

## KAJIAN MOLECULAR DOCKING LIGAN PADA *Glucagon Like-Peptide-1 Receptor (GLP-1R)*

### STUDY OF MOLECULAR DOCKING LIGANS IN *Glucagon Like-Peptide-1 Receptor (GLP-1R)*

Lukman Hakim<sup>1</sup>, Syaiful Prayogi<sup>2</sup>, Mega Kartikasari<sup>3\*</sup>, Feri Kanti Rahayu<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Harapan Bangsa, Jalan Raden Patah No. 100, Ledug, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3 Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia

<sup>4</sup>Program Studi Farmasi Program Sarjana (S-1), Universitas Bhakti Mandala Husada Slawi, Indonesia

#### Abstract

*Hyperglycemia is associated with relatively specific long-term microvascular complications and an increased risk of cardiovascular disease. The effectiveness of reducing A1C GLP-1 allows Glucagon Like-Peptide-1 Receptor (GLP-1R) to be an attractive option as a target for diabetes drugs. This study was conducted with the aim of estimating the interaction of several ligands with GLP-1R. Test ligands were used using Marvin Sketch, BDS and MVD were used for docking simulation and visualization. The study showed that the 4 constituent compounds in snakehead fish had potential binding among other test compounds.*

**Keywords:** *Channa striata*, free fatty acids, hyperglycemia

#### Article Info

##### Article history

Submission: December 28, 2023

Accepted: January 25, 2023

Publish: January 30, 2023

#### Abstrak

Hiperglikemia berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler jangka panjang yang relatif spesifik serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Efektivitas penurunan A1C GLP-1 memungkinkan *Glucagon Like-Peptide-1 Receptor (GLP-1R)* menjadi salah satu pilihan yang menarik sebagai target obat diabetes. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk memperkirakan interaksi beberapa ligan terhadap GLP-1R. Ligan uji digunakan menggunakan *Marvin Sketch*, BDS dan MVD digunakan untuk simulasi *docking* dan visualisasi. Penelitian menunjukkan 4 senyawa konstituen pada ikan gabus memiliki pengikatan yang potensial diantara senyawa uji lainnya.

**Kata kunci:** *Channa striata*, asam lemak bebas, hiperglikemia

#### Ucapan terimakasih

##### Correspondence:

**Lukman Hakim**

Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Harapan Bangsa, Jalan Raden Patah No. 100, Ledug, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182, Indonesia



## PENDAHULUAN

Diabetes ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Perkeni, 2015). Hiperglikemia berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler jangka panjang yang relatif spesifik serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Fiorentino *et al.*, 2013). Komplikasi patogenesis melibatkan gangguan metabolisme dan hemodinamik, termasuk hiperglikemia, resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, dan disfungsi imun (Verhulst *et al.*, 2019; Leutner *et al.*, 2021).

*Glucagon Like-Peptide-1 Receptor* (GLP-1R) menjadi salah satu pilihan yang menarik sebagai target obat diabetes karena secara efektif menurunkan A1C dan berat badan serta memiliki risiko hipoglikemia yang rendah (Komatsu *et al.*, 2013; Trujillo, Nuffer and Smith, 2021).

Beberapa obat baru yang tergolong agonis reseptor GLP-1 seperti dulaglutide, exenatide telah dilakukan serangkaian uji klinis (Trujillo, Nuffer and Smith, 2021). Penelitian ini mencoba mengeksplorasi senyawa-senyawa yang dilaporkan memiliki aktivitas agonis terhadap reseptor GLP-1 untuk kemungkinan dilakukan pengembangan senyawa yang didasarkan kepada struktur dan aktivitas. Ikatan intermolekul antar ligan-protein target dilakukan secara *in silico* dengan *docking molecular*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan menggunakan perangkat computer Windows 11 RAM 8 GB Processor Intel Core i5 Gen 8<sup>th</sup>, *software Mulegro Virtual Docker* (MVD), *MarvinSketch*, dan *Discovery Studio Visualizer* (DSV). Kristalografi protein target GLP-1 (PDBID: 5VEW) diunduh dari bank data protein

<https://rscb.org/> dan beberapa model ligan uji (gambar 1) diperoleh dari literatur (Carullo *et al.*, 2021; Son, Kim and Im, 2021; Mohan *et al.*, 2022; Odoemelum *et al.*, 2022).

