

## STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA TURUNAN KAROTENOID SEBAGAI INHIBITOR ALFA GLUKOSIDASE UNTUK KANDIDAT OBAT ANTIDIABETES

Riong Seulina Panjaitani <sup>1</sup>, Amar Sulthan Fauzi <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemnt of Pharmacy, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta Utara, 14350, Indonesia

<sup>2</sup>Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta, Indonesia, 14350

### SUBMISSION TRACK

Submitted : 15 Agustus 2024  
Accepted : 20 Agustus 2024  
Published : 21 Agustus 2024

### KEYWORDS

Carotenoids, Alpha-Glucosidase, Molecular docking

### CORRESPONDENCE

Phone: xxxxxxxxxxxx

E-mail: [riongpanjaitan@yahoo.com](mailto:riongpanjaitan@yahoo.com)<sup>1</sup> [amarfatan72@gmail.com](mailto:amarfatan72@gmail.com)<sup>2</sup>

### A B S T R A C T

Derivatives of carotenoid groups (Astaxanthin, Neoxanthin, Zeaxanthin, Lutein, and Beta-carotene) can inhibit the function of alpha-glucosidase enzyme. Molecular interactions between compounds or ligands and receptors or enzymes can be simulated in silico using molecular docking techniques. Molecular docking simulations are useful for predicting ligand binding free energy values and analyzing ligand-receptor interactions. Docking data is visualized using Molergo docking, PyMol 2.3, and Discovery Studio version 21.1.1. Interaction analysis is performed using Discovery Studio version 21.1.1. and Molergo Docking. Based on the docking results, all five compounds showed interactions with the alpha-glucosidase protein in the same interaction region as acarbose. Some formed residues include TYR360 in zeaxanthin and neoxanthin. Residue RG608 was found in the active site of astaxanthin and lutein. Residue LEU355 was also identified in the active site of neoxanthin with the alpha-glucosidase protein. Residue HIS717 was identified in the active site of beta-carotene, lutein, and neoxanthin. Residue HIS584 was detected in the active site residue of beta-carotene, astaxanthin, and lutein. The active site GLU196 was identified in zeaxanthin and residue PRO595 was also present in beta-carotene. The presence of the same active site residues as acarbose, the control for alpha-glucosidase, indicates that all five target compounds have the potential to act as alpha-glucosidase inhibitors and have the same mechanism as acarbose. Derivatives of carotenoid groups can function as alpha-glucosidase inhibitors in silico.

2024 All right reserved

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi insulin yang cukup atau karena adanya resistensi terhadap insulin [1]. Penyakit ini ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah yang abnormal, terutama setelah makan. DM tipe 2 adalah bentuk paling umum dari penyakit ini dan sering kali ditandai dengan hiperglikemia pasca makan, di mana kadar glukosa darah dapat melebihi 200 mg/dL, sementara pada individu sehat umumnya di bawah 140 mg/dL [2]. Pengendalian hiperglikemia pasca makan telah menjadi strategi utama dalam pengelolaan DM tipe 2, dengan fokus pada penghambatan enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat, seperti a-glukosidase [2].

Penghambat a-glukosidase bekerja dengan menghambat proses penguraian karbohidrat kompleks menjadi glukosa di usus halus, sehingga mengurangi penyerapan glukosa ke dalam aliran darah dan menekan hiperglikemia pasca makan [3]. Acarbose, miglitol, dan voglibose merupakan inhibitor a-glukosidase sintesis yang telah banyak digunakan dalam terapi DM tipe 2. Namun, efek samping yang sering terjadi serta biaya yang tinggi dari obat-obatan ini mendorong pencarian inhibitor a-glukosidase alami yang lebih aman dan efektif [4]

Penelitian terkini menunjukkan bahwa senyawa turunan karotenoid,

terutama astaxanthin, memiliki potensi sebagai agen antidiabetes yang ideal [5]. Astaxanthin, yang merupakan pigmen karotenoid dengan aktivitas antioksidan yang kuat, telah terbukti dapat membantu regenerasi jaringan pankreas yang rusak akibat radikal bebas, sekaligus berperan sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase. Selain itu, senyawa ini dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan sangat bermanfaat bagi penderita DM [6]

