

**MOLECULAR DOCKING APPROACH TO PREDICTING ADME AND TOXICITY OF ACTIVE
COMPOUNDS IN BITTER MELON (*Momordica charantia* L.)
AS AN INHIBITOR OF α -AMYLASE**

Yosua Christabel Natanael¹, Tiara Ajeng Listyani², Rahmat Hidayat³

E-mail: yosuanatanael562@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a global health problem with a high prevalence in Indonesia, reaching 10.9% in 2023, driven by insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders. Synthetic drugs such as acarbose often cause gastrointestinal side effects, so natural alternatives from bitter melon, which is rich in flavonoids such as quercetin and rutin, are needed. This study aims to analyze the interaction of 23 bitter melon flavonoid compounds with α -amylase through molecular docking, predict ADME profiles and toxicity, and design new compounds as potential antidiabetic candidates. This study was conducted in silico using PyRx-AutoDock Vina for docking, VegaZZ, PyMOL, and Discovery Studio for optimization and visualization, SwissADME for ADME, and Toxtree for toxicity. The docking method was validated with an RMSD <2 Å. The docking results showed that genistein had a binding affinity of -7.4 kcal/mol, an RMSD value of 1.538 Å, and genistein had similarities with the native ligand at the ASP300 residue. Genistein had a good ADME profile and poor toxicity, namely High Class III. The newly designed compound from genistein, 4-(2-hydroxy-1-hydroxymethoxybutyl)cyclohexan-1-ol, has the same amino acid interactions as the native ligand and positive control, ASP300, with a binding affinity of -5.6 kcal/mol, an RMSD value of 1.223 Å, good ADME, and low toxicity. The active compound in bitter melon fruit has potential as an α -amylase inhibitor.

Keywords: α -Amylase, ADMET, Bitter melon, Molecular docking

**PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING* PREDIKSI ADME DAN TOKSISITAS
SENYAWA AKTIF BUAH PARE (*Momordica charantia* L.)
SEBAGAI *INHIBITOR* α -*AMYLASE***

Yosua Christabel Natanael¹, Tiara Ajeng Listyani², Rahmat Hidayat³

E-mail: yosuanatanael562@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes mellitus tipe 2 menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi tinggi di Indonesia, mencapai 10,9% pada 2023, didorong oleh resistensi insulin dan gangguan metabolisme karbohidrat. Obat sintetis seperti acarbose sering menimbulkan efek samping gastrointestinal, sehingga diperlukan alternatif alami dari pare yang kaya flavonoid seperti *quercetin* dan *rutin*. Penelitian bertujuan menganalisis interaksi 23 senyawa flavonoid pare dengan α -*amylase* melalui *docking molecular*, memprediksi profil ADME dan toksisitas, serta mendesain senyawa baru potensial sebagai kandidat antidiabetes. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan PyRx-AutoDock Vina untuk docking, VegaZZ, PyMOL, dan *Discovery Studio* untuk optimasi dan visualisasi, SwissADME untuk ADME, Toxtree untuk toksisitas. Validasi metode docking dilakukan dengan RMSD <2 Å. Hasil docking menunjukkan *genistein* memiliki binding affinity -7,4 kkal/mol, nilai RMSD 1,538 Å dan *genistein* memiliki kemiripan dengan ligan natif pada residu ASP300. *Genistein* memiliki profil ADME yang baik, dan toksisitas yang buruk yaitu High Class III. Desain senyawa baru dari *genistein* yaitu 4-2-hydroxy-1-hydroxymethoxybutylcyclohexan-1-ol memiliki interaksi asam amino yang sama dengan liganatif dan kontrol positif yaitu ASP300, binding affinity -5,6 kkal/mol, nilai RMSD 1.223 Å, ADME yang baik, dan toksisitas yang rendah. Senyawa aktif buah pare berpotensi sebagai inhibitor α -*amylase*.

Kata kunci: α -Amylase, ADMET, Molecular docking, Pare

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan permasalahan kesehatan global dengan prevalensi yang terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Laporan World Health Organization (WHO, 2023) menyebutkan bahwa lebih dari 537 juta penduduk dunia hidup dengan diabetes, dan angka tersebut diperkirakan akan bertambah menjadi 643 juta pada tahun 2030 serta mencapai 783 juta pada tahun 2045. Sebagian besar kasus diabetes didominasi oleh diabetes melitus tipe 2, yaitu sekitar 90–95%, yang ditandai oleh resistensi insulin serta peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan pada metabolisme karbohidrat (*International Diabetes Federation, 2025*).

Pengelolaan diabetes tipe 2 umumnya dilakukan melalui kombinasi terapi non-farmakologis (diet dan olahraga) serta farmakoterapi dengan obat antidiabetes oral, salah satunya Acarbose, yang bekerja sebagai *inhibitor enzim α -amylase* dan *α -glukosidase* untuk memperlambat degradasi karbohidrat di saluran pencernaan. Namun, penggunaan acarbose dan obat sintesis sejenis sering menimbulkan efek samping gastrointestinal, seperti flatulensi, diare, dan ketidaknyamanan perut (Kumar & Samanta, 2021). Karena itu, pencarian alternatif inhibitor α -amilase alami dengan efek samping minim menjadi fokus utama dalam penelitian antidiabetes berbasis bahan alam.

