



## Studi *In Silico* Senyawa Dari Saffron (*Crocus sativus* L.) Terhadap Reseptor Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) Sebagai Antidiabetes

Dian Afriana, Citra Dewi

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

### ABSTRAK

Saffron (*Crocus sativus* L.) merupakan tanaman dari genus *iridaceae* yang memiliki kandungan senyawa flavonoid, terpenoid, serta karotenoid yang diketahui berpotensi untuk menjadi kandidat antidiabetes. Dalam hal ini Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) merupakan protein kinase yang mempengaruhi jalur pensinyalan insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui interaksi molekuler senyawa dari saffron terhadap reseptor GSK-3 $\beta$  sebagai antidiabetes. Metode penelitian yang digunakan yaitu *in silico* melalui penambatan molekul (*molecular docking*) pada reseptor GSK-3 $\beta$  dengan kode PDB: 4PTE dan senyawa dari saffron dengan menggunakan software Autodock vina dan visualisasi menggunakan BIOVIA discovery studio 2019. Hasil yang diperoleh terdapat 9 senyawa yang memiliki afinitas lebih baik dari ligan alami dimulai dari rentang nilai -9 kcal/mol sampai -11,5 kcal/mol. dan didukung dengan kemiripan interaksi asam amino  $\geq 50\%$  dengan senyawa terbaik yaitu kaempferol-7-O-glucosidem memiliki kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 85%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dari saffron dapat menjadi kandidat obat antidiabetes.

**Kata Kunci:** *In silico*, Saffron, GSK-3 $\beta$ , antidiabetes.

## An *In Silico* Study Of Compounds From *Crocus sativus* L. Towards Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) Receptors as Antidiabetic

### ABSTRACT

*Crocus sativus* L. is a plant of the *Iridaceae* genus which contains flavonoid, terpenoid, and carotenoid compounds known to be potential antidiabetic candidates. In this case, Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) is a protein kinase that affects insulin signaling pathways, causing insulin resistance. The purpose of this study was to determine the molecular interaction of compounds from *Crocus sativus* L. to the GSK-3 $\beta$  receptor as an antidiabetic. This study employed *in silico* through molecular docking at the GSK-3 $\beta$  receptor with PDB code: 4PTE and compounds from *Crocus sativus* L. using Autodock vina software and visualization using BIOVIA discovery studio 2019. The results obtained were 9 compounds that have better affinity than natural ligands starting from the value range of -9 kcal/mol to -11.5 kcal/mol. and supported by the similarity of 50% amino acid interaction with the best compound, namely kaempferol-7-O-glucosidem. This had a similar interaction with natural ligands by 85%. This shows that compounds from *Crocus sativus* L. can be candidates for antidiabetic drugs.

**Keywords** : *In silico*, Saffron, GSK-3 $\beta$ , antidiabetic.

### Penulis Korespondensi :

Dian Afriana

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains Dan Teknologi,

Universitas Mandala Waluya

E-mail : [dianafriana4507@gmail.com](mailto:dianafriana4507@gmail.com)

### Info Artikel :

Submitted : 14 April 2022

Revised : 15 Mei 2022

Accepted : 12 September 2022

Published : 30 Oktober 2022

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah salah satu penyakit kronis dengan jumlah kasus yang terus meningkat. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (2019) prevalensi penderita DM di seluruh dunia mencapai 463 juta dan diperkirakan akan terus meningkat menjadi 578 juta di tahun 2030 hingga 700 juta di tahun 2045. Peningkatan prevalensi DM terutama terjadi di negara *low-middle income* (berpendapatan menengah kebawah), salah satunya Indonesia termasuk dalam sepuluh negara dengan jumlah kasus DM terbanyak dengan prevalensi sebesar 10,3 juta jiwa. Menurut *World Health Organization* tahun (2016) jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2030 akan meningkat dari 8,4 juta penduduk menjadi 21,3 juta penduduk. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan terjadi peningkatan prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2013, yaitu menjadi 2% (Kemenkes RI, 2018).

Menurut *World Health Organization* (2016), diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan gangguan metabolisme glukosa darah dan terjadi akibat tubuh tidak mampu memproduksi cukup insulin, atau tidak mampu menggunakan insulin secara efektif. *American Diabetes Association* mengklasifikasikan penyakit DM menjadi 4 (empat) tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM Gestasional, dan DM jenis lainnya (ADA, 2018).

Diabetes mellitus disebabkan karena kegagalan sekresi insulin dan resistensi insulin menjadi penyebab 90% kasus diabetes tipe 2 yang diakibatkan oleh beberapa hal salah

satunya pengaruh Glikogen Sintase Kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) yang aktif pada regulasi homeostasis glukosa dan menghambat enzim dari glikogen sintase yang dibutuhkan dalam pembentukan glikogen dari glukosa (Sudarsono, dkk., 2016).

GSK-3 $\beta$  adalah substrat jalur PI3 kinase/Akt yang sebelumnya telah terbukti sebagai pengatur pusat sel  $\beta$ . Oleh karena itu, pengembangan senyawa obat antidiabetes dengan target inhibisi GSK-3 $\beta$  diharapkan dapat menjadi agen terapeutik yang lebih poten dan aman (Sudarsono, dkk., 2016). GSK-3 $\beta$  juga telah terbukti berpartisipasi dalam sejumlah jalur pensinyalan dalam respon imun bawaan, termasuk produksi sitokin dan interleukin pro-inflamasi (Wang, dkk., 2011; Santoso, dkk., 2015). Senyawa penghambat GSK-3 yang pertama ditemukan adalah SB216763, senyawa ini merangsang sintesis glikogen (Coghlan, dkk., 2000).

