

## **In Silico Study of Binahong (*Anredera cordifolia*) Herb Compounds as Aldose Reductase Inhibitor**

**Aisyah S. Mulia\*, Bernap D. P. Sitinjak, Siti R. Amirah, Tresnafuty R. Diina, Zilfa S. Al-Azis, Tasya A. Suci**

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

Submitted 27 January 2023; Revised 31 May 2023; Accepted 11 June 2023 ; Published 30 August 2023

\*Corresponding author: [aisyah19003@mail.unpad.ac.id](mailto:aisyah19003@mail.unpad.ac.id)

### **Abstract**

Diabetes mellitus is a chronic disorder of the blood sugar metabolism process. People with diabetes mellitus can experience complications in the blood vessels caused by the accumulation of fat, so inhibition of the enzyme aldose reductase that plays a role in the polyol pathway can be done to prevent complications. Some of the compounds that can inhibit this enzyme are ursolic acid, vitexin, and beta-sitosterol which can be found in Binahong plants (*Anredera cordifolia* (tenore) steenis). This study aims to investigate the inhibitory activity of Binahong leaves compound in inhibiting the aldose reductase as the cause of complications of diabetes mellitus disease in silico. This study was conducted by molecular docking simulation, identification of pharmacokinetics and toxicity of compounds, and predicting Lipinski's rules. Beta-sitosterol compound that has Gibbs free energy of -12,75 kcal/mol, inhibition constant of 452.55 pM and interaction with amino acid residues VAL A:47 dan CYS A:298. HIA and Caco2 cell line permeability values were 100% and 52,373 with PPB and BBB values being 100,00% and 19,888. Beta-sitosterol is not mutated, not carcinogen and meets Lipinski's rules. Beta-sitosterol compounds have the best potential as an inhibitor of the enzyme aldose reductase among other compounds contained in Binahong.

**Keywords:** Binahong Leaves, Diabetes Mellitus, Aldose Reductase Enzyme, In Silico

## **Studi In Silico Senyawa Herba Binahong (*Anredera cordifolia*) Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase**

### **Abstrak**

Diabetes melitus adalah gangguan proses metabolisme gula darah yang berlangsung kronik. Penderita diabetes melitus dapat mengalami komplikasi pada pembuluh darah yang disebabkan karena terjadinya penumpukan lemak, sehingga penghambatan enzim aldosa reduktase yang berperan dalam jalur poliol dapat dilakukan untuk mencegah komplikasi. Beberapa senyawa yang dapat menghambat enzim ini ialah asam ursolat, vitexin dan beta-sitosterol, yang dapat ditemukan pada tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (tenore) steenis). Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat aktivitas inhibisi senyawa aktif dalam daun Binahong untuk menghambat enzim aldosa reduktase sebagai penyebab terjadinya komplikasi penyakit diabetes melitus secara in silico. Studi ini dilakukan dengan cara simulasi penambatan molekuler, identifikasi farmakokinetik dan toksisitas senyawa, serta kesesuaian dengan parameter aturan Lipinski. Senyawa beta-sitosterol yang memiliki energi bebas Gibbs sebesar -12,75 kkal/mol, konstanta inhibisi 452,55 pM dan interaksi dengan residu asam amino VAL A:47 dan CYS A:298. Nilai HIA dan Caco2 cell line permeability adalah 100% dan 52,373 dengan nilai PPB dan BBB adalah 100,00% dan 19,888. Beta-sitosterol tidak bermutagen, tidak karsinogen, dan memenuhi syarat aturan Lipinski. Senyawa beta-sitosterol memiliki potensi sebagai inhibitor enzim aldosa reduktase yang paling baik diantara senyawa lainnya yang terdapat dalam kandungan tanaman Binahong.

**Kata Kunci:** Daun Binahong, Diabetes melitus, Enzim Aldosa reduktase, In Silico

## 1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia.<sup>1</sup> Penyakit ini ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah puasa yang lebih dari  $>100$  g/dL. Hal ini disebabkan karena resistensi insulin yang mengakibatkan glukosa dalam tubuh tidak dapat diubah menjadi lemak untuk disimpan dalam hati sebagai cadangan energi.<sup>2</sup>

*International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat 463 juta orang di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan 9,3% dari total penduduk dunia, dan diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta pada tahun 2030.<sup>3</sup> Ada beberapa faktor resiko penyebab diabetes melitus, diantaranya yaitu faktor usia, faktor genetik, jenis kelamin, hipertensi, obesitas, makanan, alkohol, merokok, dan sebagainya.<sup>4</sup>

Penderita diabetes melitus bisa mengalami komplikasi pada pembuluh darah yang disebabkan karena terjadinya penumpukan lemak atau aterosklerosis, sehingga bisa menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular, nefropati, dan neuropati. Komplikasi tersebut bisa menyebabkan penurunan kesadaran dan bahkan bisa menyebabkan kematian.

