

## PAPER NAME

**Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto.pdf**

---

## WORD COUNT

**3742 Words**

## CHARACTER COUNT

**23805 Characters**

## PAGE COUNT

**12 Pages**

## FILE SIZE

**354.8KB**

## SUBMISSION DATE

**Apr 14, 2023 2:20 AM GMT+7**

## REPORT DATE

**Apr 14, 2023 2:21 AM GMT+7**

---

● **25% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 21% Internet database
- 14% Submitted Works database
- 0% Publications database

● **Excluded from Similarity Report**

- Crossref database
- Bibliographic material
- Small Matches (Less than 8 words)
- Crossref Posted Content database
- Cited material
- Manually excluded sources

3 Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto  
(*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihyperglikemia serta  
Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas

29 Biochemoinformatics Study of *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees  
Chemical Constituents as Antihyperglycemic and the Prediction of  
Pharmacokinetics and Toxicity Parameters

3 Rizky Resvita R. Bahi\*, Rina Herowati, Nuraini Harmastuti

15 Program Studi S-2 Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi  
Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Surakarta 57127, Indonesia

\*Corresponding author email: resvitabahi@gmail.com

18 Received 30-10-2020 Accepted 11-12-2020 Available online 31-12-2020

#### ABSTRAK

3 Berdasarkan studi *in vitro*, *in vivo* dan uji klinis, sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) terbukti memiliki aktivitas sebagai antihyperglikemia. Namun, mekanisme aksi dan zat aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antihyperglikemia dari sambiloto belum diketahui secara pasti. 2 4 Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi kandungan kimia dari daun sambiloto dengan beberapa target molekuler yang terlibat dalam penyakit diabetes mellitus (DM) serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa-senyawa tersebut. Pada penelitian ini sebanyak 14 kandungan kimia daun sambiloto ditambatkan pada 6 target molekuler yaitu aldosa reduktase,  $\alpha$ -glukosidase, 10 *protein tyrosine phosphatase 1B*, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, reseptor insulin dan *glycogen sintase kinase 3B* menggunakan metode *docking* molekuler yakni Autodock 4.2 yang sebelumnya telah divalidasi. 5 Senyawa kimia dari daun sambiloto yang memiliki interaksi terbaik, selanjutnya diprediksi profil farmakokinetik dan toksisitasnya menggunakan SwissADME dan Toxtree. Berdasarkan hasil *docking* molekuler dapat diketahui bahwa senyawa yang diprediksi memiliki afinitas pengikatan terbaik dengan target molekuler DM adalah 19-O-asetilandrografolid,  $\beta$ -sitosterol, neoandrografolid, daukosterol dan asam oleanolat. 2 Hasil prediksi SwissADME menunjukkan bahwa kelima senyawa ini memiliki peluang untuk menjadi obat oral, beberapa diantaranya merupakan substrat P-glikoprotein dan mampu menembus sawar darah otak. Sementara hasil prediksi Toxtree menunjukkan toksisitas yang rendah sampai tinggi dan semua senyawa tidak berpotensi dalam menyebabkan karsinogenisitas baik melalui mekanisme genotoksik maupun non genotoksik.

34 **Kata kunci:** *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, antihyperglikemia, docking molekuler, SwissADME, Toxtree

## ABSTRACT

31 Based on *in vitro*, *in vivo* studies and clinical trials, *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) has been shown to have antihyperglycemic activity. However, the mechanism of action and active substances responsible for that activity are not certain. 24 This study aimed to investigate the molecular interaction of *A. paniculata* chemical constituents with several molecular targets involved in the pathway of diabetes mellitus (DM), as well as predictions of pharmacokinetics and toxicity of these compounds. In this study, 14 chemical constituents of *A. paniculata* were docked to 6 molecular targets, namely aldose reductase, 10  $\alpha$ -glucosidase, protein tyrosine phosphatase 1B, peroxisome proliferator-activated receptor gamma, insulin receptor and glycogen sintase kinase 3B using the molecular docking method, namely Autodock 4.2, which had previously been validated. *A. paniculata* chemical constituents that had the best interactions, then the pharmacokinetic and toxicity profile were predicted using SwissADME and Toxtree. The result of molecular docking showed that the compound 36 predicted to have the best binding affinity with the molecular target of DM was 19-O-acetylanhydroandrographolide, 8  $\beta$ -sitosterol, neoandrographolide, daucosterol and oleanolic acid. The results of the SwissADME prediction indicate that these five compounds have 39 the probability to be an oral drug, some of which are P-glycoprotein substrates and are able to penetrate through the blood-brain barrier. The results of Toxtree predictions show low to high toxicity and all compounds have no potential to cause carcinogenicity either through genotoxic or non-genotoxic mechanisms.