Mengingat penggunaan obat sintetik dalam jangka panjang sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, serta tingginya biaya untuk pasien sehingga menimbulkan ketidak patuhan dan kegagalan terapi. Oleh karena itu, pengembangan obat dari bahan alam dapat diharapkan menjadi salah satu solusi dalam pemilihan terapi pada penderita DM dimana bahan alam sendiri lebih sedikit menimbulkan efek samping bagi penderitanya. Salah satu tumbuhan yang telah diteliti terkait potensinya sebagai agen antidiabetes adalah saffron (*Crocus sativus* L.) dengan kandungan flavonoid, antosianin, karotenoid, terpenoid dan bahan mineral (Ebrahimi, dkk., 2019; Hosseini, dkk., 2018). Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan ekstrak etanol saffron dan ekstrak hidro-alkohol saffron efektif menurunkan kadar gula darah puasa untuk

tikus diabetes ringan (Mohajeri, dkk., 2008; Shahbazian, dkk., 2019).

Saffron mengandung senyawa karotenoid dan fenolik yang merupakan gugus penting dalam mengatasi penyakit dan berpotensi sebagai antidiabetes (Widowati, 2008). Hal ini didukung oleh penelitian Ismail dan Nurma (2020), komponen tersebut berpotensi sebagai antidiabetes dan berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah. Berdasarkan penelitian Yasser Bustanji (2009), penghambat enzim GSK-3 $\beta$  dalam terapi diabetes melalui simulasi penambatan molekul dapat berikatan dengan *pocket* dari enzim GSK-3 $\beta$  sehingga akan meningkatkan sintesis glikogen di hati hewan percobaan.

Salah satu langkah yang digunakan dalam pengembangan dan penemuan obat baru yaitu dengan metode penambatan molekul. Metode ini dapat membantu skrining secara *in silico* untuk memprediksi apakah kandungan kimia bahan aktif dalam tumbuhan tertentu berpotensi sebagai antidiabetes dengan membandingkan senyawa yang sudah diketahui efeknya sebagai antidiabetes. Keunggulan lain dari penambatan molekul antara lain dapat meminimalisir waktu, biaya yang murah, dan mengurangi penggunaan hewan coba. Untuk melakukan simulasi penambatan molekul dibutuhkan aplikasi *docking* (Syahputra, 2015).

Berdasarkan uraian tersebut, perlunya dilakukan penelitian secara *in silico* untuk mengetahui senyawa yang terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) dapat bertindak sebagai inhibitor reseptor Glikogen Sintase Kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) dengan aktivitas antidiabetes. Interaksi-interaksi yang terjadi

antara ligan dengan reseptor dapat digunakan sebagai prediksi senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas antidiabetes.

## METODE

### Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan yaitu laptop Intel (R) Core (TM) i3-6006U CPU 2.00 GHz, RAM 4 GB sebagai sistem operasi. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Autodock, BIOVIA Discovery Studio 2019 dan Autodock vina.

Bahan yang digunakan adalah reseptor Glikogen Sintase Kinase-3 beta (GSK-3 $\beta$ ) yang diunduh dari situs <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> dan struktur tiga dimensi senyawa yang terkandung pada tanaman saffron (*Crocus sativus*) didapatkan pada KnapSack sebanyak 42 senyawa yang diunduh dari situs <http://www.knapsackfamily.com>

## Prosedur Kerja

### Preparasi Reseptor

Salah satu cara pengobatan diabetes mellitus yaitu dengan menghambat kerja enzim GSK-3 $\beta$  melalui mekanisme sensitasi insulin, dimana GSK-3 $\beta$  dapat memfosforilasi glikogen sintase dan akan memacu pembentukan glukosa dalam darah. Struktur reseptor dalam penelitian ini diunduh melalui website <https://www.rcsb.org/pdb> digunakan untuk target docking dengan kode PDB:4PTE dan resolusi 2,03 Å, yang dipublikasikan oleh (Cheng, G, dkk., 2019). Reseptor ini di preparasi dalam format pdb, kemudian dipisahkan dari molekul lain yang tidak diperlukan seperti seperti air dan ligan alaminya, selanjutnya di optimasi dengan penambahan atom hidrogen menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2019. Berkas reseptor dan ligan yang telah

disimpan dalam format pdb dibuka kembali dalam perangkat lunak Autodock Tools untuk disimpan kembali berkas reseptor dan ligan alami dalam format pdbqt.

### Preparasi Kandungan Senyawa Aktif

Struktur senyawa yang terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) diunduh melalui data base KNApSack (<http://www.knapsackfamily.com>) kemudian senyawa yang masih dalam bentuk mol dikonversi menggunakan software BIOVIA Discovery Studio 2019 dan disimpan dalam format .pdb sehingga diperoleh senyawa dalam bentuk 3D.

### Validasi

Dilakukan penambatan molekul pada ligan dengan reseptor GSK-3 $\beta$  lalu dilakukan perhitungan nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) yang dinyatakan valid apabila nilai RMSD yang diperoleh  $\leq 2$  Å karena semakin kecil nilai RMSD maka ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor akan semakin kuat dan stabil. Untuk memperoleh metode yang valid, maka perlu diperhatikan pengaturan pada grid box sehingga memungkinkan diperoleh nilai RMSD  $\leq 2$  Å. Setelah itu dilakukan simulasi penambatan molekul ligan dengan reseptor yang disimpan dalam format pdbqt. dengan menggunakan Autodock vina.

