

# Studi *In-silico* Menghambat Enzim $\alpha$ -glukosidase pada Fitokimia yang Terkandung pada *Momordica charantia* Linn. (Pare) sebagai Terapi Diabetes

Marisca Evalina Gedokesumo<sup>1</sup>, Galih Satrio Putra<sup>2\*</sup>, Farida Anwari<sup>3</sup>, Widianat Widianat<sup>4</sup>, Mauren Elysia<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Biological Pharmacy, Faculty of Pharmacy University of Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

<sup>3</sup> Medical Laboratory Science, University of Anwar Medika, Sidoarjo, Indonesia

<sup>4</sup> Yayasan Menoreh Indonesia, Surabaya Indonesia

\*alamat email korespondensi : galih\_satrio\_putra@yahoo.co.id

## Abstract

*Momordica charantia* Linn. (Pare) is a medicinal plant that is often used by Indonesian people to reduce hyperglycemia levels in patient with diabetes mellitus. Empirically Phytochemicals contained in *Momordica charantia* Linn. The bitter taste is believed to counteract the sweet effects of sugar (hyperglycemia). Therefore, this research aims to identify the compounds contained in *Momordica charantia* Linn. (Pare) such as cucurbitene, lanostene, momordicin derivatives, momordicoside derivatives, goyaglycoside derivatives to inhibit the  $\alpha$ -glukosidase through in-silico performed Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 software which was compared with its native ligand and acarbose, The molecular docking results showed that the glycosides contained in *Momordica charantia* Linn had the potential to inhibit the  $\alpha$ -glukosidase enzyme. One of them is momordicoside B (-192.74 Kcal/mol) which has a lower moldock score than its native ligands (-75.00 Kcal/mol) and acarbose (-151.73 Kcal/mol).

Keywords: *Momordica charantia* Linn. (Pare); in-silico; Molecular Docking; acarbose;  $\alpha$ -glukosidase

## Abstrak

*Momordica charantia* Linn. (Pare) adalah salah satu tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes militus. Secara empiris Fitokimia yang terkandung pada *Momordica charantia* Linn. yang berasa pahit dipercaya dapat melawan efek manis dari gula. Oleh karena itu Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi mekanisme penghambatan enzim alfa glukosidase pada senyawa yang terkandung dari *Momordica charantia* Linn. (Pare) yaitu cucurbitene, lanostene, momordicin derivatives, momordicoside derivatives, goyaglycoside derivatives dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase secara in-silico menggunakan Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 yang dibandingkan dengan native ligandnya dan acarbose. Hasil in-silico menunjukkan bahwa glikosida yang

terdapat pada *Momordica charantia* Linn memiliki potensi menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Salah satunya adalahnya *Momordicoside B* (-192.74 Kcal/mol) yang memiliki moldock score yang lebih rendah dibandingkan native ligannya (-75.00 Kcal/mol) dan acarbose (-151.73 Kcal/mol).

Kata Kunci: *Momordica charantia* Linn. (Pare); *in-silico*; Molecular Docking; acarbose;  $\alpha$ -glukosidase

## I. Pendahuluan

Menurut World Health Organization (WHO), diabetes melitus merupakan penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein [1,2]. Diabetes Melitus merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian tertinggi di dunia [3] Pada tahun 2015 sebanyak 415 juta orang dewasa dengan diabetes, terjadi kenaikan 4 kali lipat dari 108 juta di tahun 1980an. Pada tahun 2040 diperkirakan jumlahnya akan menjadi 642 juta. Hampir 80% orang diabetes terdapat di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Salah satunya adalah negara Indonesia. Di Indonesia penderita diabetes mellitus menempati peringkat ke tujuh di dunia bersama dengan Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko dengan jumlah estimasi orang dengan diabetes melitus 10 juta [4]

Penggunaan pare dengan nama latin *Momordica charantia* Linn. sebagai makan ataupun minuman dipercaya oleh masyarakat Indonesia dapat menurunkan kadar gula darah

dalam tubuh [5-7]. Terdapat suatu keyakinan secara turun-temurun bahwa penyakit kencing manis dapat dilawan diobati dengan sesuatu yang pahit yang sering disebut sebagai “jamu pahitan” [5]. *Momordica charantia* Linn. adalah salah satu dari jamu pahitan tersebut yang terbukti secara turun-temurun memiliki efek antidiabetes dan aman untuk digunakan [8]. Rasa pahit dari *Momordica charantia* Linn didapati adanya senyawa terpenoid yang terikat oleh gula yang dikenal sebagai glikosida [9]. Glikosida yang terkandung dalam pare diantaranya momordicin derivatives, momordicoside derivatives, goyaglycoside derivatives yang telah teridentifikasi struktur kimianya dengan baik [9] Beberapa penelitian menyebutkan glikosida yang terkandung dalam pare dapat menghambat enzim pemecah polysakarida menjadi monosakarida yaitu enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase [10]