Meskipun potensi senyawa turunan karotenoid sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase sangat menjanjikan, pengembangan lebih lanjut masih diperlukan. Pendekatan holistik melalui simulasi molecular docking menjadi penting untuk memprediksi dan menganalisis interaksi antara senyawa karotenoid dan enzim  $\alpha$ -glukosidase. Selain itu, analisis ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dan sifat toksisitasnya perlu dilakukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas senyawa ini sebagai obat antidiabetes [7]

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa turunan karotenoid (Astaxantin, Neoxantin, Zeaxantin, Lutein, dan P-Karoten) sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dengan menggunakan pendekatan simulasi molecular docking dan analisis ADME-toksitas. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi penting dalam pengembangan terapi antidiabetes yang lebih aman, efektif, dan terjangkau.

## METODE

### Alat

Alat-alat yang digunakan yaitu perangkat keras komputer dengan spesifikasi prosesor AMD A9-9425 RADEON R5, 5 COMPUTE CORES 2C+3G 3.10 GHz dilengkapi dengan 4 GB RAM dan sistem operasi Windows 10 64 bit. Simulasi penambatan molekuler menggunakan perangkat lunak Molergo Docking, Discovery Studio untuk visualisasi interaksi antara ligan dengan reseptor

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu struktur 3D enzim  $\alpha$  glikosidase yang diperoleh dari basis data RCSB Protein Data Bank dengan kode PDB 5NN4 dan struktur tiga dimensi dari ligan uji, ligan pembanding, dan ligan control yang diperoleh dari basis data PubChem. Ligan uji yang digunakan adalah senyawa aktif dari turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*). Ligan pembanding yang digunakan adalah  $\alpha$  glikosidase sedangkan ligan kontrol yang digunakan adalah acarbose.

## PROSEDUR KERJA

### a. Uji Bioaktivitas, Farmakokinetik, Toksisitas dan druglikeness

Uji bioaktivitas senyawa diprediksi dengan program way to drug pass online (<http://www.way2drug.com/passonline/predict.php>). Uji farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi serta uji toksisitas dilakukan dengan prediksi Deep PK tool (<https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk/>). Druglikeness diprediksi dengan swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>) .

### b. Pengambilan Struktur Protein

Struktur 3D protein target yaitu  $\alpha$ -glukosidase diunduh dari Protein Data Bank dengan kode akses 5NN4 (<https://www.rcsb.org/structure/5NN4>).

### c. Validasi Metode Molecular Docking

Validasi metode docking dilakukan dengan cara redocking native ligand pada target yang telah dipisahkan native ligand-nya menggunakan program Molegro

Virtual Docker. Metode dikatakan valid jika  $RMSD < 2 \text{ \AA}$  yang berarti parameter docking telah valid, sehingga dapat digunakan untuk docking senyawa uji

#### d. Simulasi Docking

Struktur protein diprediksi sisi aktifnya dengan mengimport pada program Molegro VD 5.0 dengan parameter Molecular surface van der Waals. Adapun sisi aktif protein pada grid  $X = -9.05$ ;  $y = -5.63$ ;  $z = 103.91$ ; Radius 10. grid ini digunakan untuk proses docking. Senyawa dan protein target diinteraksikan dengan program Molegro virtual docker dengan grid spesifik yaitu grid sisi aktif. Parameter docking dengan Molegro virtual docker yaitu Score Function Moldock Score [Grid]; grid resolution 0.30; algorithm MolDock SE; Number of Runs 10, Max iteration 1500; max population size 50; pose generation energy threshold 100, tries 10 - 30; simplex evolution max steps 300; neighbor distance factor 1.00; multiple pose number of pose 5; energy threshold 0.00; cluster similar poses RMSD threshold 2.