### Penambatan molekul (molecular docking)

Penambatan molekul pada senyawa saffron, File protein 4PTE yang telah dipreparsi dibuka menggunakan perangkat lunak autodock vina dan disiapkan berkas konfigurasi dengan file yang telah digunakan sebelumnya pada proses validasi. Kemudian ditambahkan file senyawa dari saffron yang telah dipreparasi sebelumnya pada BIOVIA

Discovery Studio 2019. Dilanjutkan dengan melakukan penambatan molekul antara reseptor dengan kode PDB: 4PTE dengan ligan senyawa dari saffron kemudian dilihat adanya energi ikatan, jenis ikatan serta interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor

### Analisis Interaksi

Analisis data dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2019 dengan cara memvisualisasikan bentuk dua dimensi ikatan antara ligan yaitu senyawa dari saffron dengan reseptor 4PTE. Berdasarkan energi ikatan yang dihasilkan dari penambatan molekul (molecular docking). Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dan reseptor. Kemudian dilihat interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor berdasarkan jenis ikatan yang terbentuk dan kemiripan pengikatan asam amino senyawa dari saffron pada reseptor sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin stabil karena memiliki kemiripan dengan ligan alami.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

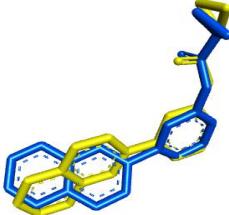
Penelitian penambatan molekul senyawa dari saffron (*Crocus sativus* L.) terhadap diabetes ini bertujuan untuk mengetahui interaksi molekuler senyawa yang terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) pada reseptor Glikogen Sintase Kinase-3 $\beta$  dengan melihat nilai afinitasnya sebagai antidiabetes.

Pada penelitian ini menggunakan struktur reseptor Glikogen Sintase Kinase-3 Beta yang di unduh melalui protein data bank melalui website <http://www.rcsb.org/pdb/> dengan ID PDB: 4PTE. Sedangkan struktur

senyawa yang terkandung dari tanaman saffron (*Crocus sativus* L.) diunduh melalui knapsack 3D melalui website <http://knapsack3d.sakura.ne.jp/>. Dilakukan pengaturan grid box sebelum validasi metode penambatan molekul, yang akan menjadi tempat ligan membentuk konformasi ketika penambatan molekul pada reseptor target. Untuk mengetahui titik koordinat pada sisi aktif dari suatu protein diperlukan penentuan grid box dengan memperhatikan dua parameter penting yaitu pengaturan koordinat *grid center* dan *grid size* (Rachmania, dkk., 2016). Dalam hal ini reseptor target pada kode PDB: 4PTE menggunakan grid box diantaranya grid center x: -3.906, y: 0.965, z: -35.463 dan grid size 40 x 40 x 40.

Selanjutnya dilakukan validasi metode penambatan molekul berdasarkan pada nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) untuk membuktikan dan memastikan bahwa metode yang digunakan memenuhi syarat validitas dan dapat digunakan untuk pengujian molekul lainnya serta dapat meminimalisasi kesalahan dan diperoleh nilai RMSD 1,6432 Å. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan suatu ukuran yang digunakan dalam melihat perbedaankemiripan antara ligan alami sesudah dengan sebelum penambatan molekul (Dermawan, dkk., 2019). Metode penambatan molekul dikatakan valid jika nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang diperoleh dari ligan *alami* lebih kecil atau sama dengan dua (Kartasasmita, dkk., 2009).

**Tabel 1. Hasil validasi ligan alami dengan kode 4PTE menggunakan autodock vina**

Grid Box	Gamb ar Hasil Redocking Ligan Alami	Afinitas energi
Center x = -3.906		
Center y = 0.965		
Center z = -35.463		1,6432 Å -8,9 kkal/mol

Keterangan:

- warna kuning ligan alami sebelum *didocking* ulang
- warna abu-abu ligan alami setelah *didocking* ulang

Selanjutnya Dilakukan penambatan molekul terhadap senyawa yang terkandung dari tanaman saffron pada reseptor GSK 3 $\beta$  dengan kode PDB: 4PTE menggunakan *autodock vina*, hasil penelitian dapat dilihat pada tabel berikut. menunjukkan bahwa terdapat 9 dari 42 senyawa terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) yang memiliki energi afinitas lebih rendah dari ligan alami (N-[4-(isoquinolin-7-yl) pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide) yaitu berkisar antara -9 kkal/mol sampai -11,5 kkal/mol.

Tabel 2. Hasil penambatan molekul senyawa dari saffron menggunakan *autodock vina*