### Preparasi Protein

Protein target yang telah diunduh dihilangkan molekul yang tidak diperlukan selama proses *docking* seperti penghapusan molekul air dan memisahkan ligan alami.

### Preparasi Model Ligan Uji

Model ligan/senyawa uji dibuat struktur 2D dan 3D menggunakan *MarvinSketch* dan disimpan dalam format \*.mol.

### Proses Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menambatkan ligan *reference* dari protein target (PDBID: 5VEW) menggunakan MVD pada resolusi MolDock *grid score* 0.30 Å, pusat radius X: 20,72; Y: 31,79; Z: 28,76 sphere:15 Å. Metode docking dikatakan baik jika nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara konformasi pose hasil *docking* dan kristalografi  $\leq 2$  Å. Protein dan ligan yang telah dipreparasi ditambatkan menggunakan metode yang tervalidasi.

### Visualisasi dan Analisis Hasil Docking

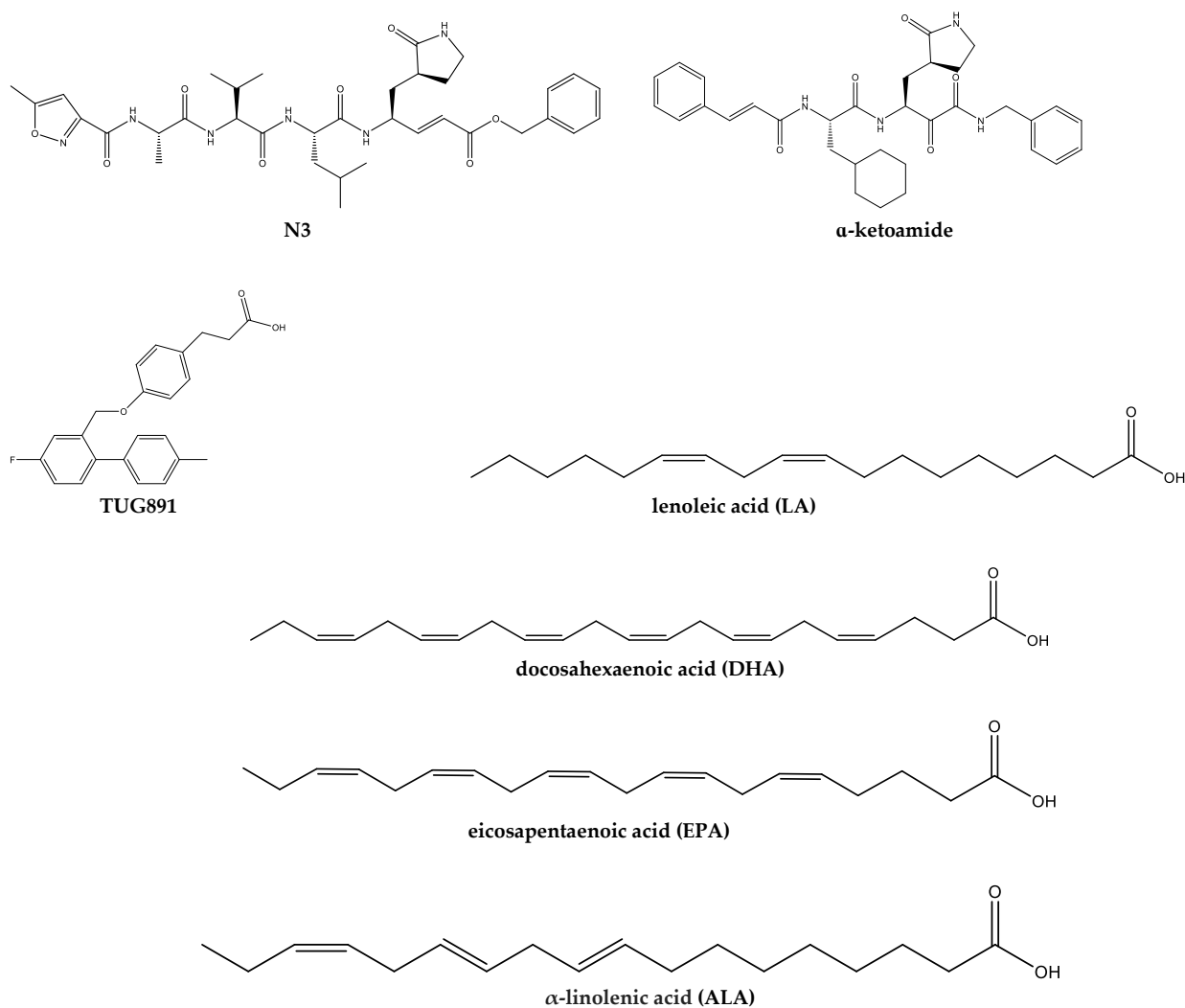
Hasil docking berupa *score docking* dilakukan peringkat masing-masing ligan uji dan interaksi ligan-protein divisualisasi secara 2D dan 3D menggunakan DSV untuk melihat interaksi intermolekul.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil validasi metode *docking* disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 2, berdasarkan nilai RMSD ( $0,323 < 2$  Å) dan ikatan hydrogen yang terbentuk sama antara co-kristal dan *re-docking* serta memberikan energi ikatan yang sedikit lebih rendah (lebih baik) serta mode