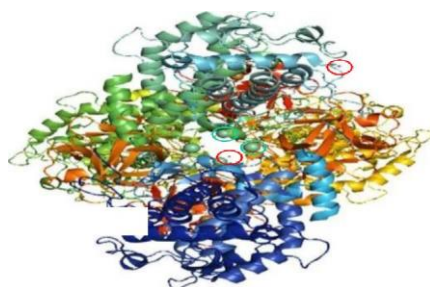
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Preparasi Struktur senyawa

Analisis dengan menggunakan metode simulasi docking molekuler diperlukan Struktur 3D dan *Canonical SMILES* ligan alami yang digunakan dalam proses penambatan molekul yang dapat diunduh dari situs web (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>)[8]. Ligan alami yang diperoleh dengan cara mengunduh pada situs *Pubchem Compound* dalam bentuk dua dimensi dengan kode (CID) dari masing-masing senyawa. Ligan-ligan yang didownload dari situs PubChem merupakan senyawa turunan golongan karotenoid yaitu (*Astaxantin, Neoxantin, Zeaxantin, Lutein dan B-karoten*) *Acarbose* sebagai senyawa control hasil penambatan molekul senyawa turunan golongan karotenoid, selanjutnya format-format ligan diubah dari .sdf menjadi .pdb menggunakan aplikasi Open Babel sehingga dapat dibaca oleh molegro docking dan dapat dilakukan optimasi sebelum penambatan pada makromolekul protein [9].

### Pengunduhan Protein Target

*Preparasi* dari protein enzim alpha glucosidase dimulai dari pengunduhan struktur pada situs RCSB dengan kode (PDB ID: 5nn4) *Crystal structure of human lysosomal acid-alpha-glucosidase, GAA, in complex with N-acetylcysteine* dipilih protein dengan *organism homo sapiens* dan *X-RAY DIFFRACTION* dengan *Resolution: 1.83 \AA* [9], Selanjutnya buka aplikasi Discovery studio visualisasi untuk membersihkan reseptor yang masih kotor. Langkah pertama klik menu scrip kemudian pilih selection selanjutnya select water molekul dan yang terakhir tekan delete pada keyboard. Langkah kedua yaitu klik menu scrip kemudian pilih selection selanjutnya select ligan kemudian delete. Jika reseptor sudah bersih secara keseluruhan, langkah terakhir tekan pada menu file kemudian save as reseptor tersebut dalam format PDB [10].



- = Molekul air
- = Ion tembaga

**Gambar 2.** Struktur Lysosomal alpha-glucosidase (PDB ID: 5nn4) GAA, in complex with N-acetyl-cysteine [9].

### Hasil Uji Bioaktivitas senyawa target

Uji bioaktivitas senyawa diprediksi dengan program *waytwo drug passonline* (<http://www.way2drug.com/passonline/predict.php>). Tahap pertama pilih go prediction lalu login dengan akun yang sudah terdaftar, Tahap kedua pilih predict new compound lalu pilih *SMILES*, copy *SMILES* yang ada pada pubchem yaitu struktur dari senyawa turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*) serta Acarbose sebagai control dan hasil nya dapat dilihat pada table berikut di bawah ini [11].

**Tabel 3.** Bioaktivitas senyawa target

Parameter	Astaxantin	Neoxantin	Zeaxantin	Lutein	B-karoten	Acarbose
Alphaglukosidase inhibitor	0,068	0	0,070	0	0	0,956

Sumber : <http://way2drug.com/PassOnline/predict.php>

Berdasarkan hasil skrining senyawa turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*) sebagai inhibitor alpha-glikosidase yang memiliki bioaktivitas Antidiabetes, diperoleh senyawa *Astaxantin* dan *Zeaxantin* memiliki aktivitas senyawa sebesar 0,068 dan 0,070 yang relative rendah terhadap inhibitor alpha-glikosidase, sedangkan senyawa lain yaitu, *Neoxantin*, *Lutein* dan *B-karoten* tidak memiliki aktivitas terhadap inhibitor alpha-glikosidase.