**Key words:** *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees), antihyperglycemic, molecular docking, SwissADME, Toxtree

## Pendahuluan

Indonesia menempati peringkat ke tujuh penderita diabetes melitus (DM) terbanyak di dunia dengan prevalensi 10,7 juta orang. DM adalah suatu gangguan endokrin dan metabolisme kronis yang disebabkan oleh defisiensi insulin yaitu penurunan 16 sekresi insulin dari sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, resistensi/ketidakpekaan insulin atau keduanya, yang ditandai oleh kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) dan komplikasi pembuluh darah (mikro dan

makro) (Saeedi *et al.*, 2019; Ighodaro, 2018).

Terdapat beberapa golongan obat antidiabetika oral yang banyak digunakan dalam terapi DM, tetapi obat-obat sintetik ini memiliki harga yang 27 mahal dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Penggunaan bahan alam sebagai sumber obat-obatan dapat menjadi pendekatan alternatif untuk pengobatan DM, karena keefektifannya, efek sampingnya yang kecil serta harganya 30 yang relatif murah jika

dibandingkan dengan obat sintetik yang telah beredar saat ini.

Secara tradisional, banyak tanaman yang dapat digunakan sebagai antihiperglikemia. Salah satunya adalah sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees). Senyawa yang paling banyak terkandung dalam sambiloto adalah andrografolid yakni sekitar 4%, dan terdapat juga senyawa lain seperti neoandrografolid, 14-deoksiandrografolid, 5-hidroksi-7,8-dimetoksiflavanon, 14-deoksi-11,12-didehidroandro-grafolid, asam kafeat, asam oleanolat dan  $\beta$ -sitosterol (Tan *et al.*, 2016).

Aktivitas sambiloto sebagai antihiperglikemia telah dibuktikan secara *in vitro*, *in vivo* dan uji klinis. Pada studi *in vivo*, ekstrak etanol sambiloto dan andrografolid secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Zhang & Fan, 2000; Yu *et al.*, 2003). Selain itu, Subarmanian *et al.* (2008) melaporkan efek penghambatan ekstrak etanol sambiloto dan andrografolid secara *in vitro* terhadap enzim yang berperan memecah karbohidrat menjadi glukosa yaitu  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase. Aktivitas farmakologi antihiperglikemia dari sambiloto juga telah dibuktikan dengan uji klinis terhadap pasien DM tipe 2 (Widjajakusuma *et al.*, 2018). Ekstrak sambiloto secara efektif menunjukkan efek antihiperglikemia dengan cara meningkatkan sekresi dan sensitivitas insulin serta menstimulasi translokasi GLUT4 sehingga

meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan otot, namun mekanisme aksi dan zat aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antihiperglikemia dari sambiloto belum diketahui secara pasti. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Ada beberapa target molekuler yang dapat dipengaruhi untuk menurunkan kadar gula dalam darah, seperti *protein tyrosine phosphatase 1 B* (PTP1B), *dipeptidyl peptidase-4* (DPP4), *free fatty acid receptor 1* (FFAR1), *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ), *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT2),  $\alpha$ -glukosidase,  $\alpha$ -amilase, aldosa reduktase (ALR2), *glycogen sintase kinase 3B* (GSK-3B), *glycogen phosphorylase* (GP), *glucagon receptor* (GCGr) dan *insulin receptor* (IR) (Kerru *et al.*, 2018).

Metode komputasi dan biokemoinformatika memainkan peran penting dalam merencanakan dan merancang suatu obat baru karena keunggulannya dari segi biaya yang murah dan waktu yang relatif singkat. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu *in silico*. Uji *in silico* dapat dilakukan dengan cara *molecular docking*. *Molecular docking* atau penambatan molekul dapat digunakan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas suatu molekul kecil terhadap sisi aktif dari reseptor target tertentu, sehingga dapat membantu dalam menentukan mekanisme aksi dari suatu senyawa (Guede *et al.*, 2013). Selain dapat memprediksi mekanisme

aksi, studi biokemoinformatika juga dapat memprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas. Mekanisme aksi suatu obat dipengaruhi oleh profil farmakokinetik dan keamanan / toksisitasnya. Profil farmakokinetik dan toksisitas penting untuk diketahui karena digunakan untuk menentukan keberadaan zat aktif didalam tubuh dan efek samping yang mungkin timbul (Daina *et al.*, 2017).

Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan menggunakan program SuperPred, *Swiss Target Prediction* dan, *SEA Search* beberapa protein seperti ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, PTP1B, PPAR $\gamma$ , IR dan GSK-3B diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam sambiloto. Kajian mengenai studi *in silico* kandungan kimia sambiloto terhadap protein-protein target tersebut 7 minggu saat ini belum terpublikasikan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas kandungan kimia sambiloto dengan protein target ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, PTP1B, PPAR $\gamma$ , IR dan GSK-3B dilihat dari energi ikatan dan pola interaksi hasil perhitungan secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock 4.2, serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas menggunakan SwissADME dan Toxtree.