Jika melihat secara struktur kimia (gambar 1) momordicin derivatives, momordicoside derivatives, goyaglycoside derivatives memiliki kesamaan struktur kimia dengan acarbose yang menghambat enzim  $\alpha$ -

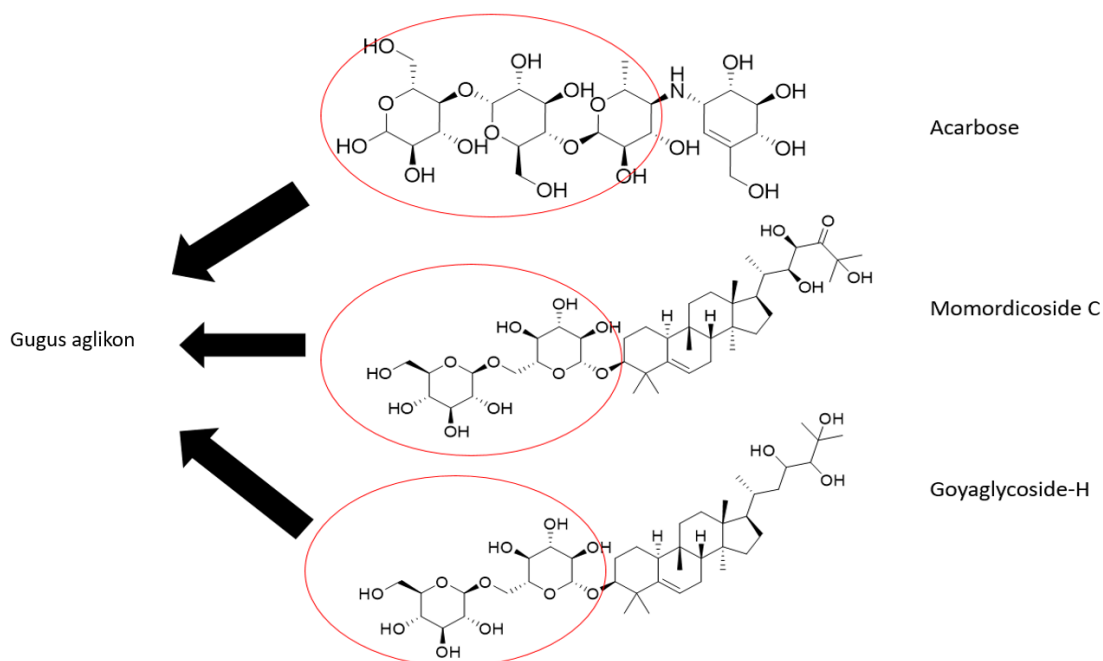
glikosidase sehingga muncul dugaan bawah fitokimia yang terkandung didalam pare juga menghambat enzim  $\alpha$ -glikosidase. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk studi secara *in-silico* dari kandungan fitokimia dari pare dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glikosidase yang dibandingkan dengan acarbose.

## II. Metode Penelitian

### Molecular Docking Study

Alat yang digunakan yaitu laptop AMD A6 Vision dengan spesifikasi CPU @ 1.4 GHz, 4 GB of RAM, dan software Chembiodraw version 11, Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. Software Molegro Virtual Docker salah satu program berbayar

yang digunakan untuk *molecular docking study* dengan hasil kecocokan yang akurat mencapai diatas 90 % [11].  $\alpha$ -Glucosidase di unduh dari protein data bank (<http://www.rcsb.org/-pdb>) dengan PDB ID : 3A4A [10;12]. *Phytochemistry* dari *Momordica charantia* Linn. (Pare) yaitu *cucurbitene*, *lanostene*, *momordicin derivatives*, *momordicoside derivatives*, *goyaglycoside derivatives* yang telah teridentifikasi dan terdokumentasi dengan baik pada [www.pubchem.com](http://www.pubchem.com) dan beberapa jurnal publikasi ilmiah [9]

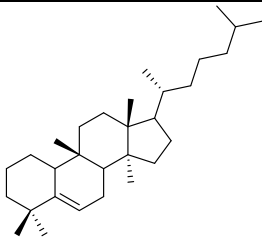
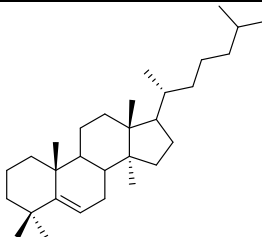
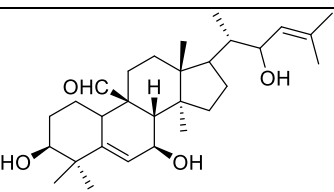
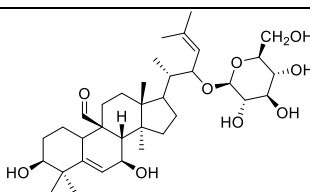
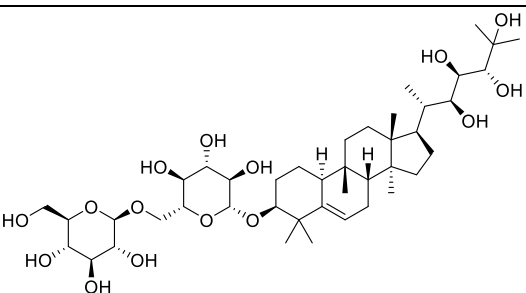
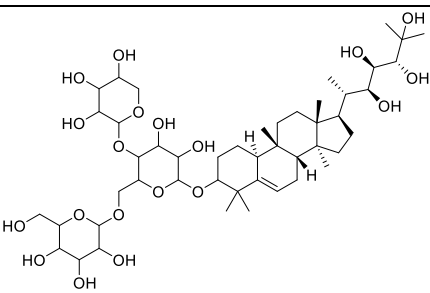