### Hasil Farmakokinetika senyawa target

Aturan Lipinski merupakan analisis tentang sifat senyawa yang aktif secara oral dan parameter yang digunakan untuk menentukan sifat fisikokimianya . Aturan Lipinski meliputi massa atom relatif, nilai koefisien partisi (logP), jumlah donor dan akseptor ikatan hydrogen [12].

**Tabel 4.1** Hasil Penerapan 5 Hukum Lipinski

Senyawa	BM (<500 Da)	Log P (<5)	Donor H (<5)	Akseptor H (<10)
<i>Astaxantin</i>	596.84 g/mol	6.63	2	4
<i>Neoxantin</i>	600.87 g/mol	6.71	3	4
<i>Zeaxantin</i>	568.87 g/mol	7.23	2	2
<i>Lutein</i>	568.87 g/mol	7.15	2	2
<i>B-karoten</i>	536.87 g/mol	7.79	0	0

Sumber : SwissADME

Massa atom relatif ligan terpilih berada pada rentang 536-600 g/mol. Massa

atom relatif berkaitan berkaitan dengan kemampuan suatu senyawa dalam proses distribusinya untuk menembus membran biologis. Nilai massa atom relatif harus kurang dari 500 Da, karena nilai massa atom relatif lebih dari 500 Da tidak dapat berdifusi melintasi membran sel [12]. Nilai massa molekul relatif yang semakin rendah menunjukkan semakin baik nilai bioavailabilitasnya dan kemudahan untuk melintasi membran sel, Berdasarkan hasil penelitian, seluruh ligan uji tidak memenuhi parameter jumlah akseptor ikatan hidrogen [13].

Berdasarkan Aturan Lipinski, jumlah donor ikatan hidrogen harus kurang dari 5, sedangkan akseptor ikatan hidrogen harus kurang dari 10. Donor dan akseptor hidrogen berperan dalam mempengaruhi penyerapan suatu obat,

sehingga parameter tersebut penting dalam desain obat. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen menunjukkan kapasitas ikatan hidrogen tersebut, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melakukan proses absorpsi semakin tinggi [12].

Ligan uji terpilih pada tabel memiliki nilai koefisien partisi (logP) lebih dari 5 [13]. Berdasarkan aturan Lipinski, logP harus memiliki nilai kurang dari 5 . Koefisien partisi (logP) menyatakan koefisien kelarutan dalam lemak atau air. Nilai logP berhubungan dengan hidrofobitas suatu molekul, semakin besar nilai logP maka molekul tersebut semakin hidrofobik [12]. Saat proses transportasi, suatu obat dalam tubuh tidak boleh bersifat terlalu hidrofobik karena dapat tertahan lebih lama pada membran lipid bilayer dan terdistribusi luas di dalam tubuh sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target berkurang [12]

**Tabel 4.2.** Hasil prediksi ADMET

Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksisitas		
	Human Oral Bioavailabilit y F%	Human Intestinal Absorption	Half-Life of Drug	AMES Mutagenesis	Liver Injury	Rat (Acute) mg/kg	Rat (Chronic) mg/kg
<i>Astaxantin</i>	72%	96%	36%	0,127	0,127	2,82	2,66
<i>Neoxantin</i>	82%	73%	23%	0,096	0,096	3,95	2,45
<i>Zeaxantin</i>	83%	95%	33%	0,1	0,1	2,78	2,71
<i>β-Karoten</i>	82%	94%	29%	0,088	0,088	2,5	3,73
<i>lutein</i>	90%	96%	37%	0,094	0,094	3,02	2,38