Buah pare dikenal mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, triterpenoid, saponin, alkaloid, dan fenolik yang berkontribusi terhadap aktivitas biologisnya, termasuk antidiabetes, antioksidan, dan antiinflamasi (Oyelere *et al.*, 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak buah pare dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga 24–30% pada model hewan diabetes (Farhan *et al.*, 2022), yang diduga terkait dengan mekanisme penghambatan *α -amylase* dan *α -glukosidase*.

Molecular docking merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi orientasi dan afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor protein, sehingga dapat menggambarkan kestabilan kompleks ligan-protein berdasarkan nilai energi bebas pengikatan serta jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik (Listyani *et al.*, 2019).

Studi *in silico* menjadi salah satu pendekatan modern untuk menelusuri potensi aktivitas antidiabetes dari senyawa alami secara efisien. Metode *molecular docking* digunakan untuk memprediksi afinitas dan interaksi ligan (senyawa aktif) dengan reseptor target (*α -amylase*) secara komputasional. Dengan teknik ini, peneliti dapat menilai stabilitas kompleks ligan–reseptor berdasarkan nilai *binding affinity* dan tipe ikatan seperti ikatan hidrogen dan hidrofobik (Basnet *et al.*, 2023). Selain

itu, untuk memperkuat hasil prediksi aktivitas biologis, dilakukan pula analisis ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*) menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi sifat farmakokinetik, serta prediksi toksisitas dengan ProTox-II guna memastikan keamanan senyawa (Deviana, 2021).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini memanfaatkan pendekatan desain penelitian eksperimental berbasis komputer secara *in silico* untuk menyelidiki interaksi antara 23 senyawa flavonoid yang terkandung pada tanaman pare (*Momordica charantia* L.) terhadap enzim α -*amylase*.

ALAT DAN BAHAN

ALAT

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa laptop Acer model Aspire A314-23M dengan spesifikasi processor AMD Ryzen 57520U with Radeon Graphics, RAM 8 Giga Byte. Perangkat lunak (*software*) yang digunakan untuk mengolah data adalah system operasi Windows 11, ChemDraw 14.0.0 64bit, Chem3D 14.0.0 64bit, Discovery Studio Visualizer V2025, VegaZZ 3.1.1.42, PyRx- Python 0.8-AutoDock Vina, Swiss ADME, Toxtree dan *PyMOL*.

BAHAN

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Struktur tiga dimensi enzim α -

amylase yang diunduh dari *Protein Data Bank* (RCSB PDB), desain struktur 2D dan 3D ligan uji dari 23 senyawa aktif buah pare menggunakan aplikasi Chemdraw 14.0.0, struktur senyawa 2-*acetamido-2-deoxy-beta-D-gluco*pyranose yang digunakan sebagai ligan natif, struktur acarbose yang digunakan sebagai kontrol positif, dan struktur paracetamol yang digunakan sebagai kontrol negatif.

PROSEDUR PENELITIAN

Pengunduhan Makromolekul

Makromolekul α -*amylase* yang diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB). Untuk α -*amylase* dengan kode identitas PDBID:1CPU (RCSB, 1999) disimpan dalam format ,pdb.

Pemisahan Rantai Makromolekul

Pemisahan struktur makromolekul dengan ligan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*

Preparasi Ligan Uji

Struktur dua dimensi 23 senyawa ligan uji dibuat menggunakan aplikasi Chemdraw 14.0.0, kemudian dikonversi ke model 3D dengan Chem3D 14.0.0

Optimasi Ligan Uji

Struktur dua dimensi dari senyawa yang akan dianalisis terlebih dahulu dibuka menggunakan perangkat lunak VegaZZ, kemudian dikonversi ke dalam bentuk tiga dimensi dan ditambahkan atom hidrogen. Muatan senyawa selanjutnya disesuaikan dengan pemberian muatan parsial Gasteiger serta penerapan forcefield Autodock. Proses minimisasi

dilakukan hingga 3000 langkah guna memperoleh konformasi paling stabil, sementara tahap optimasi bertujuan menghasilkan energi molekul yang paling rendah. Selanjutnya masing-masing senyawa yang telah dioptimasi disimpan dalam format .mol.

Validasi Metode Docking

Validasi dilakukan dengan membandingkan pose ligan hasil docking terhadap ligan natif pada situs aktif protein menggunakan PyMOL. Validasi metode docking dilakukan menggunakan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode tersebut dianggap memenuhi kriteria validitas apabila nilai RMSD yang diperoleh tidak melebihi 2 Å.