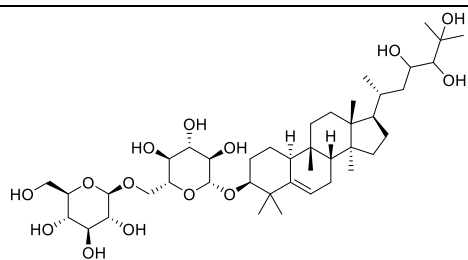
**Gambar 1.** Kemiripan struktur acarbose dengan beberapa glikosida yang terkandung pada *Momordica charantia* Linn

Preparasi ligan cucurbitene, lanostene, momordicin derivatives, momordicoside derivatives, goyaglycoside derivatives dilakukan dengan cara menggambar 2 Dimensi ligan pada software Chembiodraw version 11. Ligand 2 Dimensi dilakukan *covert* menjadi ligan 3 Dimensi pada

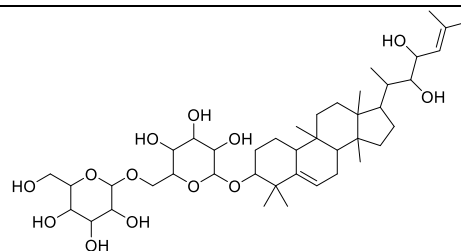
software Chembio3D version 11. Ligan 3 Dimensi dilakukan perhitungan energi minimal yang paling stabil dengan cara perhitungan MMFF94 dan ligan disimpan dengan tipe file PDB. File [13].