Sumber : Deep PK

Bioavailabilitas adalah 100% ketika obat diberikan secara parenteral karena langsung masuk ke dalam aliran darah dan biasanya sepenuhnya digunakan oleh tubuh [14]. Namun, ketika obat diberikan melalui rute lain (seperti secara oral), bioavailabilitasnya menurun. Prediksi bioavailabilitas oral bukanlah tugas yang mudah, karena bioavailabilitas bergantung pada superposisi dua proses: absorpsi dan metabolisme pertama kali di hati [15]. Absorpsi pada gilirannya bergantung pada kelarutan dan permeabilitas senyawa, serta interaksi dengan transporter dan enzim metabolik di dinding usus [14]. Bioavailabilitas obat dari formulasi oral juga dipengaruhi oleh banyak faktor fisiologis termasuk komposisi cairan gastrointestinal, pH dan dinamika, transit dan motilitas, serta transportasi. Faktor-faktor ini dapat bervariasi dengan usia, jenis kelamin, ras, makanan, dan penyakit. Bioavailabilitas oral ditandai dengan huruf F. mengklasifikasikan senyawa-senyawa berdasarkan nilai %F (%F<50% sebagai "rendah", %F>50%

sebagai 'tinggi") pada hasil pengujian di atas didapat nilai bioavailabilitas yang tinggi [14].

Nilai persentase HIA diklasifikasikan menjadi absorpsi senyawa buruk (0-20%), absorpsi senyawa sedang (20-70%), dan absorpsi senyawa baik (70-100%). Setelah dilakukan pengujian senyawa senyawa turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*) disimpulkan seluruh senyawa aktif memiliki absorpsivitas baik [16].

Prediksi toksisitas dari senyawa uji dilakukan dengan parameter yang digunakan untuk prediksi toksisitas ini yaitu *Ames mutagenesis*. *Ames test* digunakan untuk mendeteksi efek mutagenik dari senyawa uji [17]. Uji mutagenik dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya senyawa memiliki sifat mutagen, sedangkan uji karsinogenisitas dilakukan untuk melihat senyawa yang dapat memicu pertumbuhan kanker. Pada hasil pengujian diatas penggunaan dalam jangka lama dapat menyebabkan mutagenesis karena memiliki nilai lebih dari 0,2 yang menyebabkan senyawa tersebut bersifat toxic [17].

Usus biasanya menjadi situs utama penyerapan obat dari larutan yang diberikan secara oral. Metode ini dibangun untuk memprediksi proporsi senyawa yang diserap (> 30%) melalui usus kecil manusia [18]. Hal ini tidak selalu mencerminkan ketersediaan biologis oral yang akan dipengaruhi oleh metabolisme lintas pertama. Untuk senyawa tertentu, metode ini memprediksi persentase dosis yang akan diserap ke dalam darah portal melalui usus manusia. Molekul dengan absorpsi kurang dari 30% dianggap sulit diserap dari hasil tabel diatas neoxantin dan B-karoten [18].

Senyawa molekuler yang menyebabkan kerusakan hati merupakan masalah keamanan utama saat menilai sifat ADMET untuk obat-obatan. kumpulan data yang besar mengenai hepatotoksitas *in vivo* diambil dari literatur (DrugBank) [19]. Informasi klinis diakses dan diperkaya oleh Landscape. informasi tentang hepatotoksitas atau non-hepatotoksitas pada manusia yang dipertimbangkan dengan nilai kurang dari 2,5mg/dl [19].

Prediksi toksisitas akut dan kronis untuk kategori nilai LD50 menurut Lu & Kacew 2019 dapat diklasifikasikan sebagai tidak toksik (>15 g/kg), toksisitas ringan ( $5\pm 15$  g/kg), toksisitas sedang ( $0,5\pm 5$  g/kg), sangat toksik ( $50\pm 500$  mg/kg), amat sangat toksik ( $5\pm 50$  mg/kg), dan supertoksik ( $d5$  mg/kg). Semakin rendah nilai LD50 suatu senyawa maka semakin besar sifat toksiknya. Dari hasil prediksi toksisitas akut dan kronis senyawa senyawa turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*) termasuk ke dalam golongan tidak toksik [20]