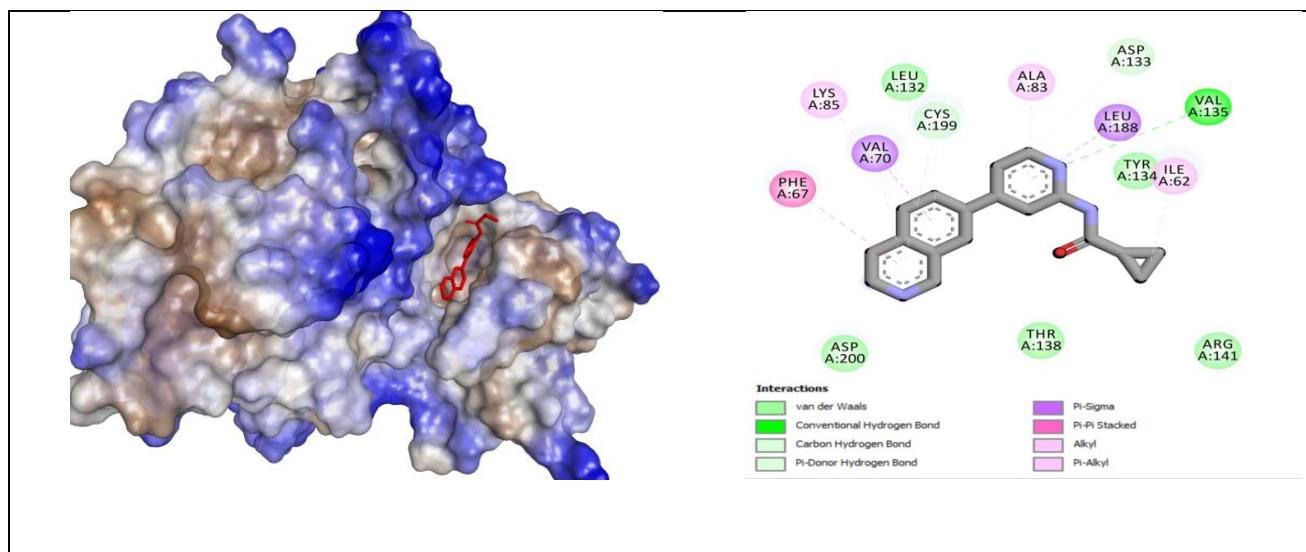
Nama Senyawa	Golongan Senyawa	Afinitas Energi (kkal/mol)
2WF N-[4-(isoquinolin-7-yl) pyridin-2 yl] cyclopropanecarboxamide		-8.9
Crocin 2	Karotenoid	-11.5*
Kaempferol-7-O-glucoside	Flavonoid	-11*
Isorhamnetin 4'-neohesperidoside	Flavonoid	-10.9*
Kaempferol 7-sophoroside	Flavonoid	-10.6*
Crocetin glucosyl ester	Terpenoid	-10.4*
Zeaxanthin	Karotenoid	-10.2*
Kaempferol 3-O-sophoroside	Flavonoid	-9.5*
9-10-Dihydro-3-8-dihydroxy-1-methyl-9-10-dioxo-2-anthracenecarboxylic acid	Antrakuinon	-9.2*
Kaempferide	Flavonoid	-9.0*
Apigenin 7-sophoroside	Flavonoid	-8.9
Isorhamnetin 3-4'-diglucoside	Flavonoid	-8.8
Kaempferol	Flavonoid	-8.6
Crocin 4	Karotenoid	-8.6
Isorhamnetin 3-O-robinobioside	Flavonoid	-8.4
Crocin	Karotenoid	-8.4
Astragalin	Flavonoid	-8.3
Perlolyrin	Alkaloid	-8.0
Crosatoside B	Terpenoid	-7.7
Crocusatin H	Terpenoid	-7.5
Picrocrocin	Karotenoid	-7.3
Crocetin	Karotenoid	-7.1
Epijasminoside A	Karotenoid	-7.0
Harmane	Amin heterosiklik	-6.7
3-Hydroxy-beta-ionone	Terpenoid	-6.7
Crocusatin J	Terpenoid	-6.3

Crocusatin L	Terpenoid	-6.3
Crocusatin C	Terpenoid	-6.0
2-Hydroxy-3-5-5-trimethylcyclohex-2-ene-1-4-dione	Terpenoid	-5.9
Crocusatin G	Terpenoid	-5.8
Crocusatin A	Terpenoid	-5.7
Crocusatin I	Terpenoid	-5.7
Crocusatin K	Terpenoid	-5.7
Crocusatin F	Terpenoid	-5.7
4-Ketoisophorone	Keton	-5.5
3-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid	Asam metoksibenzoad	-5.3
Methyl protocatechuate	Ester	-5.3
Isophorone	Fenolik	-5.3
Beta-Isophorone	Keton	-5.3
Crocusatin B	Terpenoid	-5.3
Crocusatin D	Terpenoid	-5.3
Vanillic acid	Asam dikarboksibenzoad	-5.2
Protocatechuic acid	Asam fenolik	-5.1

Keterangan : \* = Senyawa yang memiliki energi ikatan lebih tinggi dibanding kontrol positif.

Berdasarkan tabel tersebut menunjukkan bahwaternerapat 9 dari 42 senyawa terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) yang memiliki energi afinitas lebih rendah dari ligan alami (N-[4-(isoquinolin-7-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide) yaitu berkisar antara -9 kcal/mol sampai -11,5 kcal/mol.

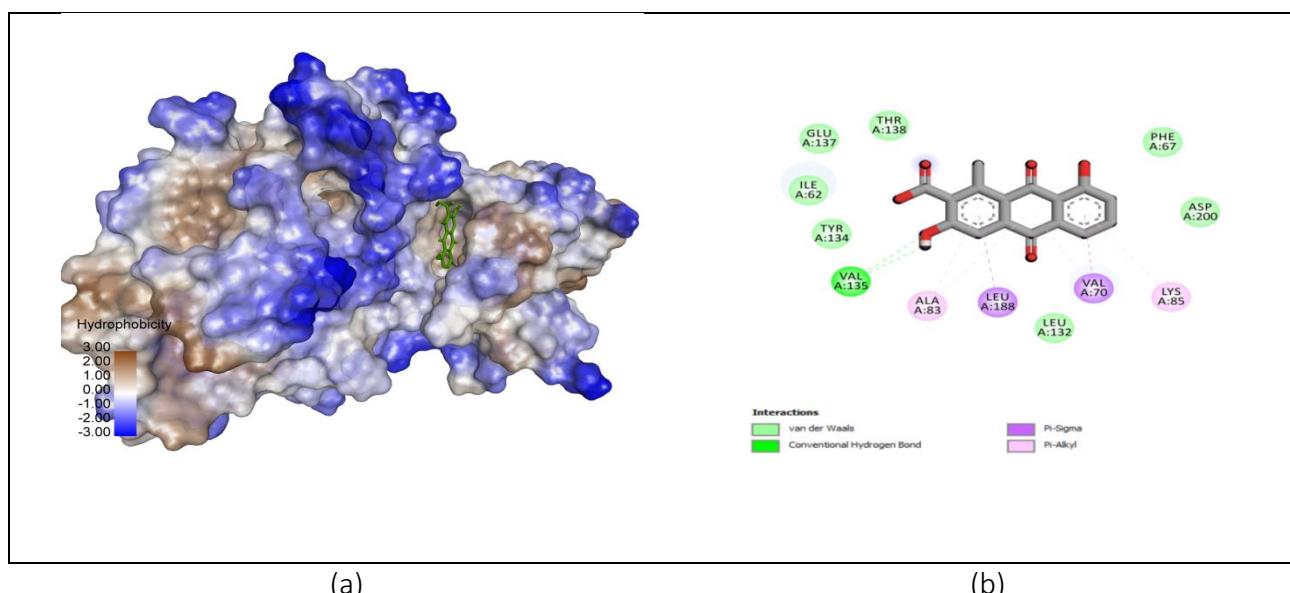
Selain energi ikatan, interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor juga perlu diperhatikan untuk memastikan bahwa ligan berikatan dengan sisi aktif permukaan reseptor. Interaksi tersebut dapat divisualisasikan menggunakan BIOVIA *discovery studio* 2019. Visualisasi 2D dan 3D dapat dilihat pada Gambar berikut.