Enzim aldose reduktase adalah enzim yang memiliki peran penting dalam jalur poliol yang menyebabkan komplikasi diabetes. Jalur poliol merupakan hiperglikemi intrasel dimana glukosa dimetabolisme oleh aldose reduktase menjadi sorbitol. Produk jalur poliol ini akan terakumulasi dalam jaringan sehingga terjadi gangguan osmolaritas membran basal yang bisa menyebabkan komplikasi diabetes melitus. Oleh karena itu aktivitas enzim aldose reduktase harus dihambat salah satunya menggunakan senyawa kimia agar komplikasi tidak terjadi.<sup>6</sup>

Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (tenore) steenis) adalah salah satu tanaman merambat, dengan bentuk batang kecil, memiliki rizoma yang kuat dan ukuran daun yang tidak terlalu besar. Tanaman Binahong ini dikenal sebagai tanaman obat karena biasa dimanfaatkan sebagai bahan obat

tradisional di Indonesia.<sup>7</sup>

Pada penelitian sebelumnya, diketahui tanaman Binahong memiliki aktivitas sebagai antioksidan, dan di Indonesia tanaman ini bisa digunakan untuk mengobati luka.<sup>8</sup> Penelitian menunjukkan ekstrak daun Binahong mengandung alkaloid, flavonoid, dan polifenol yang memiliki efek farmakologi sebagai antidiabetik dan hipoglikemik. Kedua efek tersebut dapat menurunkan kadar gula darah dan akan menurunkan resiko terjadinya stres oksidatif pada sel dan jaringan sehingga diharapkan daun Binahong dapat dikembangkan sebagai fitofarmaka terapi alternatif bagi penderita diabetes.<sup>9</sup> Daun Binahong juga mengandung beta sitosterol yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan menurunkan kadar glukosa plasma secara signifikan.<sup>10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas inhibisi senyawa aktif dalam daun Binahong (*A. cordifolia*) untuk menghambat enzim aldose reduktase sebagai penyebab terjadinya komplikasi penyakit diabetes melitus secara *in silico* dengan metode simulasi docking.

## 2. Metode

### 2.1. Alat

Laptop merk Acer dengan spesifikasi Intel® Inside CORE 2C CPU 1.80 GHz, 4,00 GB of RAM dan sistem operasi Windows 10 Pro yang berasal dari Kota Hsinchu, Republik Tiongkok; AutoDockTools-1.5.6; BIOVIA Discovery Studio; ChemDraw Ultra 12.0; Chem3D; Command Prompt; LigandScout; NCBI pada situs <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; Notepad ++ yang bisa diunduh dari <https://notepad-plus-plus.org/download/v7.5.8.html>; Pre-ADMET pada situs <https://preadmet.bmdrc.kr/>; *Protein Data Bank* pada situs [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb).

### 2.2. Bahan

Struktur 3D reseptor aldosa reduktase dengan PDB :2HV5 dari *Protein Data Bank* dan acuan struktur senyawa aktif pada daun Binahong (Asam ursolat; Vitexin; Oleonolat; 2',4'-Dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone; 3-Hydroxy-alpha-

ionone; 8-Glukosilapigenin; Apigenin; Asam askorbat; Beta-sitosterol dan Stigmasterol) yang diperoleh dari NCBI.

### 2.3. Prosedur Rinci

#### 2.3.1. Simulasi Molecular Docking

##### a. Pemisahan Ligan Alami dan Reseptor

Dilakukan persiapan struktur protein terlebih dahulu dengan mengunduh makromolekul (reseptor) enzim aldosa reduktase yang berasal dari manusia dengan ID PDB: 2HV5 pada situs web Bank Data Protein (<https://www.rcsb.org/>). Kemudian untuk mendapatkan reseptor, reseptor dibersihkan dari komponen lain seperti molekul air dan ligan dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA *Discovery Studio*. Kemudian simpan sebagai reseptor (tanpa ligan) ke format PDB. Langkah ini juga dilakukan untuk memisahkan ligan alami dari makromolekulnya.