## Validasi Docking

Pada penelitian ini, pertama dilakukan pemilihan inhibitor alpha glucosidase yaitu dengan melakukan docking pada ligan asli untuk menentukan nilai Root Mean Squared Deviation (RMSD), dimana RMSD digunakan untuk melihat validasi protokol docking, ligan asli reseptor diekstraksi dan dimasukkan ke tempat sisi aktif yang sesuai dalam pengikatan untuk menentukan kemampuan ligan dalam mereproduksi orientasi dan posisi inhibitor yang diamati pada struktur kristal. Ligan yang energinya telah diminimalkan, dimasukkan lagi dengan volume 84,48 kemudian dilakukan docking dengan reseptor. Adapun hasil yang didapat meliputi parameter MolDockScore dan RMSD. MolDockScore menunjukkan energi yang digunakan selama proses docking serta RMSD yang merupakan deviasi antara molekul ligan dan ligan referensi [21], didapatkan hasil yang dilihat dari nilai RMSD yang valid dan

memiliki nilai yang paling kecil diantara reseptor yang lain yaitu 1,644. Suatu protokol dikatakan valid bila RMSD dari proses docking dengan ligan asli menghasilkan nilai  $< 2,00$  Å (Purnomo, 2011). Dikarenakan sudah valid dan memenuhi syarat maka protokol docking dengan menggunakan reseptor ini dapat diaplikasikan untuk mendocking senyawa turunan golongan karotenoid (*Astaxantin*, *Neoxantin*, *Zeaxantin*, *Lutein* dan *B-karoten*) dapat menghambat fungsi kerja enzim alpha-glukosidase sebagai kandidat obat antidiabet

### 3. Interaksi senyawa target dengan protein alpha glucosidase

**Tabel 6** Interaksi ikatan antara senyawa dengan protein alpha-glucosidase

Senyawa	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi Residu Asam Amino	
		Conventional Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
Acarbose	-198,2	LEU355, GLU196, HIS717, HIS584, ARG608	TYR360, PRO595
<i>Astaxantin</i>	-269,4	ARG608, HIS584	-
<i>Neoxantin</i>	-250,4	LEU355, HIS717	TYR360
<i>Zeaxantin</i>	-249,2	GLU196	TYR360
<i>Lutein</i>	-249,4	ARG608, HIS 717, HIS584	-
<i>B-karoten</i>	-250,0	HIS717, HIS584	PRO595

Sumber : Discovery Studio

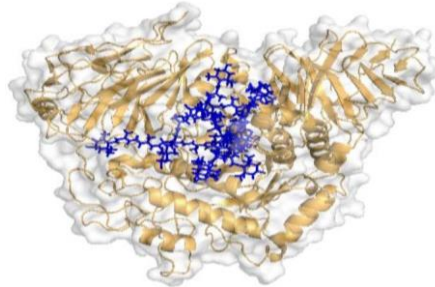
Energi Ikatan (Binding Energy) pada *Astaxantin* (-269,4 kJ/mol) menunjukkan energi ikatan yang paling negatif, yang berarti ia memiliki afinitas ikatan tertinggi dengan enzim alpha-glukosidase dibandingkan dengan senyawa lainnya. *Neoxantin* (-250,4 kJ/mol), *Zeaxantin* (-249,2 kJ/mol), *Lutein* (-249,4 kJ/mol), dan *B-karoten* (-250,0 kJ/mol) juga menunjukkan energi ikatan yang cukup negatif, yang menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap enzim tersebut. *Acarbose* (-198,2 kJ/mol), sebagai inhibitor sebagai kontrol, memiliki energi ikatan yang lebih tinggi (kurang negatif) dibandingkan senyawa karotenoid, yang menunjukkan bahwa karotenoid mungkin memiliki potensi lebih besar dalam menghambat enzim alpha-glukosidase [22].