**Tabel 1.** Fitokimia pada *Momordica charantia* Linn.yang ditambatkan pada enzim  $\alpha$ -glukosidase

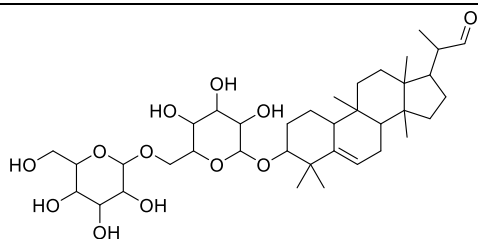
	
<p>Cucurbitene</p>	<p>Lanostene</p>
	
<p>Momordicin I</p>	<p>Momordicin II</p>
	
<p>Momordicoside A</p>	<p>Momordicoside B</p>



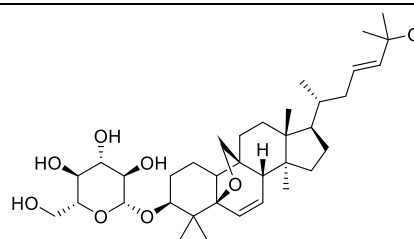
Momordicoside C



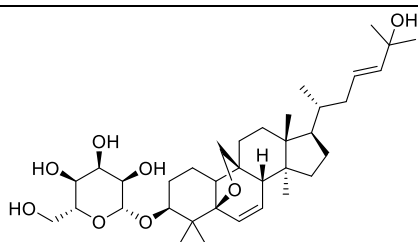
Momordicoside D



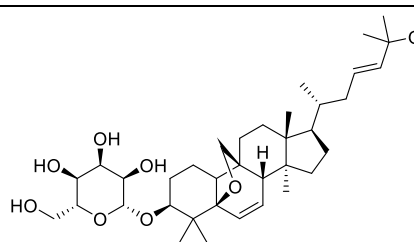
Momordicoside E



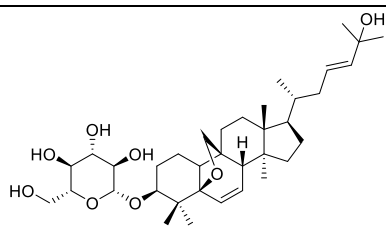
Momordicoside F1



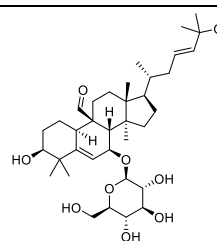
Momordicoside F2



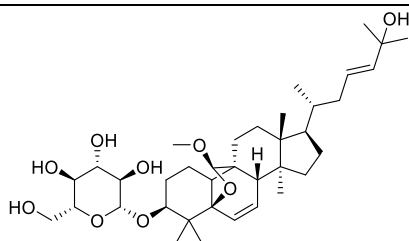
Momordicoside G



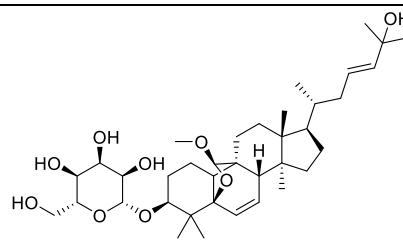
Momordicoside I



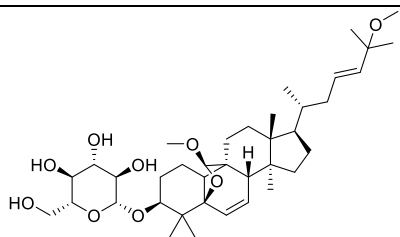
Momordicoside K



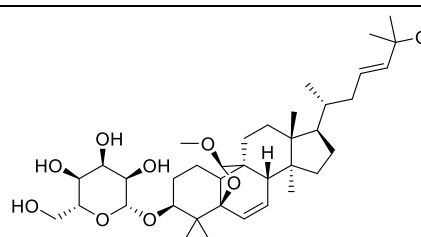
Goyaglycoside-a



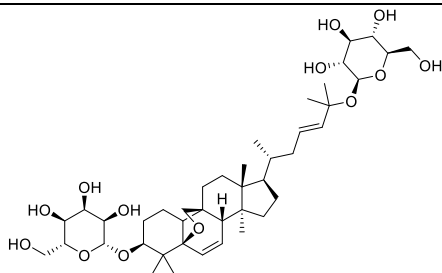
Goyaglycoside-b



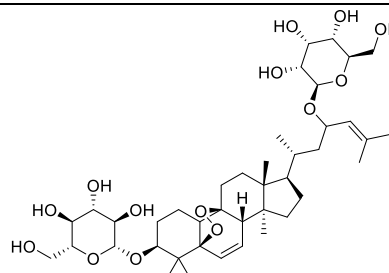
Goyaglycoside-c



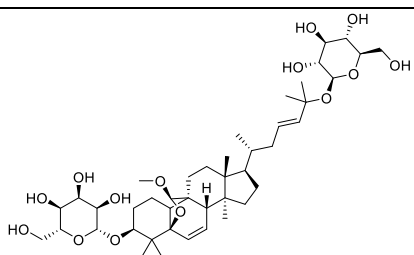
Goyaglycoside-d



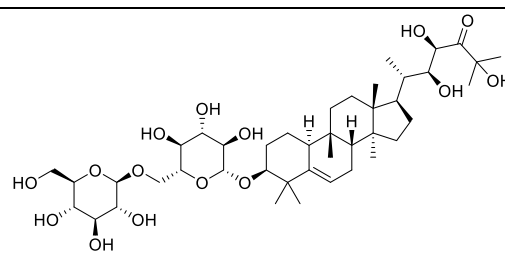
Goyaglycoside-e



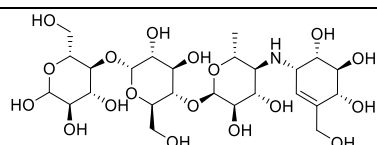
Goyaglycoside-f



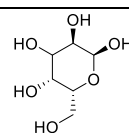
Goyaglycoside-g



Goyaglycoside-h



acarbose



Glucose (GLC\_601)

Reseptor didapatkan dari Protein Data Bank (PDB) yang dipreparasi kembali dengan software Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5.  $\alpha$ -glucosidase dan ligan pembandingnya yaitu glucose dilakukan proses re-docking untuk memvalidasi software Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. agar

dapat digunakan untuk mendocking senyawa Phytochemistry dari *Momordica charantia* Linn. (Pare).

Redocking bertujuan untuk memvalidasi PDB file yang diunduh dan software yang digunakan untuk metode docking senyawa yang diteliti phytochemical dari *Momordica*