##### b. Preparasi Ligan Uji

Perancangan struktur ligan dilakukan dengan membuka perangkat lunak ChemDraw Ultra 12.0 untuk menemukan struktur dari Asam ursolat; Vitexin; Oleonolat; 2',4'-Dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone; 3-Hydroxy-alpha-ionone; 8-Glukosilapigenin; Apigenin; Asam askorbat; beta-Sitosterol dan Stigmasterol di ChemACX.Com. Kemudian dilakukan modifikasi struktur dengan menambah atau menghapus sesuai dengan sumber struktur senyawa pada situs NCBI. Lalu file disimpan dengan menggunakan format .cdx. Dilanjutkan dengan membuat struktur/gambar 2D menjadi 3D serta minimalisasi energinya (MM2) dengan menggunakan aplikasi Chem3D yang kemudian disimpan dalam bentuk format PDB. Lalu digunakan perangkat lunak AutoDock Tools-1.5.6 untuk mengedit ligan format PDB dengan menambahkan muatan *Compute Gasteiger* dan atom hidrogen lalu pilih *Merge Non-polar*, serta ditambahkan torsi. Kemudian file disimpan sebagai PDBQT.

##### c. Preparasi Reseptor

Preparasi dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools-1.5.6, lalu mengedit file reseptor dalam format PDB

dengan menambahkan muatan Kollman dan hidrogen lalu memilih *Polar Only*. File disimpan sebagai file format PDBQT.

##### d. Parameter Grid

Penentuan parameter grid dilakukan dengan menggunakan aplikasi AutoDock4. Kemudian dilakukan penyesuaian antara sisi aktif protein (reseptor) dan ligan alami dengan ukuran Grid Box 40x40x40 dan *Center Grid Box* x (17,247), y (-6,715), z (13,582) yang harus digunakan untuk ligan lain juga. File disimpan dengan format GPF (*Grid Parameter File*).

##### e. Simulasi Docking

Docking dilakukan dengan menggunakan parameter Lamarckian GA (*Genetic Algorithm*) runs 100, lalu sesuaikan dengan parameter docking defaults dan kemudian file bisa disimpan dalam format DPF (*Docking Parameter File*) lalu dijalankan dengan *command prompt* untuk validasi.

##### f. Interpretasi Hasil

Visualisasi dilakukan pada file "dock.dlg" menggunakan AutoDock4 untuk membuat file kompleks. Lalu file kompleks dalam format PDB dibuka dengan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio* untuk menambahkan residu pada struktur serta melihat interaksi ligan serta dapat juga melihat tampilan dalam diagram 2D.

##### g. Penemuan Nilai Energi Pengikatan Bebas

Analisis docking dilihat pada bagian histogram dalam *file docking* format DLG menggunakan aplikasi Notepad ++ yang dapat diunduh dari <https://notepad-plus-plus.org/download/v7.5.8.html>.

#### 2.3.2. Pemodelan Farmakofor

Pemodelan struktur farmakofor dilakukan dengan menggunakan aplikasi *LigandScout* berdasarkan kode PDB 2HV5. Kemudian molekul air pada struktur perlu dihilangkan, lalu dapat dilihat perspektif farmakofor dalam tampilan hierarki interaktif dan 2D interaktif untuk dianalisis.

### 2.3.3. Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Ligan

Prediksi sifat *drug-likeness*, ADME, dan toksisitas dilakukan pada laman <https://preadmet.bmdrc.kr/> dengan menggambar struktur yang akan diuji agar didapat informasi. Berkas kemudian diunduh dalam format PDF untuk menyimpan hasil prediksi.

### 2.3.4. Prediksi Lipinski's Rule of Five (RO5)

Prediksi Lipinski's rule dilakukan dengan membuka file kompleks antara ligan dan reseptor dalam format PDB dengan menggunakan perangkat lunak *LigandScout*. Lalu informasi ligan dapat dilihat pada bagian *ligand details*.

## 3. Hasil

### 3.1. Hasil validasi dan redocking molekul

Enzim aldosa reduktase 3D dipilih menjadi protein target. Struktur diperoleh dari <https://www.rcsb.org/> dengan kode protein 2HV5 (Gambar 1). Dengan memakai *Biovia Discovery Studio* diperoleh asam amino active site TRP 48, HIS 110, TYR 48, TRP 20, TRP 219, PHE 122, CYS 298, LEU 300, CYS 303. 2HV5 berikatan dengan ligan bawaan yaitu Zopolrestat dan NADPH.