## Metode Penelitian

### Alat dan bahan

*Notebook* (Aspire 3 series A311-31-C3V4 dengan spesifikasi *Processor* Intel® Celeron® N4000), Autodock 4.2,

Autodock tools (versi 20 4.5.6), *Discovery Studio Visualizer* v20.1.0.19295 (Dassault Systèmes Biovia Corp 2019), PyMOL v.2.3.3, *SEA Search* (UCSF, Soichet Lab), SuperPred (Institute for Physiology Structural Bioinformatics Group), SwissADME, *Swiss Target Prediction* (Swiss Institute of Bioinformatics 2020), Toxtree v. 3.1.0-1851-1525442531402, VegaZZ v.3.2.0.9, PubChem (database senyawa) dan Protein Data Bank (RCSB PDB). Struktur 3 dimensi ligan uji yaitu 14 kandungan kimia dari daun sambiloto dan struktur 3 dimensi protein target yang diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dengan kode PDB 2PEV (aldosa reduktase), 2QMJ ( $\alpha$ -glukosidase), 4Y14 (PTP1B), 4R06 (PPAR $\gamma$ ), 1IR3 (reseptor insulin) dan 4PTE (GSK-3B).

### Jalannya penelitian

#### 1. Preparasi makromolekul

Preparasi makromolekul dilakukan menggunakan Autodock tools. Langkah yang dilakukan antara lain penghilangan bagian yang tidak diperlukan, penambahan hidrogen, penambahan muatan Gasteiger serta pengaturan posisi *grid box* pada bagian tengah ligan asli, yang mencakup sisi aktif reseptor yang berisi residu asam amino.

#### 2. Preparasi ligan

Struktur tiga dimensi 14 kandungan kimia sambiloto dibuat menggunakan aplikasi VegaZZ dengan memasukkan SMILES dari masing-masing senyawa yang diperoleh dari Pubchem database. Struktur tiga dimensi yang diperoleh

selanjutnya ditambahkan muatan parsial Gasteiger dan *force field* autodock, serta dilakukan minimisasi energi untuk mendapatkan ligan yang memiliki struktur terstabil dengan energi yang paling rendah (Ferwadi *et al.*, 2017).

### 3. Validasi metode *docking*

Pada proses validasi dilakukan *redocking* ligan asli terhadap reseptornya. Sebelum melakukan *redocking*, ligan asli yang telah dipisahkan dari reseptor dipreparasi menggunakan Autodock tools dengan menambahkan hidrogen dan muatan Gasteiger. Parameter yang diamati pada proses validasi adalah RMSD dari ligan asli pada sisi aktif yang dipilih. Metode *docking* dikatakan valid jika RMSD-nya  $\leq 2,5$  Å. Jika RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2,5 Å maka metode yang digunakan tidak valid (Frengki *et al.*, 2013).

### 4. *Docking* molekuler

Penambahan molekul 14 ligan uji terhadap 6 protein target dilakukan dengan cara yang sama dengan proses validasi, yakni menggunakan posisi dan ukuran *grid box* yang sama dari masing-masing protein target. Parameter yang diamati pada proses *docking* adalah nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ), residu asam amino, jenis ikatan dan jarak ikatan. Jika energi ikatan semakin kecil maka ikatan antara ligan dan reseptor

semakin stabil. Semakin stabil ikatan yang terbentuk maka dapat diprediksi aktivitas ligan terhadap reseptor semakin besar. Ligan uji yang berinteraksi dengan residu asam amino dan jenis ikatan yang mirip dengan ligan asli menandakan adanya kemiripan aktivitas karena memiliki jenis interaksi yang mirip. Visualisasi senyawa hasil *docking* dilakukan menggunakan PyMOL dan *Discovery Studio Visualizer* untuk melihat interaksi ligan-protein dan residu asam amino yang terlibat.

### 13. Prediksi profil farmakokinetik

Prediksi profil farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME dengan memasukkan SMILES senyawa yang akan diuji. Parameter yang diamati yaitu radar bioavailabilitas, sifat fisikokimia, lipofilisitas, farmakokinetik (ADME), kelarutan dan *drug-likeness* (*Lipinski's rules*).

### 13. Prediksi toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi Toxtree. Parameter yang diamati adalah *Cramer rules*, *Verhaar scheme*, *Benigni/Bossa rulebase (for mutagenicity and carcinogenicity)*, metabolisme yang dimediasi sitokrom P450 dan Kroes TTC.

