasil 2D dari penambatan molekuler.

2.3.3. Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Struktur senyawa uji diunggah pada situs <https://preadmet.bmdrc.kr/> dengan

format file (.mol). Kemudian situs ini secara otomatis akan memprediksi parameter ADME dan toksisitas dari setiap senyawa uji yang dimasukkan. Beberapa parameter tersebut yakni *Plasma Protein Binding (PPB)*, *Blood Brain Barrier (BBB)*, *Human Intestinal Absorption (HIA)*, *Caco-2*, prediksi mutagen, dan karsinogen.

2.3.4. Lipinski's Rule of Five

Struktur senyawa uji diunggah pada situs <https://preadmet.bmdrc.kr/> dengan format file (.mol). Kemudian situs ini akan memprediksi beberapa informasi dari senyawa yang diunggah. Beberapa informasi tersebut berupa massa molekul, ikatan hidrogen donor dan akseptor, nilai log P, dan *druglikeness*.

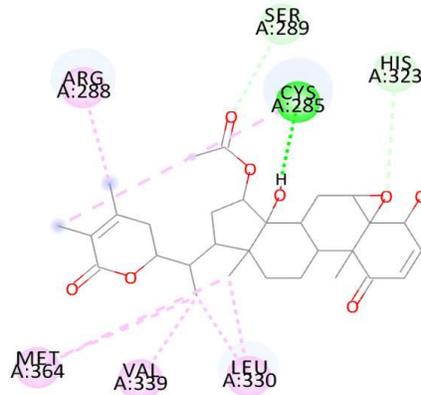
3. Hasil

3.1. Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi metode penambatan molekuler dilakukan dengan metode *re-docking* terhadap kantung ikatan reseptor PPAR- γ dengan ligan alami Rosiglitazone. Hasil luaran berupa nilai RMSD yang berguna untuk menggambarkan seberapa jauh keadaan kompleks protein – ligan berubah tiap waktunya. Hasil validasi dengan jumlah *GA runs* sebanyak 100 menghasilkan nilai RMSD sebesar 0.45 Å dengan energi ikatan -9.28 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0.158 μM .

3.2. Simulasi Penambatan Molekuler

Simulasi penambatan molekuler dilakukan terhadap senyawa pembanding yaitu Rosiglitazone dan 10 senyawa aktif tanaman ciplukan (*P. angulata* Linn.) untuk membuktikan khasiatnya sebagai antidiabetes. Hasil luaran simulasi penambatan molekuler terdiri dari energi bebas ikatan, konstanta inhibisi, dan residu asam amino (Tabel 1). Senyawa aktif yang memberikan hasil terbaik yaitu Withangulatin - A dengan energi bebas ikatan sebesar -8.93 kkal/mol, konstanta inhibisi sebesar 0.284 μM dan berikatan dengan asam amino Cys285. Interaksi reseptor dengan Withangulatin – A divisualisasikan secara 2D untuk menunjukkan interaksi ikatan dan residu asam amino menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2020 (Gambar 1).



Gambar 1. Visualisasi 2D hasil penambatan molekuler withangulatin - A

3.3. Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa pembanding dan senyawa uji dianalisis dari beberapa parameter antara lain untuk absorpsi diamati dari nilai HIA dan CaCO_2 , distribusi diamati dari nilai PPB dan BBB. Sedangkan, untuk uji toksisitas diamati dari uji mutagenik dan karsinogenik. (Tabel 2). Nilai HIA, Caco-2, PPB, BBB senyawa withangulatin-A berturut-turut adalah 94,4%, 21,5 nm/sec, 87,3% dan 0,03%. Senyawa withangulatin-A juga tidak bersifat mutagenik, tetapi berpotensi bersifat karsinogenik.

3.4. Lipinski's Rule of Five

Aturan Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik atau hidrofilik suatu senyawa untuk melalui membran sel oleh difusi pasif. Aturan ini meliputi 4 parameter yaitu berat molekul, log P, jumlah ikatan hidrogen donor dan jumlah ikatan hidrogen akseptor (Tabel 3). Senyawa withangulatin A memiliki berat molekul 526,674 g/mol, logP 3,197, 2 ikatan hidrogen donor dan 6 ikatan hidrogen akseptor.