pengikatan yang identic, hal ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan dinyatakan

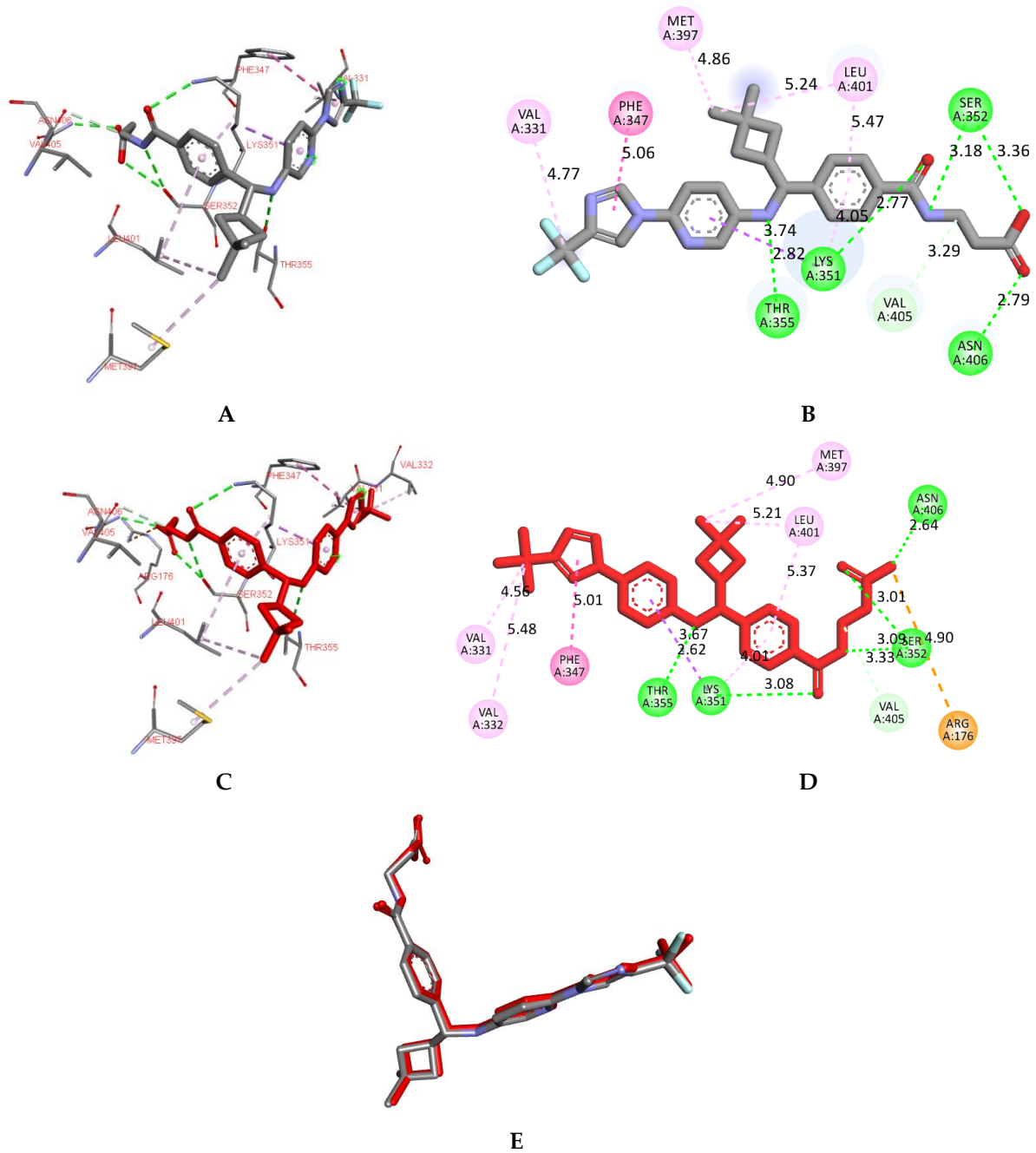
valid dan dapat diterapkan pada *docking* pada senyawa uji.