## Hasil dan Pembahasan

### *Validasi metode docking*

Tabel 1. Parameter *gridbox*

21 Makromolekul	Center			Dimensi (Å)		
	X	Y	Z	X	Y	Z
2PEV	17,514	-8,180	16,812	40	40	40
2QMJ	-21,764	-6,547	-5,222	32	30	46
4Y14	-10,597	-22,120	-8,056	40	40	40
4R06	18,225	30,291	15,008	40	40	40
1IR3	-23,160	29,968	7,184	40	40	44
4PTE	-4,076	0,527	-35,765	40	40	40

Pada proses validasi perlu menentukan *gridbox* atau koordinat pusat tempat interaksi ligan dan protein yang diketahui sebagai sisi aktif dari protein. Pusat dan dimensi *gridbox* dari makromolekul yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

3 validasi metode *docking* dilakukan untuk mengetahui apakah metode *docking* yang digunakan valid, dengan membandingkan konformasi ligan asli kristalografi dan ligan asli yang di-*redocking*-kan terhadap protein targetnya yang dinyatakan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD).

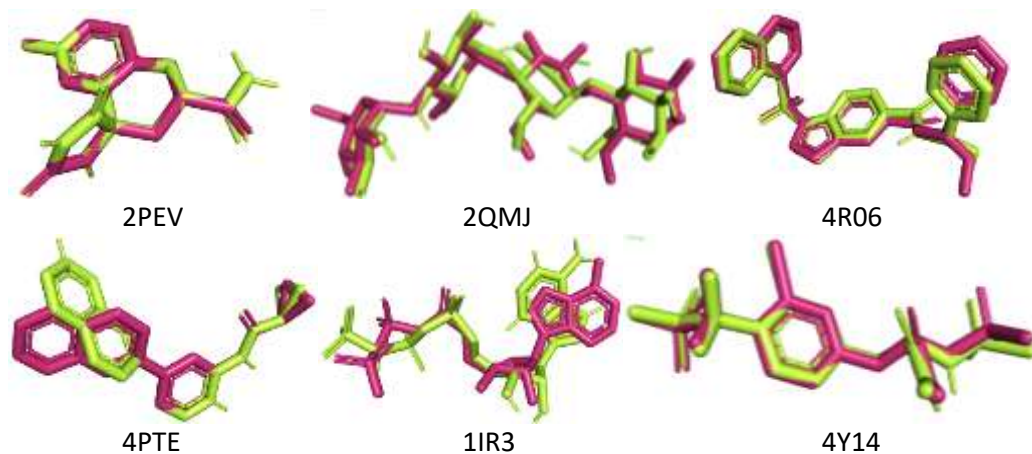
Nilai RMSD dari aldosa reduktase,  $\alpha$ -glukosidase, PPAR $\gamma$ , GSK3B, reseptor insulin dan PTP1B secara berturut-turut adalah 0,87 Å; 1,35 Å; 0,66 Å; 1,64 Å; 1,55 Å; dan 0,64 Å (RMSD < 2 Å). Hasil ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan valid sehingga proses *docking* protein target dan ligan uji dapat dilakukan menggunakan Autodock 4.2. Gambar 1 menunjukkan *overlay* konformasi ligan *redocked* dan ligan kristalografi terhadap protein targetnya, sehingga dapat diketahui bahwa posisi ligan *redocked* mendekati posisi ligan kristalografi.

### Analisis hasil *docking*

Penambatan molekul bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas suatu molekul kecil terhadap sisi aktif dari protein target tertentu dan hasilnya berupa nilai yang dapat menggambarkan energi ikatan total yaitu jumlah energi yang dibutuhkan oleh ligan untuk membentuk ikatan dengan reseptor (Guedes *et al.*, 2013). Jika energi ikatan semakin kecil maka ikatan antara ligan dan reseptor semakin stabil. Semakin stabil ikatan yang terbentuk maka dapat diprediksi aktivitas ligan terhadap reseptor semakin besar (Pebriana *et al.*, 2008).

Hasil *docking* molekuler ligan uji terhadap protein-protein target dapat diamati pada Tabel 2. Daukosterol memiliki afinitas terbaik pada enzim  $\alpha$ -glukosidase dan IR, 19-O-asetilandrografolid pada ALR2, GSK-3B dan IR,  $\beta$ -sitosterol pada ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, GSK-3B dan IR, neoandrografolid pada ALR2 dan  $\alpha$ -glukosidase, serta asam oleanolat pada GSK-3B.





Gambar 1. Overlay ligan kristalografi (merah muda) dan ligan redocked (hijau)

33 Visualisasi hasil docking

Visualisasi hasil docking dilakukan untuk melihat <sup>25</sup>residu asam amino dan jenis ikatan yang terlibat pada interaksi antara ligan uji dan protein target, yang selanjutnya dibandingkan dengan ligan asli. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3.

Prediksi profil farmakokinetik

Profil farmakokinetik suatu obat baru penting diketahui karena digunakan untuk menentukan keberadaan zat aktif didalam tubuh yang selanjutnya juga akan menentukan aktivitas farmakologisnya.