**Gambar 1. Interaksi ligan alami (2WF) dengan Reseptor GSK-3 $\beta$**   
a: pose visualisasi 3D, b: pose visualisasi 2D

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi antara ligan alami dan reseptor GSK-3 $\beta$  dengan nilai afinitas -8.9 kkal/mol, terlihat ligan alami (N-[4-(isoquinolin-7-yl) pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide) memebentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino Cys199, Asp133, dan Val135. Terbentuk juga

ikatan van der wals pada residu Asp200, Thr138, Arg141, Leu132, dan Tyr134. Selain itu ligan alami (N-[4-(isoquinolin-7-yl) pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide) juga memiliki interaksi hidrofobik pada residu Ala83, Ile62, Lys85, Phe67, Val70, dan Leu188.

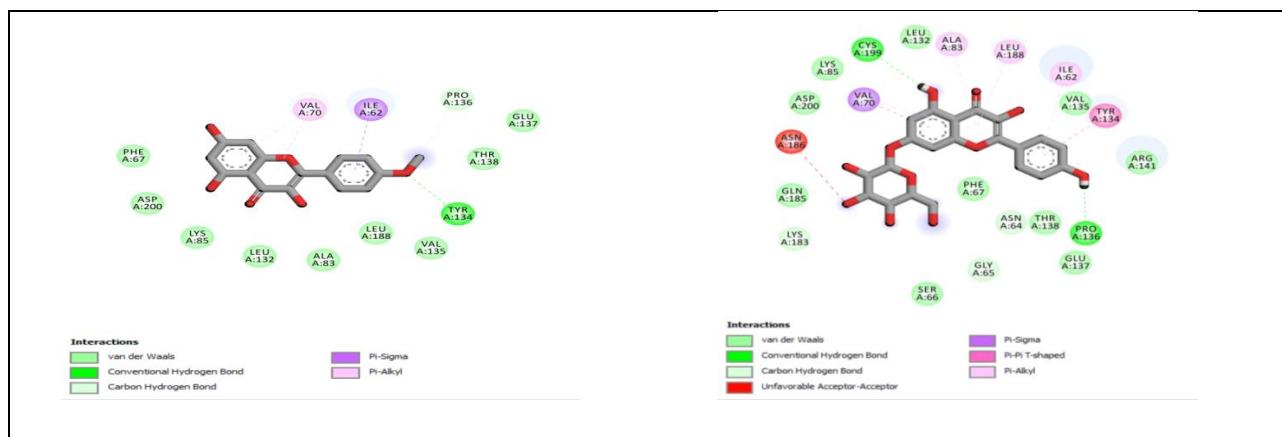


9-10-Dihydro-3,8-dihydroxy-1-methyl-9,10-dioxo-2-anthracene carboxylic acid

dengan nilai afinitas -9.2 kkal/mol setelah divisualisasi memiliki 64% kemiripan interaksi

asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu Val135. Terbentuk juga ikatan van der waals pada residu Ala83, Leu188, Lys85, Val70. Selain itu

memiliki interaksi hidrofobik pada residu Thr138, Glu137, Ile62, Tyr134, Phe67, Asp200, dan Leu132.