Telah dilakukan *redocking* untuk validasi metode dan diperoleh nilai RMSD untuk melihat kemiripan posisi ligan dengan ligan hasil kristalografi. Dari 100 konformasi diperoleh nilai RMSD 0,375 Å dan memenuhi syarat.<sup>11</sup>

Tanaman obat Binahong dipercaya memiliki khasiat untuk mengurangi komplikasi

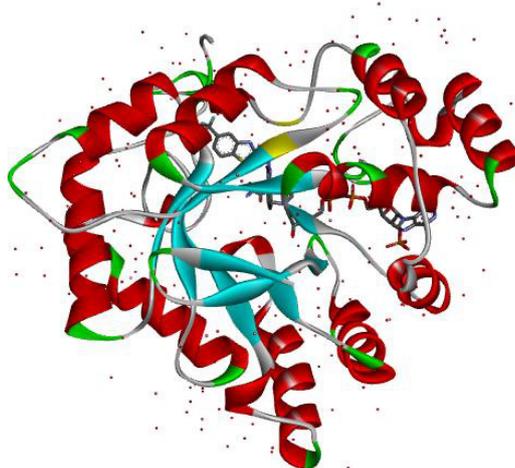
akibat diabetes melitus. Berdasarkan studi literatur diperoleh 10 senyawa bioaktif dari tanaman Binahong (*A. cordifolia*) yang diperkirakan memiliki aktivitas terhadap enzim aldosa reduktase. Senyawa uji tersebut terdiri dari flavonoid (Asam ursolat; Vitexin; 8- glucosyl apigenin; 2,4-dihidroksi-6-metoksi-5-formil-3-metilkalkon; dan Apigenin) senyawa terpenoid (3-Alpha Hydroxy Ionone dan Asam oleonolat) turunan sterol (Beta-sitosterol; Stigmasterol) dan Asam askorbat.

### 3.2. Binding Energy

Dari sepuluh senyawa uji dipilih masing masing energi ikatan terendah dan dibandingkan dengan *binding energy* Zopolrestat. Berdasarkan parameter, dapat dilihat pada Tabel 1 bahwa binding energy terkecil adalah Beta-sitosterol (-12,75 kkal/mol) dan Stigmasterol (-12,34 kkal/mol). Nilai tersebut lebih kecil dari senyawa Zopolrestat (-10,70 kkal/mol), sementara senyawa dengan nilai KI tertinggi adalah Asam ursolat (-3,53 kkal/mol) dan Asam askorbat (-3,70 kkal/mol).

### 3.3. Konstanta Inhibisi

Dapat dilihat pada Tabel 1, senyawa Zopolrestat memiliki konstanta inhibisi 14,46 nM. Dari kesepuluh senyawa uji, ditentukan 2 senyawa dengan KI paling rendah yaitu Beta-sitosterol 452,55 pM dan Stigmasterol 894,77 pM. Sehingga kedua senyawa tersebut lebih efektif menghambat enzim aldosa reduktase (Zopolrestat). Sementara 2 senyawa dengan KI terbesar adalah Asam ursolat -3,53 mM



**Gambar 1.** Visualisasi enzim 2HV5 dan ligan bawaan

**Tabel 1.** Hasil Penambatan Molekuler Senyawa

Nama Senyawa	Binding Energy (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
Vitexin	-8,4	0,69 $\mu$ M
Beta-sitosterol	-12,75	452,55 $\mu$ M
Apigenin	-8,44	645,37 nM
Alpha Hydroxy Ionone	-7,46	3,39 $\mu$ M
Asam Oleonlat	-5,92	45,46 $\mu$ M
Flavonoid 2,4-dihidroksi-6-metoksi-5-formil-3-metilkalkon	-8,56	535,79 nM
Asam Ursolat	-3,53	2,57 mM
Stigmasterol	-12,34	894,77 $\mu$ M
8-Glucosylapigenin	-8,58	512,62 nM
Asam Askorbat	-3,84	1,45 mM