Interaksi Residu Asam Amino *Astaxantin* dan *Lutein* berinteraksi dengan residu HIS584 dan ARG608, yang juga berinteraksi dengan *acarbose*, menunjukkan bahwa kedua senyawa ini mungkin memiliki mekanisme penghambatan yang mirip dengan *acarbose*. *Neoxantin* dan *B-karoten* menunjukkan interaksi dengan residu HIS717, yang juga berinteraksi dengan *acarbose*. HIS717 menjadi residu kunci dalam penghambatan enzim. *Zeaxantin* berinteraksi dengan GLU196, residu yang juga ditemukan dalam interaksi dengan *acarbose*.

Interaksi Hidrogen Konvensional (Conventional Hydrogen Bond) dan Hidrofobik (Hydrophobic Bonding) *Acarbose* menunjukkan lebih banyak interaksi hidrogen konvensional dibandingkan dengan senyawa karotenoid, yang mungkin menjadi salah satu faktor dalam efektivitasnya sebagai inhibitor. *Zeaxantin*, *Neoxantin*, dan *Lutein* memiliki interaksi hidrofobik dengan

TYR360, menunjukkan peran penting residu ini dalam stabilisasi ikatan.

Implikasi dalam Pengembangan Obat Astaxantin, dengan energi ikatan terendah (-269,4 kJ/mol), memungkinkan menjadi kandidat yang paling menjanjikan sebagai inhibitor alpha-glukosidase, karena menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat dibandingkan acarbose. Interaksi hidrofobik dan hidrogen dengan residu kunci seperti HIS584, ARG608, dan HIS717, menunjukkan bahwa senyawa karotenoid dapat berfungsi sebagai penghambat enzim yang efektif melalui interaksi yang spesifik dengan situs aktif enzim.



**Gambar 6.** Komplek senyawa target dengan protein alpha glukosidase

Berdasarkan hasil penambatan molekuler diatas, diketahui bahwa nilai total energi ikatan dari kelima senyawa uji lebih kecil dibandingkan energi ikatan antara a-glukosidase dengan senyawa pembanding sehingga hal ini menunjukkan bahwa kelima senyawa tersebut memiliki aktivitas penghambatan a-glukosidase secara in silico [23]. Energi ikatan yang rendah memiliki kecenderungan bersifat hidrofilik dan residu asam amino yang berinteraksi lebih banyak hidrofilik karena asam amino memiliki struktur yang polar. Reserpine menghambat a-glukosidase lebih baik dibanding keempat senyawa lainnya demikian halnya senyawa pembanding acarbose, karena menunjukkan afinitas terbaik terhadap a-glukosidase.

## KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini adalah senyawa turunan golongan karotenoid (Astaxantin, Neoxantin, Zeaxantin, Lutein dan B-karoten) sebagai inhibitor alpha-glukosidase berpotensi menjadi kandidat obat Antidiabetes, yang menunjukkan energi ikatan dan interaksi residu asam amino yang kuat, senyawa turunan karotenoid, khususnya Astaxantin, menunjukkan potensi yang signifikan sebagai inhibitor alpha-glukosidase dan kandidat obat antidiabetes. Uji lanjutan diperlukan untuk memastikan bahwa senyawa ini dapat menjadi alternatif yang efektif dan aman dibandingkan dengan inhibitor komersial seperti acarbose. Integrasi uji molekuler docking dengan uji in vitro dan in vivo akan memberikan landasan kuat dalam pengembangan senyawa karotenoid sebagai terapi baru untuk diabetes.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat dan karuniaNya. Terimakasih untuk dosen pembimbing yang telah memberi arahan dalam penelitian dan telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran selama penelitian sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian dengan lancar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Amengual, J. (2019a). Bioactive properties of carotenoids in human health. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11102388>
2. Amengual, J. (2019b). Bioactive properties of carotenoids in human health. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11102388>
3. Black, H. S., Boehm, F., Edge, R., & Truscott, T. G. (2020a). The benefits and risks of certain dietary carotenoids that exhibit both anti-and pro-oxidative mechanisms—A comprehensive review. In *Antioxidants* (Vol. 9, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox9030264>
4. Coyne, T., Ibiebele, T. I., Baade, P. D., McClintock, C. S., & Shaw, J. E. (2009). Metabolic syndrome and serum carotenoids: Findings of a cross-sectional study in Queensland, Australia. *British Journal of Nutrition*, 102(11), 1668-1677. <https://doi.org/10.1017/S000711450999081X>
5. Fristiohady, A., Setya Ibrahim, P., & Pascayantri, A. (2021). Pharmacy Medical Journal 11 Review Artikel : Aktivitas Antikanker dari Spons Laut Genus Xestospongia (Vol. 4, Issue 1).
6. Hossain, U., Das, A. K., Ghosh, S., & Sil, P. C. (2020a). An overview on the role of bioactive a-glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. In *Food and Chemical Toxicology* (Vol. 145). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>