Tabel 2. Nilai energi ikatan

Senyawa	Energi Ikatan (kcal/mol)					
	2PEV	2QMJ	4R06	4PTE	1IR3	4Y14
Ligan asli	-9,63	-8,63	-14,14	-8,11	-7,08	-11,87
Andrografolid	-10,61	-8,41	-9,28	-8,53	-7,92	-8,01
Asam kafeat	-7,71	-3,75	-5,29	-5,91	-5,14	-7,61
Daukosterol	-9,90	<b>-8,80</b>	-11,10	-8,89	<b>-11,39</b>	-6,91
Kuersetin	-7,98	-7,46	-7,23	-7,12	-7,57	-7,09
5-hidroksi-7,8-dimetilflavon	-8,43	-6,73	-7,47	-7,28	-7,42	-7,17
5-hidroksi-7,8,2',3' tetrametoksiflavon	-8,74	-5,85	-8,10	-7,11	-7,54	-6,81
14-deoksiandrografolid	-9,94	-7,30	-9,15	-8,43	-8,66	-9,19
14-deoksi-11,12-didehidroandrografolid	-9,74	-7,99	-8,62	-8,34	-7,75	-10,26
19-O-asetilanhidroandrografolid	<b>-11,81</b>	-7,29	-10,63	<b>-9,38</b>	<b>-9,06</b>	-8,42
Apigenin	-8,11	-6,80	-7,08	-7,11	-7,35	-7,24
β-sitosterol	<b>-11,71</b>	<b>-9,67</b>	-11,61	<b>-9,51</b>	<b>-9,74</b>	-7,74
Neoandrografolid	<b>-10,92</b>	<b>-8,94</b>	-10,81	-8,98	-8,94	-8,46
Asam oleanolat	-9,29	-6,95	-1,16	<b>-10,02</b>	-8,88	-6,56
Asam vanilat	-6,25	-3,26	-5,25	-3,87	-4,05	-6,97

Cetak tebal: Nilai energi ikatan yang lebih kecil daripada ligan asli



Berdasarkan filter Lipinski, yang dapat diamati pada Tabel 4, semua senyawa yang diuji diprediksi memiliki peluang untuk menjadi obat oral, meskipun ada senyawa yang melanggar atau tidak memenuhi persyaratan.  $\beta$ -sitosterol dan asam oleanolat melanggar aturan untuk nilai lipofilisitas yaitu MLOGP > 4,15, sedangkan daukosterol melanggar aturan BM yaitu

> 500 g/mol. Namun, hal ini dapat ditoleransi karena masing-masing senyawa hanya melanggar 1 aturan tetapi perlu dilakukan modifikasi struktur untuk memperbaiki sifat fisikokimia tersebut. Menurut aturan Lipinski, secara umum suatu obat dapat diberikan secara oral jika tidak melanggar lebih dari satu kriteria (Lipinski *et al.*, 1997).

**Tabel 3.** Interaksi ligan terbaik dan protein target aldosa reduktase,  $\alpha$ -glukosidase, GSK-3B dan reseptor insulin.

Senyawa	Interaksi residu asam amino	
	Ikatan hidrogen	Selain ikatan hidrogen
<b>Aldosa reduktase (2PEV)</b>		
Ligan asli	Ala299, <b>Leu300</b> , <b>His110</b>	<b>Phe122</b> , <b>Cys298</b> , <b>Trp79</b> , Trp111, <b>Val47</b> , <b>Tyr48</b> , Leu301, <b>Trp219</b> , <b>Trp20</b>
19-O-asetilanhidroandrografolid	<b>Leu300</b> , <b>Ala299</b> , Trp111, Lys21	<b>Cys298</b> , <b>Trp219</b> , Pro218, His110, <b>Tyr48</b> , Gln49, <b>Trp20</b> , <b>Phe122</b> , <b>Val47</b> , <b>Trp79</b>
<b><math>\alpha</math>-glukosidase (2QMJ)</b>		
Ligan asli	Thr205, Thr544, Asp542, Arg526, His600, Asp327, Asp203	Asn207, Gly541, <b>Asp443</b> , <b>Trp539</b> , <b>Arg598</b> , <b>Trp441</b> , Ile364, Ile328, <b>Met444</b> , Ser448, <b>Tyr299</b> , Tyr605, Ala576, Leu577, <b>Phe575</b> , <b>Trp406</b>
$\beta$ -sitosterol	-	Asp203, Thr204, Arg202, Arg526, Asp542, <b>Asp443</b> , <b>Trp539</b> , <b>Trp441</b> , <b>Arg598</b> , His600, Asp571, Asp327, <b>Trp406</b> , <b>Met444</b> , <b>Tyr299</b> , <b>Phe575</b> , Phe450, Lys480
<b>GSK-3B (4PTE)</b>		
Ligan asli	Asn186, Asp133, <b>Val135</b>	<b>Ile62</b> , <b>Thr138</b> , <b>Pro136</b> , <b>Arg141</b> , <b>Glu137</b> , <b>Leu188</b> , Val110, <b>Ala83</b> , Leu132, Lys85, <b>Phe67</b> , <b>Asp200</b> , <b>Tyr134</b> , <b>Val70</b> , <b>Cys199</b>
Asam oleanolat	<b>Val135</b> , Lys183	<b>Arg141</b> , <b>Thr138</b> , <b>Glu137</b> , <b>Pro136</b> , Gln185, Asn186, <b>Asp200</b> , Asn64, Gly65, Gly63, <b>Ala83</b> , <b>Tyr134</b> , Asp133, <b>Leu188</b> , <b>Ile62</b> , <b>Cys199</b> , <b>Phe67</b> , <b>Val70</b>
<b>Reseptor insulin (1IR3)</b>		
Ligan asli	<b>Ser1006</b> , Asp1083, Met1079, Glu1077	<b>Phe1007</b> , <b>Gly1005</b> , Gly1003, <b>Val1010</b> , <b>Met1076</b> , <b>Ala1028</b> , <b>Val1060</b> , <b>Leu1078</b> , <b>Leu1002</b> , <b>Gly1082</b> , <b>Ala1080</b> , Ser1086, <b>Met1139</b> , <b>Glu1047</b> , <b>Lys1030</b> , Asp1150
Daukosterol	<b>Ser1006</b> , Glu1043, Asp1132, Asp1150, Asn1137	Asp1083, <b>Gly1005</b> , Arg1136, <b>Phe1007</b> , Met1153, <b>Glu1047</b> , Gly1149, Glu1077, Met1079, <b>Leu1078</b> , <b>Gly1082</b> , <b>Ala1080</b> , <b>Leu1002</b> , <b>Val1010</b> , <b>Lys1030</b> , <b>Ala1028</b> , <b>Met1076</b> , <b>Val1060</b> , <b>Met1139</b>