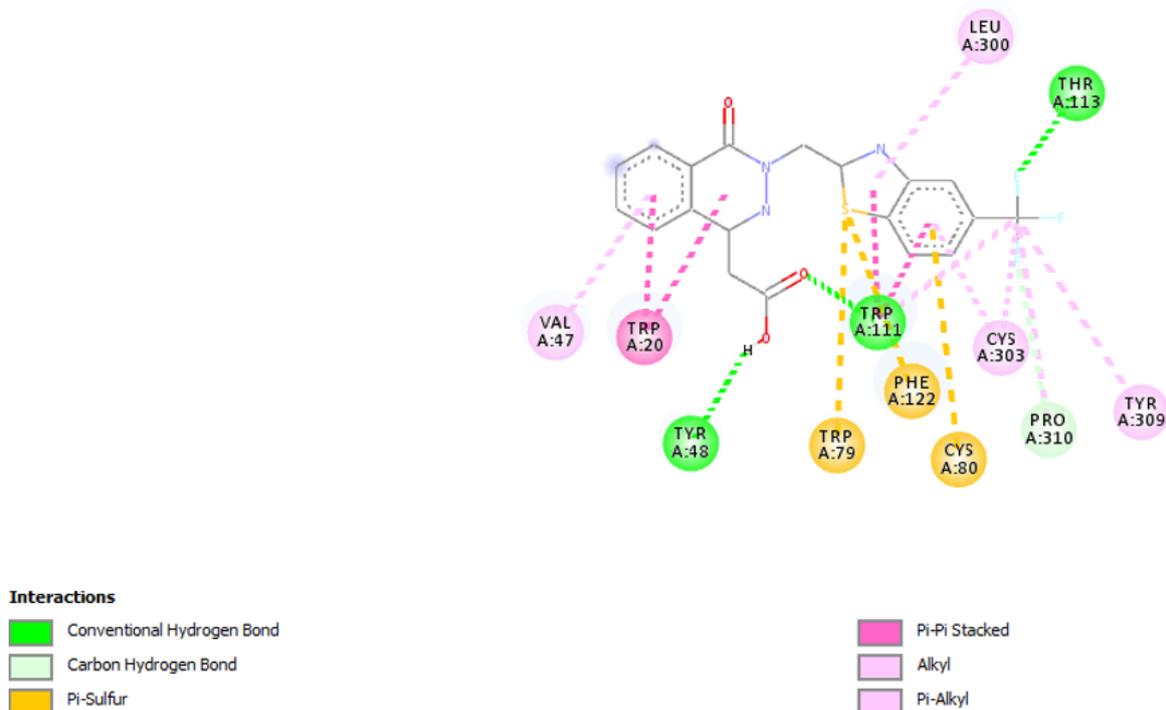
dan Asam askorbat 1,45 mM.

3.4. Ikatan Hidrogen dengan Sisi Aktif Enzim  
Senyawa Zopolrestat berikatan dengan active site melalui ikatan hidrogen (TYR 48, TRP 111) dan ikatan pi-alkil (TRP20 CYS303 PHE 122) (Gambar 2). Semua senyawa uji dapat berikatan dengan active site dan beberapa diantaranya dapat membentuk ikatan hidrogen. Terdapat 4 senyawa yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan

active site yaitu Vitexin (TYR 48), Metil kalkon (TRP 111 dan TRP 20), 3-Alpha Hydroxy Ionone (HIS 110), dan Asam askorbat (HIS A:110) sementara 6 senyawa uji lain membentuk non hydrogen bond terhadap sisi aktif.

### 3.5. Uji Lipinski's rules

Dilakukan uji *Lipinski's rules* dari 10 senyawa yang memenuhi *Lipinski's rules* (Tabel 2). Aturan Lipinski menyatakan bahwa secara umum, obat oral tidak boleh memiliki lebih

**Gambar 2.** Visualisasi residu asam amino (Zopolrestat)

dari 1 pelanggaran.<sup>12</sup>

### 3.6. Uji PreADMET

Dengan menggunakan situs web <https://preadmet.bmdrc.kr/>, maka diperoleh data profil farmakokinetik (HIA, Caco2 cell line permeability, PPB, BBB) dan toksisitas senyawa (Tabel 3).

## 4. Pembahasan

Melalui studi *in silico* terhadap enzim aldosa reduktase, dari ke-10 kode (PDB 2HV5, 2HVO, 2HVN, 2FZ9, 2FZ8, 2FZD, 2FZB, 2DUZ, 2DUX, 2DV0), dipilih 2HV5 dengan alasan, memiliki resolusi kristal yang kecil (1,59 Å) sehingga kompleks protein cukup stabil saat proses penambatan dan memiliki satu subunit monomer dan active site yang teridentifikasi.

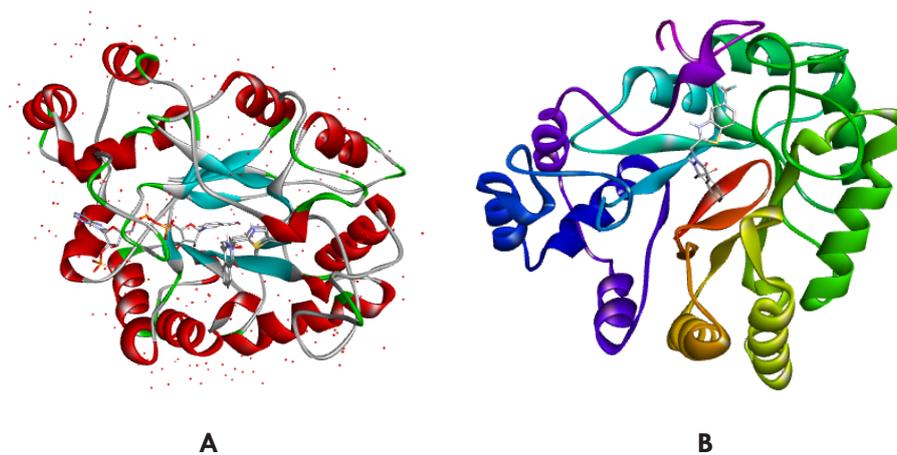
Optimasi kompleks enzim-ligan perlu dilakukan untuk menghilangkan karakter yang dapat mengganggu proses penambatan. Optimasi dilakukan dengan menghilangkan molekul air terlebih dahulu (desolvasi) (Gambar 3). Molekul air cenderung bersifat polar sehingga dapat mengganggu interaksi hidrofobik ligan-reseptor. Penambahan atom hidrogen bertujuan membantu interaksi kompleks enzim-ligan sedangkan minimize energi digunakan MMFF94 untuk menstabilkan kompleks ligan-reseptor. Validitas optimalisasi reseptor ligan dapat dilihat dari nilai