**Gambar 1.** Senyawa/ligan uji

**Tabel 1.** Hasil validasi metode *docking* (re-docking reference ligan vs co-kristal)

Senyawa/ligan	Rerank Score	RMSD ( $\text{\AA}$ )	Ikatan hidrogen	Ikatan lain
Reference ligan	-94,780	-	THR355, LYS351, SER352, ASN406, VAL405	Hidrofobik (LEU401, MET397, PHE347, VAL331)
Re-docking reference ligan	-105,911	0,323	THR355, LYS351, SER352, ASN406, VAL405	Hidrofobik (LEU401, MET397, PHE347, VAL331, VAL332); Pi- kation (ARG176)

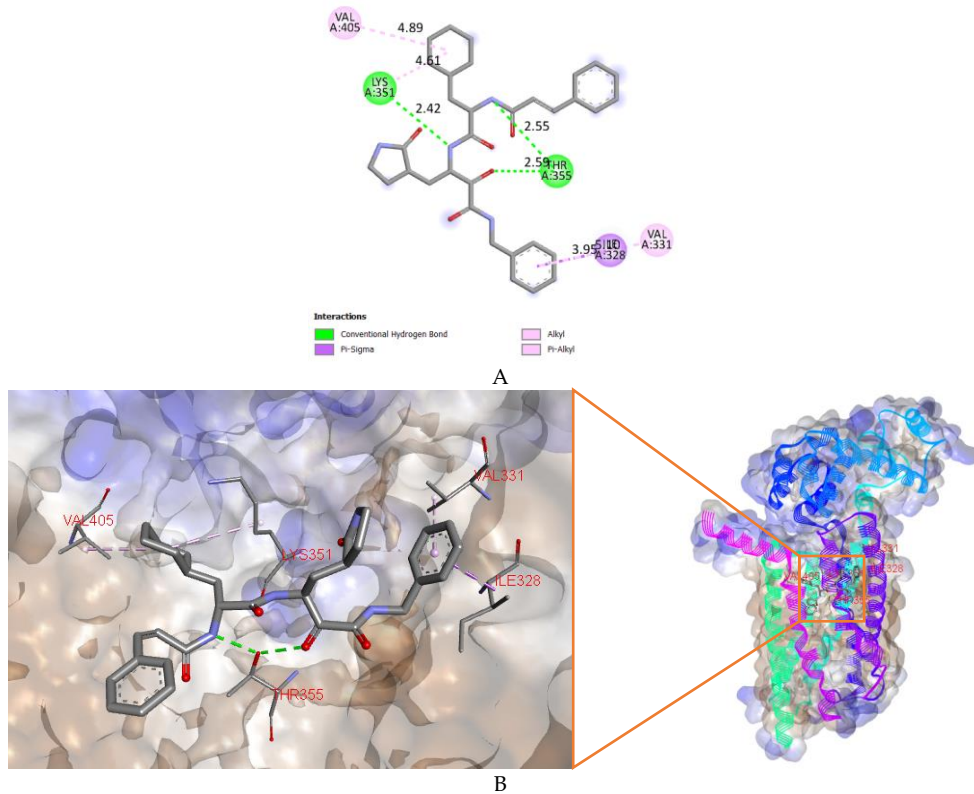


**Gambar 2.** Visualisasi validasi metode docking (re-docking reference ligan vs co-kristal). Ikatan ligan reference co-kristal (A-B). Ikatan ligan reference re-docking (C-D). Superimpose ligan co-kristal vs re-docking (E).