7. Hossain, U., Das, A. K., Ghosh, S., & Sil, P. C. (2020b). An overview on the role of bioactive a-glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. In *Food and Chemical Toxicology* (Vol. 145). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>
8. Javeed, N., & Matveyenko, A. V. (2018). Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. In *Physiology* (Vol. 33, Issue 2, pp. 138-150). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
9. Kim, J. K., Kim, D. W., Gebru, Y. A., Choi, H. S., Kim, Y. H., & Kim, M. K. (2022). The Identification and Quantitative Analysis of Unusual KetUo-nCivaerrostietansoi1d7s AingRusiptuesF1r9u4it5s Jakarta of Maclura tricuspidate and Its Potential as a Valuable Source of Cryptocapsin.
10. Mashhadi, N. S., Zakerkish, M., Mohammadiasl, J., Zarei, M., Mohammadshahi, M., & Haghighizadeh, M. H. (2018a). Astaxanthin improves glucose metabolism and reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 27(2), 341-346. <https://doi.org/10.6133/apjcn.052017.11>
11. Mashhadi, N. S., Zakerkish, M., Mohammadiasl, J., Zarei, M., Mohammadshahi, M., & Haghighizadeh, M. H. (2018b). Astaxanthin improves glucose metabolism and reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 27(2), 341-346. <https://doi.org/10.6133/apjcn.052017.11>
12. Metibemu, D. S., & Ogungbe, I. V. (2022a). Carotenoids in Drug Discovery and Medicine: Pathways and Molecular Targets Implicated in Human Diseases. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27186005>
13. Qiu, S., Cai, X., Yin, H., Sun, Z., Zugel, M., Steinacker, J. M., & Schumann, U. (2018). Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0711-2>
14. Ravi, S., Ranga, •, Ambati, R., Sandesh, •, Kamath, B., Chandrappa, D., Narayanan, A., Vikas, •, Chauhan, S., Gokare, •, & Ravishankar, A. (n.d.). Influence of Different Culture Conditions on Yield of Biomass and Value Added Products in Microalgae.
15. Siefermann-Harms, D., Joyard, J., & Douce, R. (1978a). Light-induced Changes of the

- Carotenoid Levels in Chloroplast Envelopes'. In *Plant Physiol.* <https://academic.oup.com/plphys/article/61/4/530/6076386>
16. Siefertmann-Harms, D., Joyard, J., & Douce, R. (1978b). Light-induced Changes of the Carotenoid Levels in Chloroplast Envelopes'. In *Plant Physiol.* <https://academic.oup.com/plphys/article/61/4/530/6076386>
17. Swapnil, P., Meena, M., Singh, S. K., Dhuldhaj, U. P., Harish, & Marwal, A. (2021b). Vital roles of carotenoids in plants and humans to deteriorate stress with its structure, biosynthesis, metabolic engineering and functional aspects. In *Current Plant Biology* (Vol. 26). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2021.100203>
18. Tiganis, T. (2013). PTP1B and TCPTP - Nonredundant phosphatases in insulin signaling and glucose homeostasis. In *FEBS Journal* (Vol. 280, Issue 2, pp. 445-458). <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08563.x>
19. Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D. P., Li, H. Bin, & Kitts, D. D. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 12, pp. 21138-21156). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>