4. Pembahasan

4.1. Determinasi Tumbuhan dan Ekstraksi

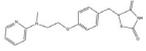
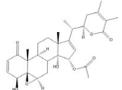
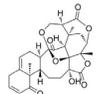
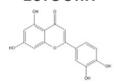
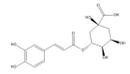
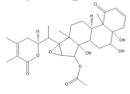
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ) (PDB ID: 2PRG) merupakan faktor transkripsi yang terikat pada membran nukleus yang diyakini memiliki efek antiinflamasi poten. Aktivasi PPARs oleh ligand akan menyebabkan inhibisi faktor transkripsi NF κ B, yang selanjutnya akan

menurunkan ekspresi gen sitokin inflamasi sehingga akan menurunkan respon inflamasi, selain itu PPAR- γ berperan dalam metabolisme lipid serta berbagai aktivitas biologis lainnya.⁹ Kode tersebut dipilih karena tidak terdapat mutasi dan memiliki resolusi yang baik yaitu sebesar 2,30 Å.¹⁰ Ligan alami yang terdapat pada reseptor adalah Rosiglitazon. Penambatan molekuler dilakukan terhadap 1 senyawa pembanding yaitu Rosiglitazone dan 10 senyawa uji dari tanaman Ciplukan (*P. angulata*) yang memiliki potensi sebagai antidiabetes.

Hal pertama yang perlu dilakukan adalah validasi metode penambatan molekuler dengan metode redocking menggunakan ligan ko-kristal Rosiglitazon yang terdapat pada reseptor PPAR- γ . Hasil luaran berupa nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) untuk mengetahui kesesuaian antara ligan alami hasil optimasi docking dengan ligan alami kristalografi. Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å.¹¹ Berdasarkan hasil validasi ligan alami Rosiglitazon diperoleh nilai RMSD 0,45 Å sehingga parameter ini memenuhi syarat dan dapat digunakan untuk simulasi penambatan molekuler.¹²

Selanjutnya, dilakukan simulasi penambatan molekuler Rosiglitazone dan 10 senyawa uji untuk mengetahui konformasi dengan afinitas terbaik terhadap reseptor PPAR- γ . Luaran hasil simulasi yang diamati adalah nilai energi bebas ikatan, konstanta inhibisi, dan residu asam amino. Energi bebas ikatan adalah parameter untuk mengetahui

Tabel 1. Hasil luaran penambatan molekul

No	Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)	KI (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
				Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der Waals	Ikatan Lainnya
1.	Rosiglitazone (pemandang) 	-9,46	0,116	Cys285	Lys367	Arg288, Leu330, Ile281, Ile341, Met348, His323, Met364
2.	Withangulatin-A 	-8,93	0,284	Cys285	Ser289, His323	Leu330, Met364, Arg288
3.	Physalin-B 	-8,27	0,864	Lys367, His449, Gln286	-	Leu330, Arg288, Cys285, His323
4.	Luteolin 	-8,08	1,200	Ser289, Tyr473, Gln286	-	Ile326, Cys285, Arg288
5.	Asam klorogenat 	-7,28	4,600	Ser289, Tyr473, Gln286	-	Ile326, Cys285, Arg288, Leu330
6.	Physangulin F 	-5,99	40,330	Cys285	Ser289	Leu330, Ile341, Arg288, Met364
7.	Asam malat 	-3,51	2,650	His323, Tyr327, Tyr473, Gln286	-	-
8.	Nordekstremetorfan 	-6,70	12,220	Cys285	-	Arg288, Ile341, Met348
9.	Asam oleat 	-6,01	39,220	His449	-	Arg288, Leu330, Cys285, Ile326, His323
10.	Asam heksadekanoat 	-5,87	49,910	His323	-	Ile341, Cys285
11.	Asam oktadekanoat 	-5,84	52,030	His323, Ser289	-	Ile341, Met348, Leu330, Cys285, Ile281