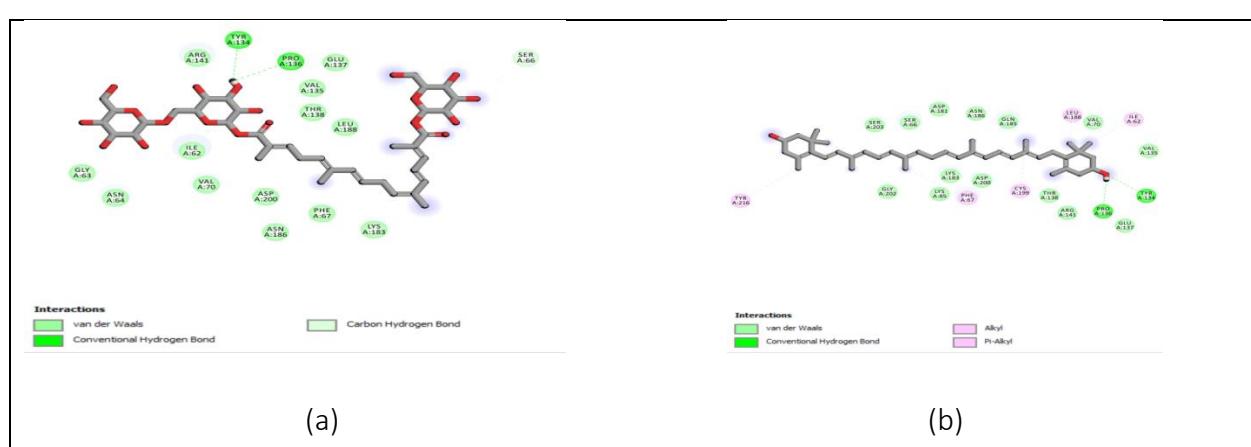


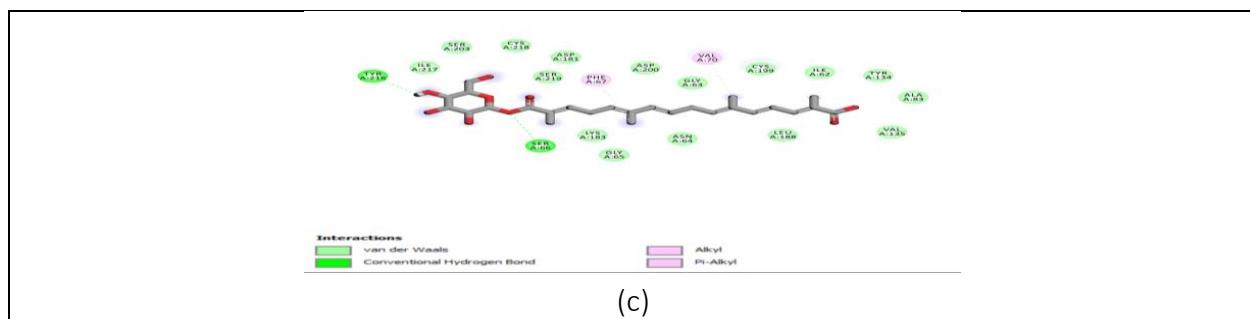
**Gambar 2. Pose visualisasi interaksi senyawa golongan Flavanoid dengan Reseptor GSK-3 $\beta$  (a) senyawa kaempferide (b) senyawa Kaempferol-7-O-glukoside**

*Kaempferide* dengan nilai afinitas -9,0 kkal/mol memiliki 78% kemiripan interaksi asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu Pro136 dan Tyr134. Terbentuk juga ikatan van der waals pada residu Phe67, Asp200, Lys85, Leu132, Ala83, Leu188, Val135, Thr138, dan Glu137. Selain itu memiliki interaksi hidrofobik pada residu Val70 dan Ily62.

*Kaempferol-7-O-glucoside* dengan nilai afinitas -11 kkal/mol memiliki 85% kemiripan

interaksi asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu asam amino Cys199, Pro136, Asn64, Lys183, dan Gly65. Terbentuk juga ikatan van der waals pada residu Gln185, Asp200, Lys85, Leu132, Val135, Arg141, Thr18, Glu137, Phe67 dan Ser66. Selain itu memiliki interaksi hidrofobik pada residu Asn186, Val70, Ala83, Leu188, Ile62, dan Tyr134.





Gambar 3.Pose visualisasi interaksi senyawa golongan karotenoid dengan Reseptor GSK-3 $\beta$ .  
 (a) senyawa Crocin 2 (b) senyawa zeaxanthin (c) senyawa Crocetin glucosyl este

*Zeaxanthin* dengan nilai afinitas -10.2 kkal/mol memiliki 78% kemiripan interaksi asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu asam amino Pro136 dan Tyr134. Terbentuk juga ikatan van der waals pada residu Glu137, Arg141, Thr138, Asp200, Lys183, Lys85, Gly202, Ser203, Ser66, Asp183, Asn186, Gly185, Val70 dan Val135. Selain itu memiliki interaksi hidrofobik pada residu Thr216, Phe67, Cys199, Leu188 dan Ile62.

*Crocin 2* dengan nilai afinitas -11.5 kkal/mol memiliki 64% kemiripan interaksi asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu asam amino Tyr134, Pro136, dan Ser66. Selain itu terbentuk ikatan *van der waals* pada residu Gly63, Asn64, Ile62, Val70, Asp200, Asn186, Phe67, Lys188, Arg141, Glu137, Val135, Thr138 dan Leu188.

*Crocetin glucosyl ester* dengan nilai afinitas -10.4 kkal/mol memiliki 64% kemiripan interaksi asam amino dengan ligan alami dan terdapat ikatan hidrogen pada residu asam amino Tyr206 dan Ser60. Terbentuk juga ikatan van der waals pada residu Ile70, Ser203, Cys218, Asp181, Ser217, Asp200, Gly63, Cys166, Ile62, Tyr134, Ala83, Val135, Leu188, Asn64, Gly65, dan Lys188. Selain itu terbentuk interaksi hidrofobik pada residu Phe67 dan Val70.

Perbedaan nilai afinitas diprediksikan karena adanya perbedaan interaksi ligan dengan asam amino pada reseptor (Frimayanti, dkk., 2021), jika dilihat dari afinitasnya maka senyawa *crocin 2* yang mempunyai afinitas paling rendah dibandingkan dengan sembilan senyawa lainnya sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitasnya lebih baik dibandingkan yang lainnya, karena ketika semakin rendah nilai energi afinitasnya maka semakin sedikit energi yang dibutuhkan oleh gugus fungsi untuk menambah elektronnya sehingga semakin bermuatan negatif dan mudah berinteraksi dengan atom yang bermuatan positif pada asam amino (Santoso, 2015).