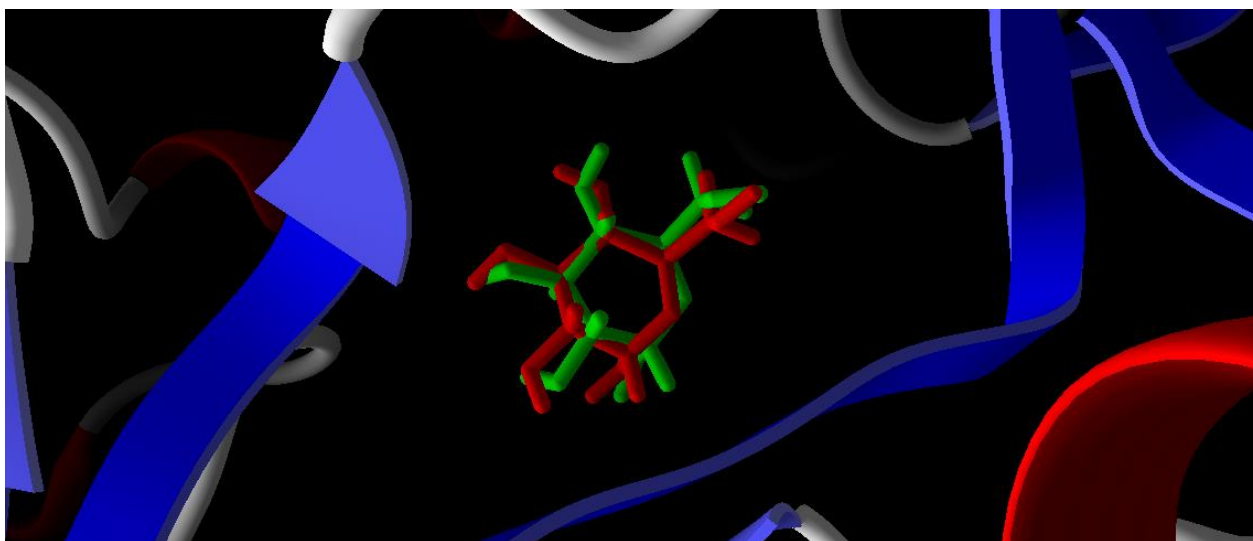
*charantia* Linn. (Pare) dapat diperoleh hasil yang valid dan benar. Parameter penerimaan redocking adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)  $< 2,0 \text{ \AA}$ . Nilai RMSD menunjukkan kesesuaian koordinat ligan dari hasil kristalografi dibandingkan dengan koordinat ligan yang di redocking glucose pada  $\alpha$ -Glucosidase sebesar  $0.53 \text{ \AA}$  yang sesuai dengan kriteria proses docking (Gambar 2).

Hasil docking yang diperoleh adalah *moldock score* yang diinterpretasikan sebagai prediksi **Docking terhadap Enzim  $\alpha$ -Glucosidase**  
Docking senyawa *Phytochemicals* dari *Momordica charantia* Linn. (Pare) dengan

interaksi ikatan antara obat dan reseptor. *moldock score* yang semakin kecil menunjukkan besarnya tingkat keserasian antara ligan dan reseptor untuk berinteraksi. Hasil *docking* juga dapat divisualisasi dan diinterpretasikan untuk memberikan gambaran interaksi ikatan ligan dengan reseptor yang meliputi interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektronik.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

menggunakan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 diperoleh data yang disajikan pada Tabel 2.



**Gambar 2.** Visualisasi *redocking process* Glukosa pada  $\alpha$ -Glucosidase dengan RMSD =  $0.53 \text{ \AA}$

**Tabel 2.** Hasil Moldock score fitokimia yang terkandung dalam *Momordica charantia* Linn.

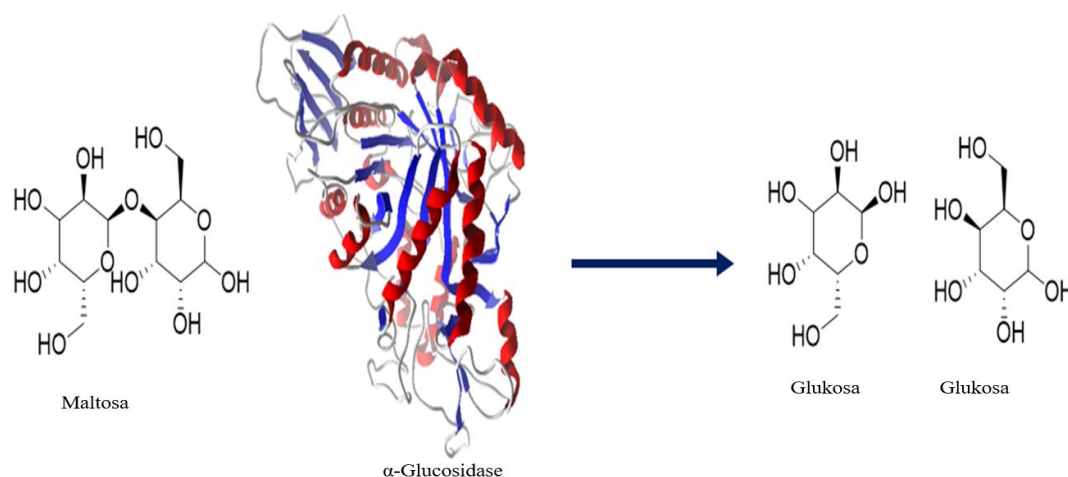
(Pare)

No	<i>Phytochemicals</i>	<i>Moldock score</i> (Kcal/mol)
1	Cucurbitene	124.71
2	Lanostene	148.41
3	Momordicin I	141.18
4	Momordicin II	-169.57
5	Momordicoside A	-110.38
<b>6</b>	<b>Momordicoside B</b>	<b>-192.74</b>
7	Momordicoside C	-139.48
8	Momordicoside D	-142.35
9	Momordicoside E	-167.12
10	Momordicoside F1	-139.68
11	Momordicoside F2	-146.33
12	Momordicoside G	-144.42
13	Momordicoside I	-169.49
14	Momordicoside K	-133.82
15	Goyaglycoside-A	-166.24
16	Goyaglycoside-B	-158.54
17	Goyaglycoside-C	-156.29
18	Goyaglycoside-D	-144.04
19	Goyaglycoside-E	-114.37
20	Goyaglycoside-F	-148.14
21	Goyaglycoside-G	-136.66
22	Goyaglycoside-H	-100.21
23	GLC_601	-75.00
24	Acarbose	-151.73
25	Maltosa	-96.17