spontanitas suatu reaksi dan kestabilan interaksi ligan – reseptor yang dicerminkan dengan nilai ΔG yang semakin rendah (minus) semakin baik tingkat kestabilan antara ligan - reseptor karena ikatan yang terbentuk akan semakin kuat.¹³ Kestabilan interaksi ini sebanding dengan potensi senyawa untuk membentuk ikatan kimia yang kuat.¹⁴ Konstanta inhibisi berkaitan dengan afinitas

pengikatan, semakin kecil afinitas maka kompleks ligan dan reseptor akan semakin stabil disebabkan oleh meningkatnya energi torsional dari kompleks tersebut sehingga membuat kompleks enzim dan ligan menjadi stabil.¹⁵ Residu asam amino yang baik adalah memiliki minimal 1 dari residu asam amino pada hasil penambatan ligan alami.¹⁶

Hasil simulasi penambatan molekuler

Tabel 2. Hasil penentuan PreADMET

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksistas	
		HIA (%)	Caco-2 (nm sec ⁻¹)	PPB (%)	BBB (%)	Mutagen	Karsinogen
1.	Rosiglitazone (pembanding)	97,451	28,616	91,096	0,012	+	-
2.	Withangulatin-A	94,426	21,510	87,281	0,029	-	+
3.	Physalin-B	92,899	19,877	70,611	0,060	+	+
4.	Luteolin	79,427	4,540	99,717	0,367	+	Mouse: - Rat: +
5.	Asam Klorogenat	20,428	18,717	41,962	0,034	+	-
6.	Physagulin-F	85,533	20,732	77,750	0,040	-	+
7.	Asam Malat	33,628	5,635	62,524	0,172	+	Mouse: - Rat: +
8.	Nordektrometorfan	99,2975	53,887	79,822	3,823	+	-
9.	Asam Oleat	98,437	28,191	100.000	7.490	+	Mouse: - Rat: +
10.	Asam Heksadekanoat	98,421	25,969	100.000	8,638	+	Mouse: + Rat: -
11.	Asam Oktadekanoat	98,437	28,182	100.000	11,321	+	Mouse : + Rat: -

terhadap senyawa uji menunjukkan bahwa senyawa Withangulatin A memiliki nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi yang paling rendah yaitu -8.93 kkal/mol dan 0.284 μM . Akan tetapi, jika dibandingkan dengan ligan pembandingnya yaitu Rosiglitazone yang memiliki energi bebas ikatan -9.46 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0.116 μM , maka Withangulatin-A memiliki nilai energi bebas ikatan yang masih lebih tinggi. Oleh karena itu, dapat diprediksi bahwa Withangulatin-A berpotensi sebagai obat alternatif untuk antidiabetes tetapi interaksi yang terjadi tidak lebih stabil jika dibandingkan dengan Rosiglitazone. Interaksi hidrogen senyawa Withangulatin-A terhadap reseptor PPAR- γ dengan residu Cys285 yang berkontribusi pada afinitas molekul terhadap reseptor PPAR- γ dalam pembentukan interaksi elektrostatik (akseptor dan donor) dan penstabil kompleks ikatan ligan dengan reseptor. Residu asam amino dari interaksi antara ligan alami atau ligan uji dengan reseptor, yaitu Cys285 yang diprediksi memiliki interaksi yang stabil pada reseptor PPAR- γ berupa ikatan hidrogen. Ikatan lain yang terjadi pada Withangulatin-A sebagai ligan uji dengan reseptor antara

lain ikatan alkil pada Leu330, Met364, dan Arg288 yang berperan sebagai interaksi hidrofobik. Ligan uji lain seperti Physagulin-F dan Nordektrometorfan juga memiliki residu asam amino yang sama yaitu Cys285 tetapi memiliki energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih besar dibandingkan Withangulatin - A sehingga Withangulatin - A lebih efektif dalam membentuk afinitas ligan dengan reseptor.