Cetak tebal: Kesamaan asam amino yang berinteraksi dengan ligan asli

Hasil prediksi farmakokinetik dapat diamati pada Tabel 5 dan Gambar 2. 19-O-asetilanhidroandrografolid dan neoandrografolid diprediksi memiliki absorpsi yang tinggi di saluran pencernaan dimana plot molekulnya masuk dalam area *BOILED-Egg*, sedangkan senyawa yang absorpsinya rendah dan berada diluar *BOILED-Egg* adalah  $\beta$ -sitosterol, daukosterol dan asam oleanolat karena ketiga senyawa ini memiliki kelarutan buruk sehingga penyerapannya menjadi rendah. Selain itu, 19-O-asetilanhidroandrografolid mampu berpenetrasi melalui sawar darah otak. Senyawa yang diprediksi menjadi substrat P-gp adalah neoandrografolid, hal ini dapat menurunkan bioavailabilitasnya.

11 **Prediksi toksisitas**

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi Toxtree terhadap ligan terbaik dari hasil *docking* untuk mengetahui kemungkinan adanya efek samping / toksisitas yang ditimbulkan oleh senyawa-senyawa tersebut. Berdasarkan parameter *Cramer rules* senyawa 19-O-asetilanhidroandrografolid,  $\beta$ -sitosterol, neoandrografolid dan daukosterol termasuk ke dalam kelas III yang artinya senyawa-senyawa ini memiliki toksisitas yang tinggi karena mengandung gugus yang bersifat reaktif yaitu struktur heterosiklik dan lakton atau siklik diester. Sementara asam oleanolat masuk dalam kelas I yakni senyawa dengan toksisitas rendah karena memiliki struktur kimia sederhana.

**Tabel 4.** Prediksi filter Lipinski

Senyawa	Filter Lipinski				Ket
	BM ≤ 500	MLOGP ≤ 4,15	N or O ≤ 10	NH or OH ≤ 5	
19-O-asetilanhidroandrografolid	✓	✓	✓	✓	Accepted
$\beta$ -sitosterol	✓	x	✓	✓	Accepted
Neoandrografolid	✓	✓	✓	✓	Accepted
Daukosterol	x	✓	✓	✓	Accepted
Asam oleanolat	✓	x	✓	✓	Accepted

Keterangan: x : melanggar  
✓ : memenuhi

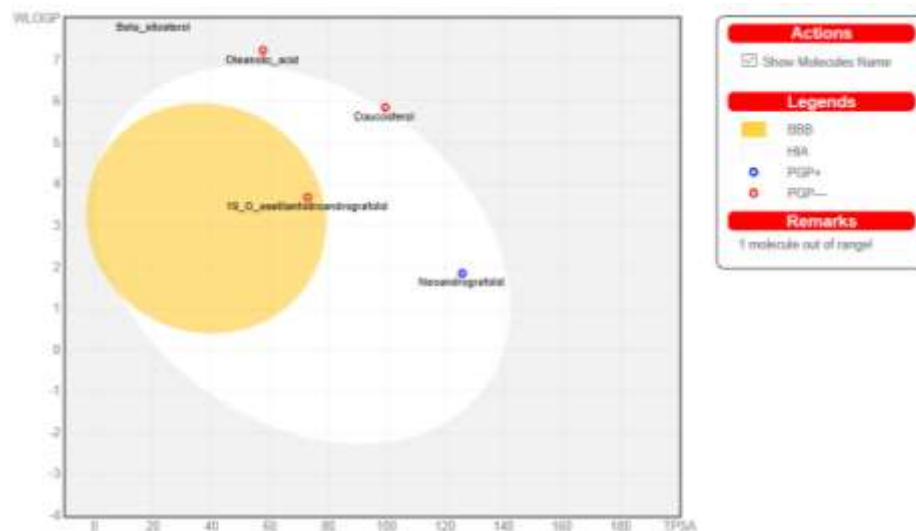
**Tabel 5.** Prediksi profil farmakokinetik