RMSD (*Root mean deviation square*) yang bertujuan untuk melihat kesamaan posisi protein hasil penambatan terhadap protein hasil kristalografi.<sup>13</sup> Apabila RMSD > 2 maka dianggap terjadi penyimpangan hasil interaksi ligan reseptor. Hal ini bisa dikarenakan kesalahan perhitungan algoritma penambatan atau preparasi ligan reseptor yang kurang benar secara prosedur sehingga interaksi ligan reseptor tidak dapat dijadikan acuan.<sup>14</sup>

Hasil validasi telah memenuhi syarat, maka reseptor hasil optimalisasi ditambatkan dengan ligan uji. Untuk melihat potensi 10 senyawa bioaktif *A. cordifolia*, maka digunakan grid box hasil validasi dan didapat parameter *Binding Energy Gibbs* ( $\Delta G$ ), Konstanta Inhibisi (KI), dan Ikatan Hidrogen. Semakin besar energi Gibbs (endoterm) maka reaksi kimia membutuhkan energi tambahan karena gerak molekul yang lambat.<sup>15</sup> Konstanta Inhibisi merupakan jumlah molar dari ligan yang dibutuhkan untuk menghasilkan penghambatan pada enzim menjadi  $\frac{1}{2}$  kecepatan maksimum enzimnya. Semakin kecil nilai KI menunjukkan kompleks yang terbentuk antara ligan dan reseptor sangat kuat. Ikatan hidrogen adalah interaksi spesifik ligan-reseptor. Ikatan hidrogen dapat terbentuk melalui donor-akseptor antara reseptor dan ligan.. Hasil percobaan menunjukkan Vitexin

**Tabel 2.** Uji Lipinski's Rules

No	Nama Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	CLogP	Ikatan Hidrogen donor	Ikatan hidrogen akseptor	Pelanggaran RO5	Drug Likeness
1	Vitexin	434,397	0,680	8	9	1	Suitable
2	Beta-sitosterol	416,734	8,105	1	1	1	Suitable
3	Apigenin	270,240	2,577	3	4	-	Suitable
4	Alpha Hydroxy Ionone	212,333	2,789	1	2	-	Suitable
5	Asam Oleonlat	457,719	4,846	1	3	-	Suitable
6	Flavonoid 2,4-dihidroksi-6-metoksi-5-formil-3-metilkalkon	330,336	2,534	2	6	-	Suitable
7	Asam Ursolat	457,719	4,765	1	3	-	Suitable
8	Stigmasterol	416,734	8,105	1	1	1	Suitable
9	8-Glucosylapigenin	450,396	0,344	1	1	-	Suitable
10	Asam Askorbat	174,108	-2,597	2	1	-	Suitable



**Gambar 3.** Visualisasi kompleks (a) sebelum optimalisasi (b) setelah optimalisasi

dan senyawa Kalkon pada tanaman Binahong dapat berikatan membentuk ikatan hidrogen dengan residu yang sama dengan *native ligand* yang sekaligus obat pembanding inhibitor aldosa reduktase yakni TYR 48 pada Vitexin dan TRP111 pada senyawa Kalkon.

Ada beberapa nilai yang diperhatikan dari hasil prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas diantaranya nilai HIA (*Human Intestinal Absorption*), nilai PPB (*Plasma Protein Binding*), nilai Caco2 *cell line permeability* dan juga nilai BBB (*Brain Blood Barrier*). Hasil prediksi dari 10 senyawa yang diuji yakni untuk nilai HIA (*Human Intestinal Absorption*), 1 senyawa dinyatakan buruk dengan nilai 21,74% yaitu senyawa 8-Glucosyl Apigenin, 1 senyawa kurang baik dengan nilai 31,37% yaitu senyawa Vitexin, 1 senyawa cukup baik dengan nilai 55,52% yaitu senyawa Asam askorbat (Vitamin C) dan 7 senyawa lainnya dengan nilai HIA yang baik. Senyawa dikatakan baik apabila nilai HIA nya lebih dari 70%. Lalu ada nilai PPB (*Plasma Protein Binding*), dengan kriteria nilai yakni melebihi 90% artinya senyawa tersebut dapat terikat kuat dengan protein plasma. Ada 5 senyawa yang memiliki nilai kurang dari 90%. Asam askorbat dengan nilai 5,06% yang berarti terikat sangat lemah dengan protein plasma, 8-Glucosyl Apigenin dengan nilai 36,62%, Flavonoid 2,4-dihidroksi-6-metoksi-5-formil-3-metilalkon dengan nilai 88,09%, *Alpha Hydroxy Ionone* dengan nilai 85,79%, dan Vitexin dengan nilai 61,32%. Selanjutnya