Proses Molecular Docking

Proses *docking molecular* menggunakan software PyRx dengan sistem AutoDock Vina menggunakan *gridbox*. Parameter yang digunakan pada proses *docking molecular* adalah *binding energy* dengan satuan kkal/mol dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Semakin rendah nilai *binding energy*, maka semakin kuat ikatan antara senyawa ligan dan reseptor. Hasil *docking molecular* disimpan dalam format .PDB.

Visualisasi Hasil

Hasil *docking molecular* divisualisasikan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*. Visualisasi dilakukan secara 2D untuk mengetahui ikatan yang terjadi.

Prediksi Parameter ADME

Nilai ADME diprediksi menggunakan website Swiss ADME

(<https://www.swissadme.ch/>).

Parameter yang dilihat pada uji ADME meliputi *Physicochemical properties* (*Formula, molekular weight, Num, H-bond acceptors, Num. Hbond donors*), *Lipophilicity, Water solubility, Pharmacokinetics* (*GI absorption, BBB permeant, CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor*), *Druglikeness* (*Bioavailability score*).

Prediksi Parameter Toksisitas

Prediksi toksisitas pada penelitian ini dilakukan melalui pendekatan *in silico* dengan bantuan software Toxtree guna memperkirakan potensi toksisitas senyawa yang diuji. Hasil toksisitasnya ditampilkan pada *Classification Area* dan untuk melihat rincian *decision tree* dapat dilihat di *Method - View decision tree*.

Desain Senyawa Baru

Proses desain obat melibatkan beberapa tahap, dimulai dengan identifikasi senyawa yang memiliki sifat biologis signifikan dan diakhiri dengan optimasi, mencakup profil aktivitas hingga sintesis kimia obat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Docking Molecular

Berdasarkan hasil dari proses *molecular docking* senyawa uji terhadap protein *α -amylase* menunjukkan bahwa 23 ligan uji dan 3 ligan pembanding menghasilkan nilai RMSD dan $\Delta G_{Binding}$ terbaik (terendah). Data hasil *docking* diperoleh nilai energi ikatan rentang -5.1 kkal/mol sampai -8.9 kkal/mol dan nilai

RMSD rentang 1.0 sampai 1.814. Hasil nilai RMSD dan $\Delta G_{Binding}$ sesuai dengan literatur yaitu nilai RMSD kurang dari 3 untuk kesejajaran konformasi struktur masih dapat diterima tetapi nilai paling optimal adalah kurang dari 2. Makin kecil nilai $\Delta G_{Binding}$ maka interaksi dengan senyawa pembanding semakin bagus (Listyani *et al.*, 2019). Hasil *molecular docking* dari 23 ligan uji terhadap nilai $\Delta G_{Binding}$ jika dibandingkan dengan 2-*acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose* sebagai pembanding, Acarbose sebagai kontrol positif, dan parasetamol sebagai kontrol negatif, terdapat yang lebih tinggi dari kontrol pembanding dan kontrol positif, yaitu paracetamol sebagai kontrol negatif memiliki $\Delta G_{binding}$ -5.1 dan nilai RMSD 2.189. Namun, dari 23 ligan uji, *Hesperidin* dengan nilai $\Delta G_{Binding}$ terendah yaitu -8.9 masih dikatakan stabil, namun tidak cukup stabil jika dibandingkan dengan kontrol pembanding dan kontrol positif. Hasil *docking* kemudian disimpan dalam format .pdb dan dianalisis interaksi asam amino yang terjadi menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*.

Interaksi Ligan Uji Dengan Reseptor

Berdasarkan pola interaksi residu asam amino, sejumlah senyawa uji menunjukkan kesesuaian ikatan *conventional hydrogen bond* dengan ligan natif dan kontrol positif yaitu Asam Aspartat (ASP) dan Glutamin (GLU). Sehingga mengindikasikan kemampuan untuk meniru sebagian model

pengikatan ligan standar pada bagian pengikatan α -*amylase* dan berpotensi menghasilkan aktivitas biologis yang serupa. Senyawa yang memiliki residu ikatan amino yang spesifik dengan acarbose meliputi *Vicenin*, dan *Genistein*. Kesamaan ini mendukung interpretasi bahwa ligan-ligan tersebut berpotensi mengakses situs aktif yang sama dan memanfaatkan residu serupa dengan ligan natif dan kontrol positif dalam proses pengikatan, hal ini sejalan dengan penelitian Baroroh *et al.*, 2023 yang menyatakan bahwa semakin banyak residu asam amino yang sama dengan ligan natif dan kontrol positif maka semakin besar peluang ligan uji memiliki aktivitas yang mirip. Sehingga, dapat dianggap sebagai kandidat yang paling menjanjikan karena tidak hanya memiliki afinitas yang baik, tetapi juga meniru model pengikatan kontrol positif secara lebih detail.