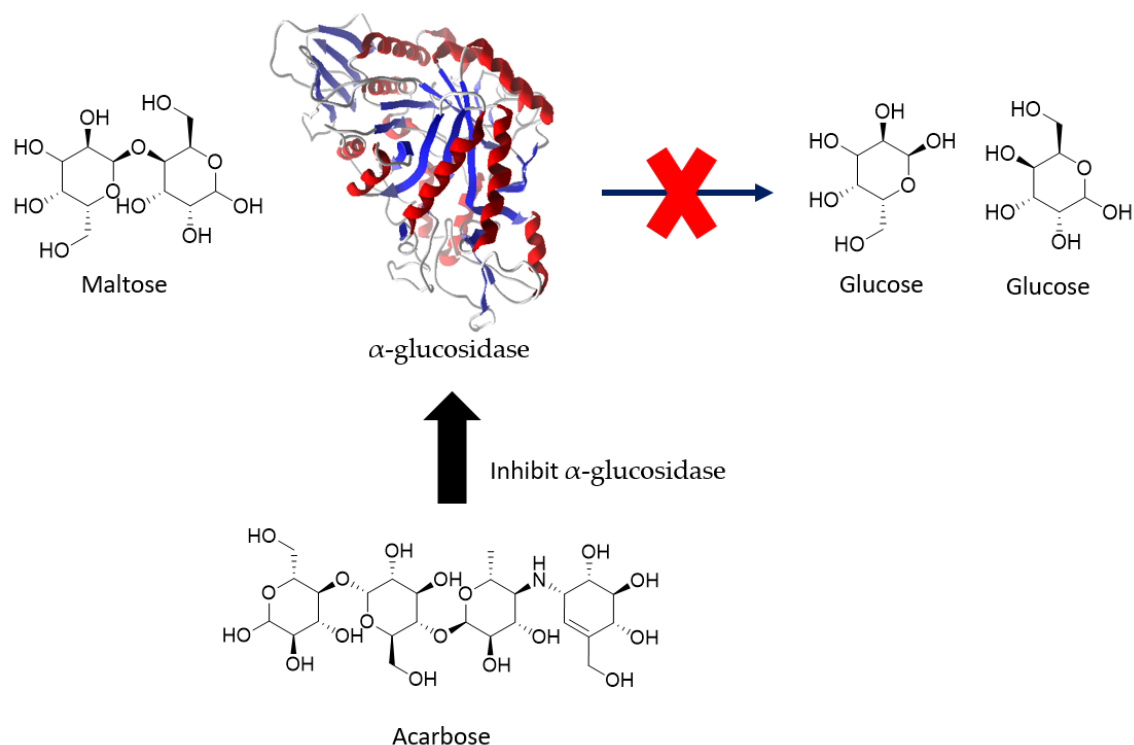


Senyawa yang memiliki nilai docking yang paling rendah yaitu momordicoside B (-192.74 Kcal/mol) yang artinya senyawa momordicin II diprediksikan memiliki aktivitas menghambat enzim  $\alpha$ -Glucosidase yang berperan untuk memecah disakarida (Maltosa, Isomaltosa, Fruktosa) menjadi monosakarida (glukosa) yang dapat meningkatkan kadar gula darah dalam peredaran darah yang ditunjukkan pada gambar 3[15].

enzim  $\alpha$ -Glucosidase adalah salah satu enzim yang dihasilkan di dalam usus manusia yang akan terangsang oleh adanya makanan yang masuk dalam saluran cerna. Obat yang digunakan untuk menghambat  $\alpha$ -Glucosidase yaitu acarbose [1,2,14]. Acarbose dapat menurunkan kadar gula darah postprandial (setelah makan) dengan menghambat  $\alpha$ -Glucosidase sehingga tidak dapat mengubah  $\alpha$ -Glucosidase menjadi monosakarida seperti yang disajikan pada Gambar 4.