ada nilai Caco2 *cell line permeability* dengan kriteria nilai kurang dari 4 memiliki permeabilitas yang rendah, nilai 4-70 memiliki permeabilitas sedang, dan lebih dari 70 memiliki permeabilitas yang tinggi.<sup>16</sup> Satu senyawa memiliki nilai permeabilitas rendah yaitu senyawa 8-Glucosyl Apigenin dengan nilai 0,89 dan 9 senyawa lainnya memiliki nilai permeabilitas sedang. Nilai yang terakhir adalah nilai BBB (*Brain Blood Barrier*) dengan kriteria nilai jika lebih dari 2,0 maka artinya senyawa terabsorpsi dengan baik ke sistem saraf pusat, jika nilai 2,0-0,1 maka cukup baik, namun jika nilai kurang dari 0,1 maka senyawa terabsorpsi buruk ke sistem saraf pusat.<sup>17</sup> Satu senyawa memiliki nilai yang buruk yaitu senyawa Vitexin dengan nilai 0,038, 2 senyawa dengan nilai cukup baik yaitu Apigenin dengan nilai 0,56 dan Asam askorbat dengan nilai 0,21. Kemudian untuk 7 senyawa lainnya dinyatakan memiliki nilai yang baik.

Aturan Lipinski ini merupakan suatu aturan praktis untuk mengevaluasi keserupaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan sifat fisik yang layak dijadikan sediaan oral. Aturan Lipinski menyatakan bahwa, secara umum, obat oral tidak boleh memiliki lebih dari 1 pelanggaran.<sup>18</sup> Ligan dengan berat molekul < 500 Da lebih mudah menembus membran sel dibandingkan ligan yang berat molekulnya > 500 Da. Nilai log P berkaitan

Tabel 3. Hasil uji PreADMET

No	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksistas	
		HIA (%)	Caco-2	PPB	BBB	Mutagen	Karsinogen
1	Vitexin	31,374	5,488	61,324	0,0385	Non-mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (-)
2	Beta-sitosterol	100,000	52,373	100,00	19,888	Non-mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (-)
3	Apigenin	88,123	10,547	97,253	0,565	Mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (+)
4	Alpha Hydroxy Ionone	95,073	26,306	85,793	1,319	Mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (-)
5	Asam Oleonalat	95,996	21,887	100,000	7,879	Non-mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (+)
6	Flavonoid 2,4-dihidroksi-6-metoksi-5-formil-3-metilalkon	93,598	19,395	88,090	42,287	Mutagen	Carcino mouse (-) Carcino rat (+)
7	Asam Ursolat	95,996	21,862	100,000	8,008	Non-mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (+)
8	Stigmasterol	100,000	52,338	100,000	19,894	Non-mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (+)
9	8-Glucosylapigenin	21,737	0,892	36,621	289,605	Mutagen	Carcino mouse (+) Carcino rat (-)
10	Asam Askorbat	55,518	7,495	5,0591	0,209	Mutagen	Carcino mouse (-) Carcino rat (-)

dengan polaritas ligan dalam pelarut lemak, minyak maupun pelarut non polar. Ligan dengan nilai  $\log P > 5$  akan berinteraksi lebih mudah menembus lapisan lipid *bilayer* pada membran sel dan terdistribusi luas di dalam tubuh. Hal ini menyebabkan sensitivitas ikatan ligan terhadap molekul target berkurang dan toksistas ligan meningkat. Semakin kecil nilai  $\log P$  maka ligan cenderung larut dalam air. Nilai  $\log P$  ligan tidak boleh negatif karena tidak dapat melewati membran lipid *bilayer*.<sup>19</sup> Jumlah ikatan hidrogen pada donor dan akseptor berkorelasi dengan aktivitas biologi suatu ligan/obat.<sup>20</sup> Dari hasil pengujian, terdapat nilai *rule of five* beberapa senyawa yang melanggar, senyawa tersebut yaitu Beta-sitosterol dan Stigmasterol dengan nilai  $\log P$  lebih dari 5 yaitu 8,105; dan juga Vitexin dengan ikatan hidrogen donor sebanyak 8.