Hasil Parameter ADME

Berdasarkan kategori *molecular weight* sebagian besar senyawa flavonoid seperti *quercetin*, *kaemferol*, *isorhamnetin*, *myricetin*, *catechin*, *epicatechin*, *apigenin*, *luteolin*, *naringenin*, *genistein*, *fisetin*, *morin*, *chrysin*, *baicalein*, *kaemferol-3-o-glucoside*, *isoquercetin*, *rhamnetin*, dan *quercetin-3-o-glucoside* memiliki berat molekul di bawah 500 Da, sehingga memenuhi kriteria aturan Lipinski. Hal ini sejalan dengan penelitian Zhang *et al.*, 2022 yang menyatakan bahwa berat molekul yang relatif rendah mendukung

kemampuan senyawa untuk menembus membran biologis dan meningkatkan peluang absorpsi oral yang baik. Sebaliknya, senyawa flavonoid yang mengandung seperti *rutin*, *naringin*, *hesperidin*, *vicenin*, *procyanidin*, memiliki berat molekul lebih besar dari 500 Da akibat penambahan unit gula. Meskipun demikian, pelanggaran ini masih dapat ditoleransi untuk senyawa bahan alam. Hal ini sejalan dengan penelitian Zhang *et al.*, 2022 yang menyatakan bahwa flavonoid glikosida umumnya memiliki berat molekul tinggi namun tetap menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan.

Pada kategori lipofilisitas (LogP), hasil menunjukkan bahwa semua senyawa flavonoid memiliki nilai LogP dalam rentang yang mendukung permeabilitas membran. Nilai LogP yang moderat mencerminkan keseimbangan antara kelarutan dan kemampuan menembus membran lipid. Hal ini sejalan dengan penelitian Sun *et al.*, 2023 yang menyatakan bahwa flavonoid dengan LogP moderat cenderung memiliki profil farmakokinetik yang lebih seimbang sebagai kandidat obat oral.

Pada kategori *hydrogen bond donor* (HBD) dan *hydrogen bond acceptor* (HBA), menunjukkan bahwa sebagian besar flavonoid memenuhi batas maksimal aturan Lipinski, yaitu ≤ 5 donor dan ≤ 10 akseptor ikatan *hydrogen*. Jumlah donor dan akseptor yang sesuai mendukung keseimbangan antara kelarutan dan permeabilitas membran.

Senyawa flavonoid seperti *rutin*, *naringin*, *hesperidin*, *kaemferol-3-o-glucoside*, *isoquercetin*, *vicenin*, *procyanidin*, dan *quercetin-3-o-glucoside* yang menunjukkan jumlah donor dan akseptor ikatan *hydrogen* yang lebih tinggi akibat keberadaan gugus gula. Kondisi ini meningkatkan kemampuan membentuk ikatan *hydrogen* dengan air, namun dapat menghambat difusi pasif melalui membran lipid. Hal ini sejalan dengan penelitian Kumar *et al.*, 2022 yang melaporkan bahwa peningkatan jumlah HBD dan HBA dapat menurunkan permeabilitas oral senyawa.

Berdasarkan kategori GI *absorption* sebagian besar senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.) menunjukkan prediksi absorpsi gastrointestinal yang tinggi hingga rendah. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji berpotensi diserap secara efektif melalui saluran pencernaan setelah pemberian oral. Sebagian besar senyawa yang diujikan memiliki nilai GI *absorption* yang tinggi, kecuali 10 senyawa berikut yang sulit diserap di saluran pencernaan yaitu *Quercetin*, *Rutin*, *Myricetin*, *Naringin*, *Hesperidin*, *Kaemferol-3-o-glucoside*, *Isoquercetin*, *Vicenin*, *Procyanidin*, *Quercetin-3-o-glucoside*. Hal itu dapat disebabkan karena senyawa-senyawa tersebut relatif memiliki karakteristik yang hampir sama seperti banyak mengandung gugus hidroksil dan karboksilat yang menyebabkan *topological polar surface area* (TPSA) sangat tinggi, sehingga sulit

menembus membran lipid secara difusi pasif. Hal tersebut juga dapat disebabkan karena berat molekul yang besar dan fleksibilitas terbatas, sehingga menurunkan permeabilitas pada gastrointestinal (Lee *et al.*, 2025).

P-glikoprotein (PGP) memiliki fungsi sebagai penghalang biologis dengan mengeluarkan racun dalam dalam sel. Parameter ini memprediksi apakah suatu senyawa uji kemungkinan besar merupakan substrat/inhibitor P-glikoprotein (Latif *et al.*, 2018). Dari 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), terdapat 20 senyawa yang teridentifikasi Yes, secara farmakokinetik, kondisi ini kurang menguntungkan karena senyawa berpotensi dipompa keluar dari sel usus sehingga menurunkan konsentrasi sistemik. Hal ini sejalan dengan penelitian Zhang *et al.*, 2022 yang menyatakan bahwa senyawa yang merupakan P-gp substrate berpotensi mengalami efluks di sel epitel usus sehingga menurunkan konsentrasi sistemik. Namun, status P-gp substrate tidak memengaruhi langsung afinitas ligan–reseptor pada studi *molecular docking*, melainkan lebih berperan pada ketersediaan obat secara *in vivo* .