Selanjutnya dilakukan uji PreADMET yang terdiri dari parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksistas. Absorpsi terdiri dari HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan Caco-2. Distribusi terdiri dari PPB dan BBB. Metabolisme terdiri dari CYP dan toksistas yang dilihat dari mutagen dan karsinogen. Nilai HIA menunjukkan derajat penyerapan zat aktif di usus manusia. Ada tiga kategori, yaitu HIA 0-20% (rendah), 20-70% (sedang), dan 70-100% (tinggi).¹⁷ Memprediksi penyerapan obat oleh usus manusia (HIA%) sangat penting untuk mengidentifikasi calon senyawa obat yang potensial. Pemodelan sel Caco-2 direkomendasikan sebagai model in vitro yang baik untuk memprediksi penyerapan zat aktif yang diberikan secara oral. Kualitas serapan sel Caco-2

Tabel 3. Hasil *Lipinski's Rule of Five*

No.	Senyawa	Berat Molekul	Log P	Ikatan Hidrogen Donor	Ikatan Hidrogen Akseptor	Pelanggaran RO5	Drug-likeness
1.	Rosiglitazone (pemanding)	357,432	2,491	1	5	-	Suitable
2.	Withangulatin-A	526,674	3,197	2	6	Berat molekul	Suitable
3.	Physalin-B	516,587	1,366	2	7	Berat molekul	Suitable
4.	Luteolin	288,255	3,157	5	5	-	Suitable
5.	Asam Klorogenat	355,319	-3,131	5	8	-	Suitable
6.	Physagulin-F	548,673	2,312	3	7	Berat molekul	Suitable
7.	Asam Malat	132,071	-5,903	1	5	-	Suitable
8.	Nordekstrometorfan	257,377	3,041	1	1	-	Suitable
9.	Asam Oleat	283,476	3,928	0	2	-	Suitable
10.	Asam Heksadekanat	255,422	3,147	0	2	-	Suitable
11.	Asam Oktadekanat	283,476	3,928	0	2	-	Suitable

dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu <4 (rendah), 4-70 (sedang), > 70 (tinggi).^{18]} Dari literatur yang telah didapatkan, dapat disimpulkan dari nilai HIA, bahwa 10 senyawa uji masuk ke dalam kategori penyerapan obat oleh usus dengan tingkat baik dan untuk asam malat mempunyai penyerapan yang cukup. Kemudian, pada nilai Caco-2 yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa semua senyawa ini memiliki kualitas penyerapan sel yang sedang.

Suatu obat lebih efisien jika bebas melintasi membran dan mencapai target dibandingkan berikatan dengan protein plasma. Kekuatan berikatan dengan protein plasma dapat diketahui melalui nilai PPB atau *Protein Plasma Binding*. Pengkategorian nilai PPB dibagi menjadi dua berdasarkan ikatannya dengan protein, yaitu mengikat secara kuat dengan protein plasma yang nilainya lebih dari 90%, sedangkan mengikat secara lemah dengan protein plasma yang nilainya kurang dari 90%.¹⁹ Dapat diketahui bahwa 6 senyawa berikatan secara kuat yaitu rosiglitazone (sebagai obat pemanding), Luteolin, physagulin F, asam oleat, asam heksadekanat, dan asam oktadekanat dengan protein plasma, untuk 5 senyawa terikat dengan lemah dengan protein plasma diantaranya adalah withangulatin-A, Physalin B, Asam klorogenat, Asam malat, dan

Nordekstrometorfan.