Senyawa	GI <i>absorption</i>	BBB <i>permeant</i>	P-gp Subs	Penghambat				
				CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4
19-O-asetilanhidroandrografolid	Tinggi	Ya	-	-	-	Ya	-	Ya
$\beta$ -sitosterol	Rendah	-	-	-	-	-	-	-
Neoandrografolid	Tinggi	-	Ya	-	-	-	-	Ya
Daukosterol	Rendah	-	-	-	-	-	-	-
Asam oleanolat	Rendah	-	-	-	-	-	-	-

Menurut parameter *Verhaar scheme* mode aksi toksisitas 19-O-asetilanhidroandrografolid,  $\beta$ -sitosterol, asam oleanolat dan daukosterol masuk dalam kelas 5, yaitu tidak dapat diklasifikasikan berdasarkan aturan skema Verhaar, sedangkan neoandrografolid mode aksi toksisitasnya diklasifikasikan dalam kelas 1 yaitu toksisitas dasar atau narkosis, karena senyawa ini mengandung gugus eter yang linear tetapi bukan epoksida atau peroksida.

Menurut parameter *Benigni / Bossa rulebase*, semua senyawa yang diuji tidak berpotensi dalam

menyebabkan karsinogenisitas baik melalui mekanisme genotoksik maupun non genotoksik karena senyawa-senyawa tersebut tidak mengandung struktur *alert* (SA) untuk karsinogenisitas. Berdasarkan hasil prediksi parameter metabolisme yang dimediasi sitokrom P450, semua senyawa yang diuji dimetabolisme oleh isoenzim CYP3A4. Menurut parameter Kroes TTC ambang batas paparan semua senyawa adalah tidak lebih dari 1,5  $\mu\text{g}/\text{hari}$  dan masuk dalam kelas 1 yaitu diperkirakan risiko paparan tidak diharapkan menjadi ancaman soal keamanannya.



Gambar 2. Visualisasi BOILED-Egg

### Kesimpulan

5 Senyawa yang diprediksi memiliki afinitas pengikatan terbaik dengan target molekuler DM adalah 19-O-asetilanhidroandrografolid (ALR2, GSK-3B, IR),  $\beta$ -sitosterol (ALR2,  $\alpha$ -glukosidase, GSK-3B, IR),

neoandrografolid (ALR2,  $\alpha$ -glukosidase), daukosterol ( $\alpha$ -glukosidase, IR) dan asam oleanolat (GSK-3B). 2 prediksi SwissADME menunjukkan bahwa kelima senyawa ini memiliki peluang untuk menjadi obat oral, beberapa diantaranya merupakan substrat P-glikoprotein dan mampu

menembus sawar darah otak. Sementara hasil prediksi Toxtree menunjukkan toksisitas yang rendah sampai tinggi dan semua senyawa tidak berpotensi dalam menyebabkan karsinogenisitas baik melalui mekanisme genotoksik maupun non genotoksik.

#### Daftar Pustaka

- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7: 1-13.
- Ferwadi, S., Rahmat, G., Winni, A. 2017. Studi *docking* molekuler senyawa asam sinamat dan derivatnya sebagai inhibitor protein 1j4x pada sel kanker serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2): 84-90.
- Frengki, Saura, E.R., Rinidar. 2013. Studi interaksi kurkumin-artemisin dan turunannya terhadap reseptor *sarcoendoplasma reticulum* Ca<sup>2+</sup> secara *in silico*. *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(2): 138-141.
- Guedes, I.A., Magalhaes, C.S., Dardenne, L.E. 2013. Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Review*, 6: 75-87.
- Ighodaro, O.M. 2018. Molecular pathway associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108: 656-662.
- Kerru, N., Singh-Pillay, A., Awolade, P., Singh, P. 2018. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152: 436-488.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, F.J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23: 3-25.
- Pebriana, R.B. *et al.* 2008. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesterone: studi interaksinya sebagai *selective progesterone receptor modulators* (SPRMs). *Pharmacon*, 9(1): 14-20.
- Saeedi, P. *et al.* 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 30: 1-10.
- Subarmanian, R., Asmawi, M.Z., Sadikun, A. 2008. *In vitro*  $\alpha$ -glukosidase and  $\alpha$ -amylase enzym inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrografolid. *Acta Biochimica Polonica*, 55(2): 391-398.
- Tan, M.C.S., Oyong, G.G., Shen, C.C., Ragasa, C.Y. 2016. Chemical