Penetrasi *blood–brain barrier* (BBB) merupakan salah satu parameter yang dapat diprediksi melalui pendekatan *in silico* dengan tingkat akurasi tertentu. Nilai penetrasi yang tinggi diperlukan pada obat-obatan yang ditujukan untuk mencapai sistem saraf pusat. Molekul

senyawa dapat melintasi BBB melalui difusi pasif secara transseluler ataupun melalui sistem transport aktif. Namun demikian, pada pengembangan obat non-SSP, kemampuan menembus BBB perlu ditekan guna meminimalkan risiko efek farmakologis yang tidak diinginkan serta potensi neurotoksisitas (Huang *et al.*, 2024). Dari 23 senyawa flavonoid pare (*Momordica charantia* L.), didapat bahwa semua senyawa tidak dapat menembus BBB.

Indikator senyawa aktif di metabolisme dan memengaruhi aktivitas enzim di hepar diukur berdasarkan kemampuannya mengaktifkan atau menghambat enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme obat di hepar seperti CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, dan CYP2C9 (Ishmahdina *et al.*, 2022). CYP1A2 ditemukan di retikulum endoplasma dan ekspresinya dapat diinduksi oleh beberapa hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH). Substrat endogen dari enzim ini belum diketahui, namun CYP1A2 dapat memetabolisme beberapa PAH menjadi zat antara karsinogenik. Enzim CYP2D6 merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalisis senyawa basa yang memiliki atom nitrogen terprotonasi dengan jarak 4-7Å. Enzim CYP3A4 adalah enzim yang sering berperan dalam metabolisme sebagian besar obat dan merupakan mekanisme yang sangat penting dalam farmakokinetika obat, dimana inhibitor enzim ini berperan dalam metabolisme obat, dengan kemampuan yang luas

dalam oksidasi berbagai substrat. Enzim CYP2C19 bekerja pada senyawa penghambat pompa proton dimana efek farmakokinetik enzim ini mencakup metabolisme beberapa antidepresan, antijamur, dan antimalaria. Enzim CYP2C9 dapat mengkatalis senyawa asam lemah yang memiliki akseptor ikatan hidrogen dimana pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa enzim ini dapat memetabolisme senyawa sulfonilurea (Listyani *et al.*, 2022).

Dalam penelitian ini, semua senyawa uji menunjukkan CYP1A2 inhibitor = No, yang menandakan risiko interaksi farmakokinetik rendah dengan obat lain yang dimetabolisme oleh CYP1A2. Hal ini sejalan dengan penelitian Falconi *et al.*, 2022 menegaskan bahwa senyawa yang tidak menghambat CYP1A2 berpotensi memiliki profil farmakokinetik yang lebih stabil, meminimalkan perubahan kadar obat lain secara sistemik.

Seluruh senyawa dalam tabel prediksi menunjukkan No pada CYP2C19 inhibitor, mengindikasikan bahwa senyawa uji tidak berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik melalui jalur ini. Hal ini sejalan dengan penelitian Arimori *et al.*, 2023 menekankan bahwa senyawa yang tidak menghambat CYP2C19 cenderung memiliki profil metabolik yang konsisten dan aman, terutama ketika digunakan bersama obat lain.

Semua senyawa menunjukkan No pada CYP2C9 inhibitor, yang berarti tidak ada indikasi penghambatan metabolisme

obat lain yang dimetabolisme oleh CYP2C9. Hal ini sejalan dengan penelitian Zheng *et al.*, 2021, senyawa non-inhibitor terhadap CYP2C9 membantu mengurangi risiko perubahan kinetik obat lain yang signifikan, sehingga meningkatkan profil keamanan klinis.

Hasil prediksi menunjukkan bahwa semua senyawa tidak menghambat CYP2D6, yang mencerminkan profil interaksi metabolik yang rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian Wang *et al.*, 2022 menyatakan bahwa senyawa yang tidak menghambat CYP2D6 cenderung memiliki profil metabolisme yang stabil, penting dalam pengembangan obat baru. Semua senyawa menunjukkan No pada CYP3A4 inhibitor, yang merupakan indikator kuat bahwa senyawa-senyawa ini memiliki risiko interaksi metabolik yang rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian Liu *et al.*, 2023, obat atau ligan yang tidak menghambat CYP3A4 menunjukkan potensi pengembangan yang lebih aman secara klinis, karena tidak mengganggu metabolisme obat lain dalam jumlah besar.