Obat pada umumnya harus tidak melewati sawar darah otak apabila target dari obat tersebut tidak berhubungan dengan sistem saraf pusat. Nilai BBB atau *Blood Brain Barrier* dapat menunjukkan apakah suatu obat yang diuji melewati sawar darah otak atau tidak. Nilai BBB ini dibagi menjadi 3 yaitu tinggi, sedang, dan rendah berdasarkan kekuatan absorbansinya, yaitu masing-masing lebih dari 2, diantara 2 hingga 0,1, dan kurang dari 0,1. Senyawa yang mempunyai kekuatan absorbansi yang lemah yaitu Rosiglitazone, withangulatin-A, physalin B, asam klorogenat, dan physagulin F, sedangkan 2 senyawa mempunyai kekuatan absorbansi yang sedang yaitu luteolin dan asam malat dan 4 senyawa mempunyai absorbansi yang kuat yaitu nordekstrometorfan, asam oleat, asam heksadekanat, dan asam oktadekanat.

Untuk menentukan toksisitas senyawa dapat dilakukan dengan uji *Ames Toxicity* pada situs PreADMET. Hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh sebab itu dapat bertindak sebagai karsinogen.²⁰ Keseluruhan senyawa berpotensi bersifat mutagenik atau dapat menimbulkan efek mutasi pada sel di sekitarnya hanya ada 2 senyawa yang tidak bersifat mutagenik yaitu withangulatin-A dan physagulin-F. Selain itu, senyawa juga dapat

bersifat karsinogenik, hanya 4 senyawa yang tidak bersifat karsinogenik yaitu Rosiglitazone sebagai obat perbandingan, asam klorogenat, physagulin-F dan nordextromethorphan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa senyawa yang paling baik toksisitasnya adalah physagulin-F karena tidak bersifat mutagenik dan tidak karsinogen.

Setelah membandingkan beberapa parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas dari berbagai senyawa yang dinilai memiliki potensi sebagai obat, dapat dinilai bahwa senyawa yang paling berpotensi untuk dijadikan kandidat senyawa obat adalah Withangulatin-A. Hal ini dikarenakan dari parameter absorpsi, distribusi, dan metabolisme yang paling baik, akan tetapi dari toksisitasnya hanya Physagulin-F yang bersifat non-mutagen dan non-karsinogen sehingga senyawa ini berpotensi aman untuk digunakan sebagai senyawa obat.

Pada penelitian senyawa obat, penting untuk melakukan pengujian drug-likeness dari senyawa uji. Pengujian drug-likeness ini dilakukan dengan melihat sifat fisikokimia dari ligan uji sehingga dapat ditentukan sifat hidrofobik/hidrofilik senyawa yang bertujuan agar senyawa dapat melalui membran sel secara difusi pasif. Aturan Lipinski ini menyatakan bahwa suatu ligan minimal memenuhi syarat, yaitu nilai $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 , ikatan hidrogen akseptor ≤ 10 , dan ikatan hidrogen donor ≤ 5 .²¹

Nilai $\log P$ berkaitan dengan polaritas dari senyawa, yaitu besarnya nilai $\log P$ berbanding lurus dengan sifat hidrofobik molekul tersebut. Jika molekul bersifat terlalu hidrofobik, maka toksisitasnya cenderung lebih tinggi karena mudah terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga menyebabkan berkurangnya selektivitas ikatan terhadap protein target. Jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor menunjukkan bahwa semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi juga energi yang dibutuhkan untuk terjadinya suatu proses absorpsi.²² Adapun senyawa Withangulatin-A ini memenuhi 3 aturan Lipinski dengan nilai $\log P$ 3,197 serta 2 ikatan hidrogen donor dan 6 ikatan hidrogen akseptor dan ada satu

pelanggaran yaitu berat molekulnya senilai 526,674. Namun demikian, hal ini dapat dimodifikasi kembali strukturnya supaya berat molekulnya lebih kurang dari 500 dan memenuhi aturan Lipinski. Berdasarkan ADME dan aturan Lipinski Withangulatin-A memiliki potensi paling baik diantara semua senyawa uji.