**Gambar 3.** Mekanisme  $\alpha$ -Glucosidase Memecah Disakarida

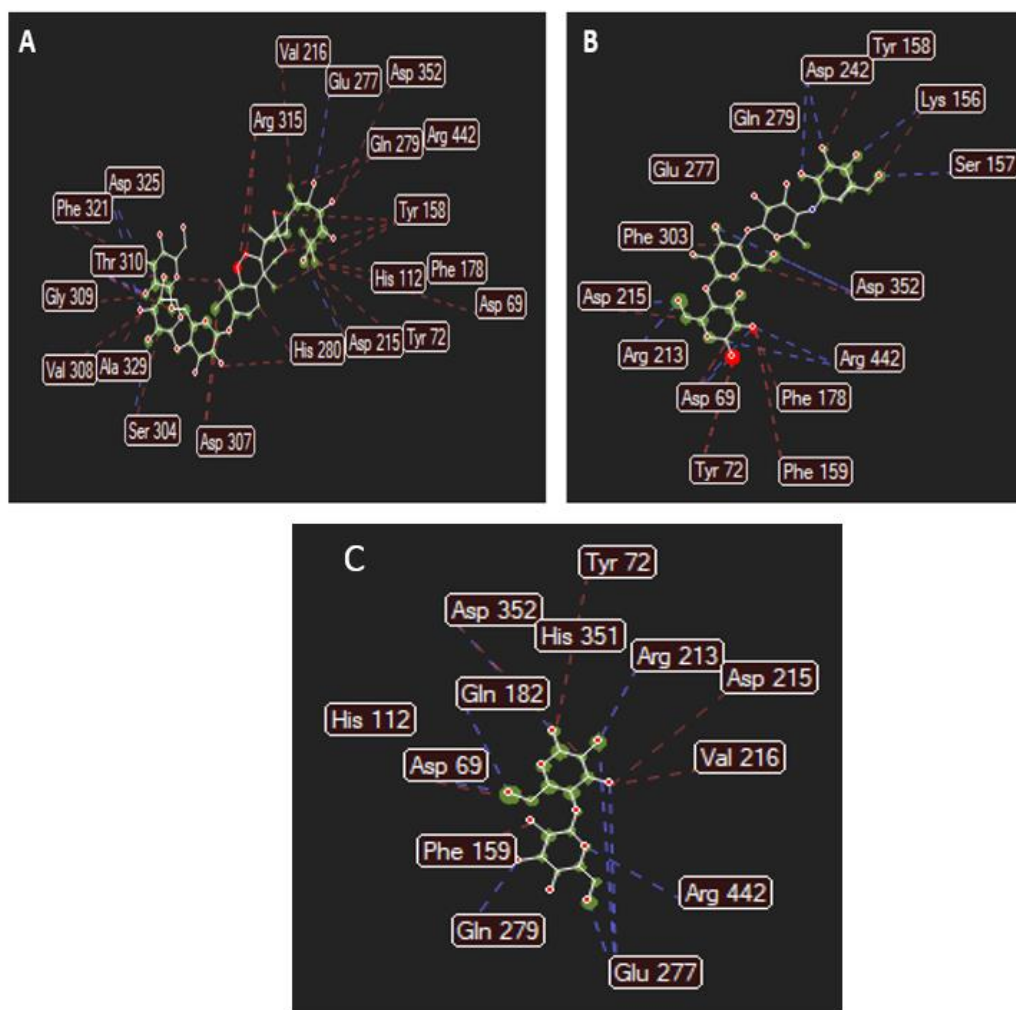


**Gambar 4.** Mekanisme Acarbose Menurunkan Gula Darah

Kandungan fitokimia pada *Momordica charantia* Linn. (Pare) sangat banyak mengandung glukosida yang diprediksikan menghambat  $\alpha$ -Glucosidase yang dipresiksikan memiliki mekanisme sama dengan acarbose [10,12]. Senyawa golongan glikosida seperti momordicin II, turunan momordicoside, dan turunan goyaglycoside memiliki moldock score yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa non glukosida seperti Cucurbitene dan Lanostene yang diasumsikan bahwa senyawa glukosida yang terkandung pada *Momordica charantia* Linn. (Pare) memiliki aktivitas antidiabetes dengan

menghambat enzim  $\alpha$ -Glucosidase disaluran cerna.

Dari semua glikosida yang terdapat pada *Momordica charantia* Linn. (Pare), turunan Momordicin, turunan Momordicoside, dan turunan goyaglycoside, senyawa momordicoside B diprediksikan yang paling kuat dalam menghambat  $\alpha$ -Glucosidase di saluran cerna karena moldock scorenya lebih rendah dibandingkan native ligannya dan acarbose. Interaksi Ikatan hydrogen (garis biru) dan interaksi sterik (garis merah) senyawa momordicoside B dan acarbose pada  $\alpha$ -Glucosidase dapat dilihat pada Gambar 5 dan Tabel 3.



**Gambar 5.** interaksi sterik (garis merah) dan ikatan hydrogen (garis biru) A. Momordicoside B. Acarbose dan C. Maltosa pada  $\alpha$ -Glucosidase

Interaksi ikatan hidrogen yang terjadi pada maltosa dengan enzim  $\alpha$ -Glucosidase pada asam amino Asp 69; Gln 182; Arg 213; Glu 277; Gln 279; Asp 352; Arg 442. Beberapa interaksi ikatan hydrogen tersebut juga ditemui Acarbose pada asam amino Asp 69; Arg 213; Asp 352; Arg 442. Beberapa interaksi ikatan hydrogen tersebut juga ditemui Momordicoside B pada asam amino Glu 277 dan 4 asam amino baru yang tidak

ditemui pada maltosa yaitu Asp 215; Ser 304; Thr 310; Asp 325. Interaksi sterik senyawa Momordicoside B sangat kompleks dibandingkan Acarbose dan Maltosa yaitu pada asam amino 16 amino. Hal ini menyebabkan energi ikatan senyawa Momordicoside B lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya dan senyawa Acarbose dan Maltosa.