Bioavailability score adalah prediksi probabilitas berapa besar fraksi senyawa yang tersedia secara sistemik setelah pemberian oral dan efektif mencapai target biologis. Angka ini berkisar antara 0,0–1,0, dimana:

a. $\geq 0,55$ → peluang bioavailabilitas oral *moderate to good*

b. $< 0,55 \rightarrow$ bioavailabilitas oral poor atau membutuhkan optimasi formulasi

Parameter ini penting karena energi ikatan dari *docking molecular* saja tidak menjamin aktivitas biologis *in vivo* jika senyawanya tidak tersedia cukup di dalam sistem sirkulasi. Berdasarkan uji farmakokinetika terhadap 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), terdapat 18 senyawa menunjukkan skor $\geq 0,55$. hal ini menunjukkan bahwa 18 senyawa uji tersebut memiliki absorpsi usus yang memadai, serta mampu mencapai konsentrasi plasma yang lebih tinggi daripada senyawa dengan skor rendah dan menunjukkan probabilitas lebih besar untuk menghasilkan efek farmakologis *in vivo* yang dapat dievaluasi lebih lanjut dalam uji hewan atau klinis (Wang *et al.*, 2023).

Hasil Parameter Toksisitas

Berdasarkan uji toksisitas yang telah dilakukan menggunakan aplikasi *Toxtree* terhadap 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), analisis menggunakan parameter *Cramer Rules*, diketahui bahwa 23 senyawa uji termasuk dalam *High (Class III)*. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena mengandung gugus reaktif, seperti struktur heterosiklik serta lakton atau diester siklik (Resvita *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki struktur kimia

yang dianggap tidak aman atau berpotensi menyebabkan toksisitas yang signifikan (Listyani *et al.*, 2022).

Berdasarkan parameter *Carcinogenicity (genotox and nongenotox) and mutagenicity rulebase by ISS*, diketahui bahwa 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), menunjukkan negatif terhadap genotoksik dan nongenotoksik karsinogenik. Hal ini menunjukkan senyawa-senyawa tersebut tidak bersifat karsinogenik.

Berdasarkan parameter *in vitro mutagenicity (Ames test) alert by ISS*, diketahui bahwa 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), menunjukkan tidak ada peringatan terhadap mutagenisitas *S. typhimurum*.

Hasil Molecular Docking Senyawa Baru

Dari 23 senyawa aktif buah pare, senyawa *genistein* dipilih sebagai senyawa induk karena senyawa ini memiliki nilai toksisitas yang kurang baik tetapi memiliki ikatan residu asam amino dan profil ADME yang baik. Acarbose dipilih sebagai senyawa pembanding karena memiliki interaksi yang paling mirip dengan ligan natif akan tetapi memiliki profil ADME dan tingkat toksisitas yang kurang baik.

Nama struktur senyawa baru dilihat dengan cara pilih menu *Structure* lalu klik *Convert structure to name*. Dengan demikian didapatkan nama struktur dari hasil desain senyawa baru yaitu nama strukturnya *4-(2-hydroxy-1(hydroxymethoxy)butyl)cyclohexan-1-ol*.

Selanjutnya struktur senyawa baru diubah ke dalam format 3D menggunakan Chem3D, dan dioptimasi menggunakan program VegaZZ. Pada senyawa baru kemudian dilakukan proses docking dengan makromolekul α -*amylase*, setelah itu dilihat residu asam amino pada aplikasi *Discovery Studio Visualizer*, lalu dilakukan uji toksisitas serta uji parameter ADME (Wardani & Listyani, 2024).

Setelah dilakukan modifikasi desain senyawa baru pada senyawa *genistein* dengan senyawa pembanding acarbose menghasilkan senyawa baru 4-(2-hydroxy-1-

(hydroxymethoxy)butyl)cyclohexan-1-ol, didapatkan hasil modifikasi desain senyawa baru yang cukup baik. Analisis residu asam amino menunjukkan *genistein* berikatan dengan residu penting ASP A dan GLU A, yang diketahui merupakan residu katalitik pada enzim *amylase*. Interaksi dengan residu katalitik merupakan faktor penting karena berpengaruh langsung terhadap penghambatan aktivitas enzim. Residu asam amino dari desain senyawa baru memiliki kesamaan dengan ligan natif yaitu ASP A. Untuk hasil docking pada protein α -*amylase* terdapat perubahan nilai *binding affinity* dari -7.4 kkal/mol menjadi -5.6 kkal/mol, nilai RMSD juga terjadi perubahan dari 1.538Å menjadi 1.223Å.

Hasil dari uji ADME pada senyawa baru didapatkan hasil bahwa 4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethoxy)butyl)cyclohexan-1-ol

memiliki parameter fisikokimia yang baik (Berat molekul 218.29 g/mol, dan logP 0.87), sehingga GI *absorption* menjadi *high*, ukuran molekul yang kecil dan sifat lipofilisitas moderat. Hasil prediksi ADME sesuai dengan kriteria Lipinski, namun pada farmakokinetik *genistein* dan acarbose menunjukkan indikator Pgp *substrate* Yes sedangkan senyawa baru tidak. Pada penelitian sebelumnya, inhibisi CYP dapat menyebabkan interaksi obat, sehingga profil senyawa baru yang tidak menghambat enzim CYP utama menjadi keunggulan penting dalam pengembangan obat aman (Bello *et al.*, 2025).