5. Simpulan

Berdasarkan pengujian penambatan molekuler yang telah dilakukan terhadap 10 senyawa uji dari tanaman ciplukan dan Rosiglitazone sebagai senyawa perbandingan, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa dalam tanaman ciplukan (*P. angulata* L.) yang memiliki potensi terbaik sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR- γ adalah senyawa Withangulatin-A dengan nilai energi ikatan -8,59 kkal/mol, konstanta inhibisi 0,502 μM , dan ikatan hidrogen yang terjadi pada residu asam amino Cys285 dengan hasil PreADMET dan Lipinski's Rules of Five memenuhi persyaratan.

Daftar Pustaka

1. WHO. Diabetes. Tersedia online https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. [Diakses pada tanggal 17 Desember 2022].
2. Pratiwi, D. Studi Molecular Docking Senyawa dari Tanaman Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) sebagai Antidiabetes pada Reseptor PPAR- γ . *Jurnal Farmagazine*. 2021;8(1): 61-65.
3. Mathew TK, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/>.
4. Hestiana dan Wahyu, D. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang. *Journal Of Health Education*. 2017;2(2).
5. Iwansyah AC, Luthfiyanti R, Ardiansyah RC, Rahman N, Andriana Y, Abd Hamid H. Antidiabetic activity of *Physalis angulata*

- L. fruit juice on streptozotocin-induced diabetic rats. *South African Journal of Botany*. 2022 Mar 1;145:313-9.
6. Hariana, A. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya. Seri 1*. Jakarta: Penebar Swadaya; 2011.
 7. Awaludin A, Yulma Y, Kartina K. Identification of Secondary Metabolites from Ethanol Extract of Ciplukan (*Physalis angulate*) Leaves and Toxicity Test on Post-Larvae of Tiger Shrimp (*Penaeus monodon*) [Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Daun Ciplukan (*Physalis angulata*) dan Uji Toksisitas terhadap Sintasan Post Larva Udang Windu (*Penaeus monodon*)]. *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*. 2019 Oct 25;11(2):92-9
 8. Santoso HB. *Ragam & Khasiat Tanaman Obat*. AgroMedia; 2008
 9. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma is a Negative Regulator of Macrophage Activation. *Nature*. 2008;391(6662): 79–82
 10. Marcou, G., dan Rognan, D. Optimizing Fragment and Scaffold Docking by use of Molecular Interaction Fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modelling*. 2007; 47(1): 195-207.
 11. Mutaqqin, Fauzan Z., Muhammad, Ferdian P., Fransiska Kurniawan. 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*. 2019;2(2): 112-121
 12. Nursamsiar, Mangande, M.M., Awaluddin, A., Nur, S., dan Asnawi, A. In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivates as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2020;7(1): 29-37.
 13. Hardjono S. 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*. 2016;14(2):246-255
 14. Adelina, R. Uji Molecular Docking Annonuricin E dan Muricapentocin pada Aktivitas Antiproliferasi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2014;12(1): 32 – 36.
 15. Tambunan US, Parikesit AA, Hendra, Taufik RI, Amelia F, Syamsudin. In Silico Analysis of E DENV-2 and E DENV-3 Protein as the Backbone of Dengue Virus Tetravalent Vaccine by Using Homology Modeling Method. *OnLine J. Biol. Sci*. 2010;9(1): 6-16.
 16. Arwansyah., Ambarsari, L, dan Sumaryada, T.I. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*. 2014;1(1): 11 - 19.
 17. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, dan Satokari R. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;358:323-346
 18. Yazdani M, Glynn SL, Wright JL, dan Hawi A. Correlating partitioning and caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharm. Res*. 1998;15:1490–1494.
 19. Kumar R, Giri A, dan Nadendla, RR. In Silico ADME Profiling of CDK9 Inhibitors. *Journal of Scientific Research in Pharmacy*. 2018;7(3):30-34.
 20. Hardjono S. 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*. 2016;14(2):246-255.
 21. Adriani. Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*. 2018;1(1): 6-11.
 22. Syahputra G, Ambarsari L, dan Sumaryada T. Simulasi Docking Kurkumin Enol Bisdemetoksikurkumin dan Analoginya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 2014;10(1):55-67.