**Tabel 3.** Data Interaksi asam amino senyawa Momordicoside B; Acarbose dan Maltosa pada enzim pada  $\alpha$ -Glucosidase

Senyawa	Hydrogen bond	Steric interaction
Momordicoside B.	Asp 215	Asp 69
	Glu 277	Tyr 72
	Ser 304	His 112
	Thr 310	Tyr 158
	Asp 325	Phe 178
		Asp 215
		Val 216
		Gln 279
		His 280
		Asp 307
		Val 308
		Gly 309
		Arg 315
		Phe 321
	Asp 352	
	Arg 442	
Acarbose	Asp 69	Asp 69
	Arg 213	Tyr 72
	Asp 215	Tyr 158
	Asp 242	Lys 156
	Asp 352	Phe 159
	Arg 442	Phe 178
		Asp 215
		Glu 277
		Gln 279
		Phe 303
Maltosa	Asp 69	Asp 69
	Gln 182	Tyr 72
	Arg 213	His 112
	Glu 277	Asp 215
	Gln 279	Val 216
	Asp 352	
	Arg 442	

## KESIMPULAN

Momordicoside B adalah glikosida yang terkandung dalam *Momordica charantia* Linn. (Pare) yang dipresiksikan sangat kuat menghambat  $\alpha$ -Glucosidase lebih baik dari pada Acarbose sebagai antidiabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Finkel, R., Clark, M.A., Cubeddu, L.X. 2009. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc.
- [2] A. J. Trevor., B. G. Katzung., M. Kruidering-Hall. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review 11th ed. 2015. The McGraw-Hill Companies: New York. ISBN: 978-0-07-182639-6
- [3] Pietrangelo, Ana. 2019. The Top 10 Deadliest Diseases. Healthline. <https://www.healthline.com/health/top-10-deadliest-diseases>
- [4] Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wp-content/uploads/2019/03/Laporan-Riskesdas-2018-Nasional.pdf>
- [5]. Joseph, Baby & Jini, D. 2013. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 3(2): 93-102. doi:10.1016/S2222-1808(13)60052-3
- [6]. Ruswanto, Ruswanto ., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., Nurmalik, D. 2018. In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. Pharmacia. 8(2): 177-194. DOI: 10.12928/pharmacia.v8i2.8993
- [7]. Chanda, Ranabir., Samadder, A., Banerjee, J. 2019. Anti-diabetic Activity of *Momordica Charantia* or Bitter Melon: A Review. Acta Scientific Pharmaceutical Sciences 3(50): 24-30
- [8]. Abas, Razif., Othman, F., Thent, Z.C. 2014. Protective Effect of *Momordica charantia* Fruit Extract on Hyperglycaemia-Induced Cardiac Fibrosis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Article ID 429060, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/429060>
- [9]. Ahamad, Javed., Amin, S., Mir, S.R. 2017. *Momordica charantia* Linn. (Cucurbitaceae): Review on

- Phytochemistry and Pharmacology. Res. J. Phytochem. 11:53-65. DOI: 10.3923/rjphyto.2017.53.65
- [10]. Shivanagoudra, Siddanagouda R., Perera, W.H., Perez, J. L., Athrey, G., Yuxiang Sun, Jayaprakasha, G.K., Patil, B.S. 2019. Cucurbitane-type compounds from *Momordica charantia*: Isolation, *in-vitro* antidiabetic, anti-inflammatory activities and in silico modeling approaches. Bioorganic Chemistry 87: 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.040>
- [11] R.Thomsen & M. H. Christensen. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. J. Med. Chem. 2006, 49, 3315-3321
- [12]. Yamamoto, K., Miyake, H., Kusunoki, M., & Osaki, S. 2010. Crystal structures of isomaltase from *Saccharomyces cerevisiae* and in complex with its competitive inhibitor maltose. FEBS Journal, 277(20), 4205–4214. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07810.x
- [13] Thomas HA. 1996. Merck Molecular Force Field. I Basis, form, scope, parametrization, and performance of MMFF94. J. Com. Chem. 17(5-6): 490-519
- [14]. Dipiro, J. T., Schwinghammer, T.L. Wells, B.G, Dipiro, C.V, 2009. Pharmacotherapy Handbook 7th Edition. USA: The McGraw-Hills Companies.
- [15]. R. K. Murray., D. K. Granner., P. A. Mayes., V.W. Rodwell. 2003. Harper's Illustrated Biochemistry, Twenty-Sixth Edition. McGraw-Hill Companies: New York. ISBN 0-07-138901-6. pp.100-110