Uji toksisitas *Cramer* menunjukkan bahwa *genistein* dan acarbose berada pada *High Class III*, yang berarti keduanya memiliki struktur kimia kompleks dan potensi toksisitas lebih tinggi bila dibandingkan senyawa baru (Resvita *et al.*, 2020). Hasil prediksi toksisitas didapatkan bahwa senyawa baru tidak bersifat toksik (*Low Class I*), karsinogenik maupun mutagenis. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa molekul dengan banyak gugus fungsional reaktif cenderung diklasifikasikan ke kelas III (Silva, 2024).

Selain itu, pemangkasan bagian aromatik mengurangi potensi munculnya *structural alert* untuk mutagenisitas, karena banyak motif mutagenik berasal dari sistem aromatik terkonjugasi, pada penelitian sebelumnya oleh Silva dan

Andrade, 2024 yang menunjukkan bahwa pengurangan fragmen aromatik mengurangi risiko *alert* genotoksik dalam model prediksi komputasi. Pengurangan benzene dapat menurunkan toksisitas, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa molekul dengan lebih sedikit cincin aromatik lebih aman secara toksikologi dan metabolik (Roveri *et al.*, 2024).

Secara keseluruhan, modifikasi berupa pengurangan cincin benzene dan rantai aromatik membuat senyawa baru memiliki profil ADME dan toksisitas yang lebih baik, meskipun afinitas *docking* menurun. Hal ini menjadikan senyawa baru tetap memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut melalui optimasi struktur lanjutan, terutama dengan fokus pada perbaikan interaksi aromatik tanpa meningkatkan toksisitas. Hal ini menunjukkan desain senyawa baru memiliki interaksi yang mirip dengan ligan natif, serta memiliki aktivitas ADME yang baik dan toksisitas yang bagus.

Dapat disimpulkan bahwa senyawa baru ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan Genistein dan Acarbose. Efektivitas penghambatannya lebih kuat, dengan bioavailabilitas yang lebih baik, berat molekul yang lebih rendah, serta absorpsi gastrointestinal (GI) yang tinggi, sehingga senyawa lebih mudah menembus dinding sel usus dan mencapai target aksi dengan lebih efektif. Kondisi tersebut berpotensi mengurangi efek samping pada saluran

cerna karena molekul yang diserap dengan baik dapat meminimalkan sisa karbohidrat yang difermentasi di usus besar. Selain itu, penghambatan enzim α -*amylase* yang lebih efisien akan memperlambat pemecahan karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana, sehingga memberikan kontrol gula darah yang lebih baik melalui penurunan kadar glukosa yang lebih signifikan. Molekul berukuran kecil ini juga cenderung lebih stabil di lingkungan asam lambung dan lebih tahan terhadap degradasi enzim pencernaan lain, sehingga efek kerjanya menjadi lebih konsisten. Oleh karena itu, senyawa baru ini berpotensi kuat dikembangkan sebagai kandidat antidiabetes oral yang menargetkan reseptor enzim α -*amylase*.

KESIMPULAN

Pada 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.) yang memiliki ikatan spesifik dengan residu asam amino α -*amylase* serta menunjukkan nilai ΔG dan nilai RMSD yang memenuhi syarat yaitu *Vicenin* (-7.1 kkal/mo; 1.333 Å) dan *Genistein* (-7.4 kkal/mol; 1.538 Å).

Pada uji parameter ADME, dari 23 senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.), terdapat 9 senyawa yang tidak sesuai dengan RO5 Lipinski yaitu *Rutin*, *Naringin*, *Hesperidin*, *Vicenin*, *Quercetin-3-O-Glucoside*, *Isoquercetin*, *Myricetin*, *Kaemferol-3-O-Glucoside*.

Pada uji toksisitas 23 senyawa pare (*Momordica charantia* L.), semua

senyawa uji memiliki tingkat toksisitas yang buruk yaitu *High Class III*.

Pada desain senyawa baru, diperoleh hasil senyawa modifikasi dari *genistein* yaitu *4-(2-hydroxy-1-(hydroxymethoxy)butyl)cyclohexan-1-ol*.

Senyawa baru tersebut memiliki efektivitas penghambatan yang kuat, memiliki interaksi asam amino yang sama dengan liganatif dan kontrol positif, memiliki nilai ΔG yaitu $-5,6$ kkal/mol, nilai RMSD $1,223 \text{ \AA}$, serta memiliki prediksi ADME yang baik dan toksisitas yang rendah.