- constituents of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8: 1398-1402.
- Widjajakusuma, E.C. *et al.* 2018. Phytochemical screening and preliminary clinicals trials of the aqueous extract mixture of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. Ex Nees and *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp leaves in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Phytomedicine*, 55: 137-147.
- Yu, B.C., Hung, C.R., Chen, W.C., Cheng, J.T. 2003. Antihyperglycaemic effect of andrografolid in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Medica*, 69: 1075-1079.
- Zhang, X.F., Tan, B.K.H. 2000. Antihyperglycaemic and antioxidant properties of *Andrographis paniculata* in normal and diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27: 358-363.

● **25% Overall Similarity**

Top sources found in the following databases:

- 21% Internet database
- 14% Submitted Works database
- 0% Publications database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	<b>Universitas Jambi on 2021-03-08</b> Submitted works	5%
2	<b>academic-accelerator.com</b> Internet	2%
3	<b>neliti.com</b> Internet	2%
4	<b>123dok.com</b> Internet	2%
5	<b>bleekerspoort.nl</b> Internet	2%
6	<b>State Islamic University of Alauddin Makassar on 2021-01-27</b> Submitted works	2%
7	<b>core.ac.uk</b> Internet	<1%
8	<b>theses.uin-malang.ac.id</b> Internet	<1%
9	<b>pdfs.semanticscholar.org</b> Internet	<1%



10	eurekaselect.com	Internet	<1%
11	UIN Syarif Hidayatullah Jakarta on 2018-04-07	Submitted works	<1%
12	docobook.com	Internet	<1%
13	Forum Perpustakaan Perguruan Tinggi Indonesia Jawa Timur II on 202...	Submitted works	<1%
14	University of Muhammadiyah Malang on 2018-05-21	Submitted works	<1%
15	ejurnal.ung.ac.id	Internet	<1%
16	herminahospitals.com	Internet	<1%
17	idoc.pub	Internet	<1%
18	isamveri.org	Internet	<1%
19	journal.unnes.ac.id	Internet	<1%
20	researchgate.net	Internet	<1%
21	State Islamic University of Alauddin Makassar on 2021-02-04	Submitted works	<1%

22	Universitas Muhammadiyah Surakarta on 2022-05-21	<1%
	Submitted works	
23	Universiti Teknologi MARA on 2020-07-20	<1%
	Submitted works	
24	ejournal.undip.ac.id	<1%
	Internet	
25	jurnal.untan.ac.id	<1%
	Internet	
26	labandonados.blogspot.com	<1%
	Internet	
27	oktarinalusy.wordpress.com	<1%
	Internet	
28	repository.ub.ac.id	<1%
	Internet	
29	Loughborough University on 2023-01-26	<1%
	Submitted works	
30	UIN Syarif Hidayatullah Jakarta on 2022-12-20	<1%
	Submitted works	
31	bibliometria.ucm.es	<1%
	Internet	
32	digilib.uinsgd.ac.id	<1%
	Internet	
33	ejurnal.stikes-bth.ac.id	<1%
	Internet	

34	<b>eprints.uad.ac.id</b> Internet	<1%
35	<b>ir.lib.hiroshima-u.ac.jp</b> Internet	<1%
36	<b>journal.uniga.ac.id</b> Internet	<1%
37	<b>text-id.123dok.com</b> Internet	<1%
38	<b>ifrj.upm.edu.my</b> Internet	<1%
39	<b>tandfonline.com</b> Internet	<1%

● Excluded from Similarity Report

- Crossref database
- Bibliographic material
- Small Matches (Less than 8 words)
- Crossref Posted Content database
- Cited material
- Manually excluded sources

---

EXCLUDED SOURCES

<b>jurnalnasional.ump.ac.id</b>	<b>97%</b>
Internet	
<b>media.neliti.com</b>	<b>91%</b>
Internet	
<b>garuda.kemdikbud.go.id</b>	<b>16%</b>
Internet	
<b>School of Business and Management ITB on 2021-04-23</b>	<b>7%</b>
Submitted works	
<b>School of Business and Management ITB on 2023-02-03</b>	<b>6%</b>
Submitted works	
<b>Universitas Muhammadiyah Purwokerto on 2021-04-30</b>	<b>6%</b>
Submitted works	
<b>Universitas Jambi on 2021-06-04</b>	<b>6%</b>
Submitted works	
<b>Universitas Jambi on 2021-03-07</b>	<b>5%</b>
Submitted works	
<b>repository.bku.ac.id</b>	<b>5%</b>
Internet	