Berdasarkan hasil penambatan molekul dari sembilan senyawa yang nilai afinitasnya lebih rendah dari ligan alami dan hampir semua senyawa tersebut memiliki interaksi asam amino yang sama dengan ligan alami. Frimayanti (2021), menyatakan semakin banyak interaksi yang terjadi antara senyawa uji maka akan semakin stabil pula ikatan dengan reseptor. Hal ini disebabkan oleh reseptor yang tidak bersifat reaktif dan protein tersebut tidak dapat bersintesis lebih lanjut.

Berdasarkan hasil analisis data dan visualisasi hasil studi *in silico* menggunakan penambatan molekul, senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai

antidiabetes adalah senyawa *Kaempferol-7-O-glucoside*, karena senyawa tersebut memiliki nilai afinitas -11 kkal/mol, meskipun nilai afinitas senyawa ini tidak paling rendah dari senyawa *crocin 2*, akan terapi senyawa *crocin 2* tidak memiliki kesamaan interaksi asam amino khususnya pada ikatan hidrogen dengan ligan alami.

Berikut tabel persamaan hasil interaksi asam amino senyawa dari saffron yang memiliki energi afinitas lebih rendah dari ligan alami terhadap asam amino Glikogen Sintase Kinase-3 beta (GSK-3 $\beta$ ). Berdasarkan hasil tersebut terdapat 6 senyawa dari saffron yang memiliki interaksi dengan ikatan hidrogen,

ikatan hidrofobik, dan ikatan *van der wals* pada tingkat kemiripan asam amino ligan alami >50% yaitu senyawa kaempferol-7-O-glucoside kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 85%, senyawa Kaempferide kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 78%, senyawa Zeaxanthin kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 78%, senyawa *Crocetin glucosyl ester* kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 64%, senyawa 9-10-Dihydro-3-8-dihydroxy-1-methyl-9-10-dioxo-2-antracenecarboxylic acid kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 64%, dan senyawa Crocin 2 kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 64%.

Tabel 3. Hasil interaksi dengan asam amino

Nama Senyawa	Afinitas Energi (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik (Alkil dan Pi Alkil)	Ikatan Van Deer Wals	Persentase Kemiripan Interaksi
Ligan alami: 2WF/ N-[4-(isoquinolin-7-yl)pyridin-2-yl] Cyclopropanecarboxamide	-8.9	CYS199, ASP133, VAL135	ALA83, ILE62, LYS85, PHE67, VAL70, LEU188	ASP200, ARG141, VAL134, TYR134	THR138, LEU132,
9-10-Dihydro-3-8-dihydroxy-1-methyl-9-10-dioxo-2-antracenecarboxylic acid	-9.2	VAL135	ALA83, LEU188, , LYS85 VAL70	THR138, GLU137, ILE62, TYR134, PHE67, ASP200, LEU132	64%
Kaempferide	-9.0	PRO136, TYR134	VAL70, ILY62	PHE67, ASP200, LYS85, LEU132, ALA83, LEU188, VAL135, THR138, GLU137	78%
Kaempferol-7-O-glucoside	-11	CYS199, PRO136, ASN64, LYS183, GLY65	ASN186, VAL70, ALA83, LEU188, ILE62, TYR134	GLN185, LYS85, VAL135, THR18, PHE67, SER66	85%
Kaempferol 3-O-sophoroside	-9.5	GLU97, GLY202, SER66,	VAL87	VAL214, TYR216, SER203,	LEU88, ASN95, PHE67,

		ASP181	ASP200, LYS183	
Kaempferol sophoroside	7-	SER203, ASP66, ASP181, LYS183, <b>ASP200</b> , ARG96	ILE217, TYR216, SER219, <b>PHE67</b> , ASN186, GLY202, ASN95, LYS94	14%
Isorhamnetin neohesperidoside	4'- -10.6	ARG220, LYS103, SER219, SER66	<b>CYS199</b> , TYR222	LEU188, VAL70,ASP200,LYS85, GLY63, ASN64, GLY65, <b>PHE67</b> , GLN185
Zeaxanthin	-10.2	PRO136, <b>TYR134</b>	THR216, <b>PHE67</b> , <b>CYS199</b> , <b>LEU188</b> , ILE62	GLU137, <b>ARG141</b> , <b>THR138</b> , <b>ASP200</b> , LYS183, <b>LYS85</b> , GLY202, SER203, SER66, ASP183, ASN186, GLY185, <b>VAL70</b> , <b>VAL135</b>
Crocin 2	-11.5	<b>TYR134</b> , PRO136, SER66	—	GLY63, ASN64, <b>ILE62</b> , <b>VAL70</b> , <b>ASP200</b> , ASN186, <b>PHE67</b> , LYS188, <b>ARG141</b> , GLU137, <b>VAL135</b> , <b>THR138</b> , LEU188
Crocin glucosyl ester	-10.4	TYR206, SER60	<b>PHE67</b> , VAL70	ILE70, SER203, CYS218, ASP181, SER217, <b>ASP200</b> , GLY63, CYS166, ILE62, <b>TYR134</b> , <b>ALA83</b> , <b>VAL135</b> , <b>LEU188</b> , ASN64, GLY65, LYS188

Cetak tebal: manandakan persamaan interaksi asam amino dengan ligan alami (2WF)