SARAN

Saran penelitian selanjutnya adalah melakukan sintesis atau isolasi senyawa aktif buah pare yang memiliki nilai ΔG terbaik dan profil ADME serta toksisitas paling menjanjikan, kemudian di formulasikan dalam bentuk sediaan oral obat antidiabetes berbasis inhibitor α -*amylase*. Selain itu, perlu dilakukan uji secara *in vivo* pada hewan coba untuk mengevaluasi efek penurunan glukosa darah, keamanan, dan profil farmakokinetik sediaan yang telah disintesis, sehingga dapat mengonfirmasi hasil prediksi *in silico* dan memperkuat dasar pengembangan kandidat obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Arimori, K., Takahashi, M., & Watanabe, Y. (2023). *Evaluation of cytochrome P450 inhibition profiles in predicting metabolic safety and drug-drug interaction risk*. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 48, 100485.
- Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z.S., Destiarani, W., Rohmatullah, F.G. dan Yusuf, M., 2023. *Molecular interaction analysis and visualization of protein ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer*. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), pp.22-30.
- Basnet, S., et al. (2023). *Identification of potential human pancreatic α -amylase inhibitors through virtual screening and ADMET analysis*. *PLOS ONE*.
- Bello, A. S., Ahmed, M., Khattak, S., & Ullah, R. (2025). *QSAR, molecular docking, molecular dynamics and ADMET analysis of novel derivatives as potential NS5B inhibitors*. *Journal of Molecular Structure*.
- Deviana, K. Z. (2021). *Analisis Penambatan Molekuler dan Prediksi Toksisitas serta ADME dari Senyawa Aktif Momordica charantia L.* *Jurnal Pharmacy*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Falconi, M., Gentile, F., & de Vivo, M. (2022). *Cytochrome P450 1A2 inhibition and drug-drug interaction risk: Implications for pharmacokinetic stability*. *Drug Metabolism Reviews*, 54(3), 356–370.
- Farhan, A., et al. (2022). *Manfaat Jus Buah Pare terhadap Glukosa Darah dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus*. *Jurnal Farmamedika STTIF Indonesia*, 7(2), 45–52.
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas (11th ed.)*. Brussels, Belgium: IDF.

- Kumar, A., & Samanta, S. (2021). *Momordica charantia: A potent antidiabetic phytomedicine. International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(4), 15–23.
- Kumar, A., Singh, P., & Sharma, V. (2022). *Flavonoids as α -amylase and α -glucosidase inhibitors: Molecular docking and pharmacokinetic perspectives*. *Computational Biology and Chemistry*, 99, 107718.
- Latif, A., Batool, M., Ahmad, B., & Zafar, M. (2018). *Role of P-glycoprotein in drug disposition and pharmacokinetics: An in silico approach*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(10), 2509–2518.
- Lee, D.H., Kim, J.W., Cong, R., Park, J.S., Nguyen, C.H.B., Park, K., Kang, K. and Shim, S.M., 2025. *Exploring absorption indices for a variety of polyphenols through Caco-2 cell model: insights from permeability studies and principal component analysis*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.
- Listyani, T. A. (2019). *Analisis Docking Molekular Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Nonnukleosida HIV-1-Reverse Transcriptase Beserta Prediksi Parameter ADME dan Toksisitas*. Universitas Setia Budi Surakarta.
- Listyani, T. A., Fauzi, F., Siska Wardani, T., Selangor Malaysia, M., Ilmu, J., Alam, S., Program, S., & Tinggi Ilmu Kesehatan Kendal, S. (2022). *In Silico ADME AND Toxicity Studies Of Derivate Phthalimide Compounds As Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor*. *Global Health Science Group*, 3(1), 17–26.
- Listyani, T., Fauzi, F., Ariyanti, A., & Wardani, T. S. (2024). *In silico ADME and toxicity studies of phthalimide derivatives as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors*. *Proceedings of the International Conference on Nursing and Health Sciences*, 3(1), Article 1109.
- Oyelere, R., et al. (2022). *Phytochemical profiling and bioactivity of Momordica charantia fruit extract*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 16(5), 120–131.
- Roveri, V., Lopes Guimarães, L., Kiyotani, R., & Correia, A. T. (2024). *An integrated in silico/in vivo approach to assess the human and ecologic risk potential of an antiplatelet drug (Clopidogrel)*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Advance online publication.
- Silva, F., & Andrade, C. (2024). *Toxicity prediction and chemical hazard classification using structural alerts and Cramer Rules: Advances in computational toxicology*. *Computational Toxicology*, 26, 101–118.
- Sun, L., Xiong, S., Li, X., Chu, H., Deng, Z., Liu, J., Mu, Y., & Yao, Q. (2023). *Comparative pharmacokinetics of four major compounds after oral administration of Mori Cortex total flavonoid extract in normal and diabetic rats*. *Frontiers in Pharmacology*, 14, Article 1148332.
- Zhang, H., Zhou, Y., Liu, D., & Chen, J. (2022). *Molecular docking and ADMET evaluation of flavonoids as potential antidiabetic agents*. *Molecules*, 27(18), 6041.
- Zheng, Y., Chen, X., Liu, Y., & Wang, J. (2021). *Clinical relevance of CYP2C9 inhibition in drug metabolism and pharmacokinetic drug–drug interactions*. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 46(4), 497–508.