## 5. Simpulan

Senyawa pada tanaman *Anredera cordifolia* yakni Beta-sitosterol (-12,75 kkal/mol) berpotensi sebagai kandidat obat inhibitor aldosa reduktase dengan energi

Gibbs paling rendah diantara senyawa uji lainnya termasuk Zopolrestat (-10,7 kkal/mol). Hal ini menandakan bahwa ligan uji memiliki kestabilan lebih baik dari ligan pembanding. Beta-sitosterol memiliki konstanta inhibisi lebih rendah dari Zopolrestat sehingga ikatan dengan reseptornya akan lebih baik dibanding ligan pembanding. Beta-sitosterol perlu dilakukan uji lebih lanjut untuk memastikan aktivitasnya sebagai kandidat obat potensial melalui *molecular dynamic*, QSAR, uji *in vitro* dan *in vivo*.

## Daftar Pustaka

1. Marasabessy, N. B., S.J. Nasela, dan L.S Abidin. Pencegahan Penyakit Diabetes Melitus (DM) Tipe 2. Jakarta: Penerbit NEM; 2020.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes melitus. Diabetes Care. 2013; 36 (Supplement 1): S67-S74.
3. IDF. One adult in ten will have diabetes by 2030. 5th edition Diabetes Atlas, 2019.
4. Fatimah, R.N. Diabetes melitus Tipe 2.

- Majority. 2015; 4(5): 93–101.
5. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and Macrovascular Complications In Diabetes melitus: Distinct or Continuum. *Indian J Endocr Metab.* 2016; 20(4).
  6. Nasution, H.M. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) steenis) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit. *Prosiding Seminar Hasil Penelitian.* Medan: UMN; 2019.
  7. Selawa W, Runtuwene MRJ, Citraningtyas G. Kandungan Flavonoid dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) steenis.). *Pharmacon J Ilm Farm-UNSRAT.* 2013; 2(1):18-23.
  8. Suhadi, A., Rizarullah, dan Feriyani. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reduktase. *Jurnal Penelitian Kesehatan.* 2019; 6(2): 55-65.
  9. Ramalingam, S., Packirisamy, M., Karupiah, M., Vasu, G., Gopalakrishnan, R., Gothandam, K., Thirupathi, M. Effect of  $\beta$ -sitosterol on glucose homeostasis by sensitization of insulin resistance via enhanced protein expression of PPRX and glucose transporter 4 in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Cytotechnology.* 2020; 72(3): 357-366.
  10. Muchtaridi; Muhammad Y; Sandra M. *Penambatan molekul: (molecular docking).* Yogyakarta: Deepublish, 2017.
  11. Muttaqin, F. Z., Pratama, M. F., Kurniawan, F. 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. Puratchikody, A., Sriram, D., Umamaheswari, A., & Irfan, N. 3-D structural interactions and quantitative structural toxicity studies of tyrosine derivatives intended for safe potent inflammation treatment. *Chemistry Central Journal.* 2016; 10(1): 1–19.
  13. Saputri, K.E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D. Santoso, B. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldose Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta.* 2016; 4(1):16-20.
  14. Rachmania, R.A., Supandi, Cristina, F.A.D. Analisis Penambatan Molekul Senyawa Flavonoid Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff. Boerl.) pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase sebagai Antidiabetes. *Pharmacy.* 2016; 13(2): 239-251.
  15. Sastry, G.M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., Sherman, W. Protein and Ligand Preparation: Parameters, Protocols, and Influence on Virtual Screening Enrichments. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2013; 27(3):221–234.
  16. Yamashita, S., Furubayashi, T., Kataoka, M., Sakane, T., Sezaki, H., & Tokuda, H. mOptimized conditions for prediction of intestinal drug permeability using Caco-2 cells. *European journal of pharmaceutical sciences.* 2000; 10(3): 195-204.
  17. Garg, P. & Verma, J. *In Silico* Prediction of Blood Brain Barrier Permeability: An Artificial Neural Network Model. *J. Chem. Inf. Model.* 2006; 46(1): 289-297.
  18. Pollastri, M. P. Overview on the Rule of Five. *Current protocols in pharmacology.* 2010; 49(1): 9-12.
  19. O'Donovan, D. H., De Fusco, C., Kuhnke, L., & Reichel, A. Trends in Molecular Properties, Bioavailability, and Permeability across the Bayer Compound Collection: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2023; 66(4): 2347-2360.
  20. Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article.* 2020; 3(1): 171-177.