Berdasarkan visualisasi 2D menggunakan BIOVIA *discoverystudio* 2019, ligan senyawa dari saffron (*Crocus sativus* L.) yang nilai afintasnya lebih rendah dari ligan alami memiliki kemiripan residu asam amino dengan senyawa ligan alami (2WF) sebagai kontrol, diantaranya ikatan hidrogen yang merupakan ikatan yang terjadi karena adanya gaya tarik menarik antara atom H dengan atom yang lain yang keelektronegatifannya besar pada suatu molekul. Serta ada ikatan *van der waals* yang merupakan hasil interaksi antara dua molekul. Ikatan *van der waals*

merupakan ikatan yang terbentuk ketika jarak ligan dan reseptor cukup dekat. Ikatan ini bersifat lemah namun karena jumlahnya yang banyak sehingga cukup berpengaruh terhadap kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor (Arwansyah, dkk., 2014). Kemudian ada interaksi hidrofobik yang juga berperan penting pada interaksi dalam kestabilan ligan terhadap reseptor, interaksi hidrofobik merupakan ikatan yang menghindari interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian menggunakan metode *in silico* terhadap 42 senyawa yang terkandung dari saffron (*Crocus sativus* L.) dengan reseptor GSK-3 $\beta$  yaitu terdapat 9 senyawa yang memiliki energi afinitas yang lebih rendah dari ligan alami yaitu berkisar antara -9 kkal/mol sampai -11,5 kkal/mol dan terdapat. Dan terdapat senyawa dari saffron yang memiliki kemiripan interaksi asam amino >50% dengan senyawa terbaik yaitu kaempferol-7-O-glucoside kemiripan interaksi dengan ligan alami sebesar 85%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dari saffron dapat menjadi kandidat obat antidiabetes.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini, termasuk dosen pembimbing sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association,(2018). Standards of Medical Care in Diabetes- 2018 M. Matthew C. Riddle, ed., Available at: <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>.
- Arwansyah, H. (2014) 'Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat', *jurnal dinamika*, 05 no 2, pp. 60–75. doi: 10.29244/11-19.
- Cheng G, Mei X, Yan YO, Chen J, Zhou Y, (2019). Identification of new NIK inhibitors by discriminatory analysis-based molecular docking and biological evaluation. *Arch Pharm.*; 352: e1800374.
- Coghlan MP, Culbert AA, Cross DA, Corcoran SL, Yates JW, Pearce NJ. (2000). Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription. *Chem Biol* 7: 793–803.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R. and Dewantisari, D. (2019) 'Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer Simulasi Dinamika Molekular Reseptor Estrogen Alfa dengan Andrografolid sebagai Anti Kanker Payudara', 6(2),65-76
- Ebrahimi, F., Sahebkar, A., Aryaeian,N., Pahlavani, N., Fallah, S.,Moradi, N., Abbasi, D., & Hosseini, A. F. (2019). Effects Of Saffron Supplementation On Inflammation And Metabolic Responses In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 2107–2115.<https://doi.org/10.2147/DMSO.S21666>
- Frimayanti, N., Djohari, M., & Khusnah, A. N. (2021). Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 87-95.
- Hosseini, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). Saffron (*Crocus sativus*) petal as a new pharmacological target: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 1091–1099. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.31243.7529>
- International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas 2019*, Ninth edition.
- Ismail, R. A. J. F., & Ningtyas, N. R. (2020). Potensi saffron sebagai antidiabates. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(1), 99–104.
- Katarasmtha, R., E. Herowato, R., Harmastuti, N., Gusdinar, T., (2009). Quercetin Derivatives Penambatan Based On Study Of Flavonoids Interactions To Cyclooxygenase-2 . *Indo J chem.* 9 (2): 297-302.
- Kemenkes RI. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta.
- Mohajeri, D. (2008) 'Anti-diabetic Activity of *Crocus sativus* L . ( Saffron ) Stigma Ethanolic Extract in Alloxan-induced Diabetic Rats', *Research Journal of Biological Sciences* 3, 9(January), pp. 1102–1108.DOI: <https://doi.org/10.2147/RJBS.S1102>

- 10.3923/jbs.2009.302.310
- Rachmania, R. A., Supandi and Cristina, F. A. . (2016) 'Analisis penambatan molekul senyawa flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada reseptor  $\alpha$ -glukosidase sebagai antidiabetes', *Pharmacy*. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Santoso, B., Hanwar, D., & Suhendi, A. (2015). Prediksi 3D-Molekular Aktivitas Turunan Senyawa Polihidroksi Zerumbon terhadap Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) Menggunakan DOCK6. In *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*.
- Shahbazian, H., Moravej Aleali, A., Amani, R., Namjooyan, F., Cheraghian, B., Latifi, S. M., Bahrainian, S., & Ghadiri, A.(2019). Effects of saffron on homocysteine, and antioxidant and inflammatory biomarkers levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 9(5), 436–445. <https://doi.org/10.22038/ajp.2019.12854>.
- Sudarsono, R. S., Hana, D. P., Agung, B. S., Dyah, A. R., dan Broto, S. (2016). Pemodelan *In Silico* Inhibitor GSK-3 $\beta$  (CHIR99021, CHIR98014, AZD1080, TWS119) dan Turunan Zerumbon Terhadap Protein4PTG Melalui Perangkat Lunak PyRx. Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah Indonesia. *ISSN 2407-9189*.
- Syahputra, G. (2015). Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Biotrends*. Volume 1, Nomor 1.
- Wang H, Brown J, Martin M. (2011). Glycogen synthase kinase 3: a point of convergence for the host inflammatory response. *Cytokine*. 53 (2): 130–40.
- Widowati, Wahyu. (2008). Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *JKM*. Vol.7 No.2
- World Health Organization. WHO. (2016). *Global Report on Diabetes*. ISBN 978 92 4 156525 7. [www.who.int](http://www.who.int)
- Bustanji, Y., Taha, M. O., Almasri, I. M., Al-Ghussein, M. A., Mohammad, M. K., & Alkhatib, H. S. (2009). Inhibition of glycogen synthase kinase by curcumin: Investigation by simulated molecular docking and subsequent in vitro/in vivo evaluation. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 24(3), 771-778.

Jurnal Pharmacia Mandala Waluya (JPMW) is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