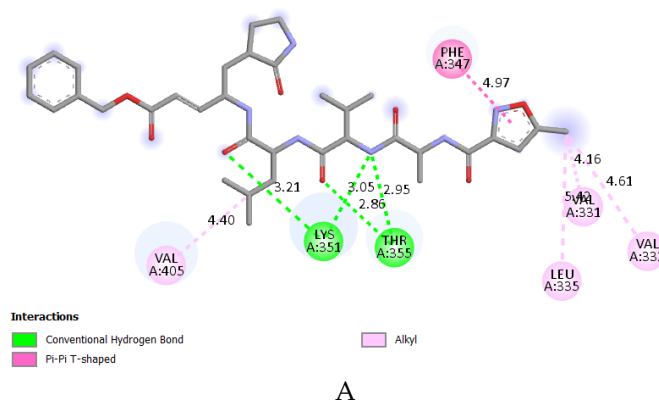
**Tabel 2.** Hasil docking ligan uji pada protein GLP-1R

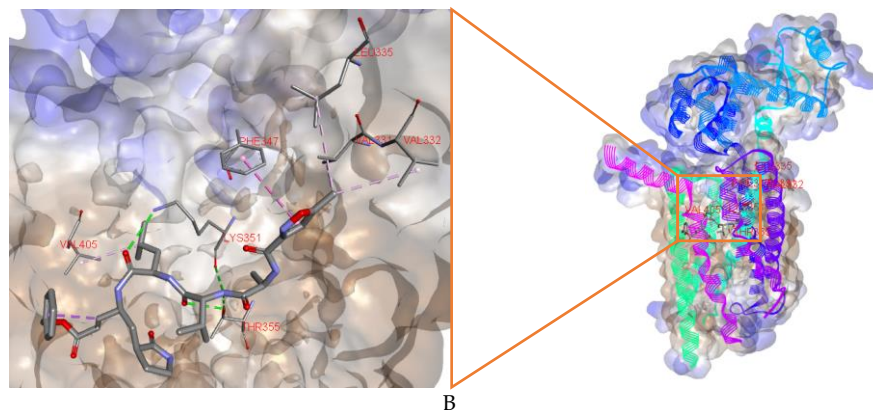
Senyawa/ligan	Rerank Score	Ikatan hidrogen	Ikatan lain
$\alpha$ -ketoamide	-67,402	LYS351, THR355	Hidrofobik (ILE328, VAL331, VAL405, LYS351)
N3	-59,107	LYS351, THR355,	Hidrofobik (VAL405, PHE347, VAL331, LEU335, VAL332)
TUG891	-68,781	ASN406, THR355	Elektrostatik Pi-kation (LYS351), Hidrofobik ((LYS351, PHE347, VAL405)
LA	-102,114	LEU349, ILE345, ASN406	Hidrofobik (ARG348, VAL405, LEU401, LYS351)

DHA	-93,556	ARG176, ASN406	Hidrofobik (ARG348, VAL405, LEU401, LYS351, PHE347, ALA350, LEU354, VAL331)
EPA	-97,416	LEU349, LEU401, SER352, ASN406	Hidrofobik (ARG348, LEU349, LEU401, VAL405, LYS351)
ALA	-94,015	LEU401, SER352, TYR402	Hidrofobik (LEU401, ARG348, VAL405, LYS351, PHE347, LEU354)

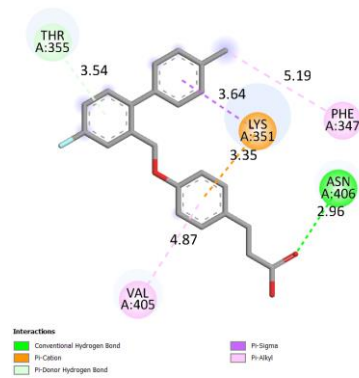


**Gambar 3.** Hasil *docking*  $\alpha$ -ketoamide pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D (B).

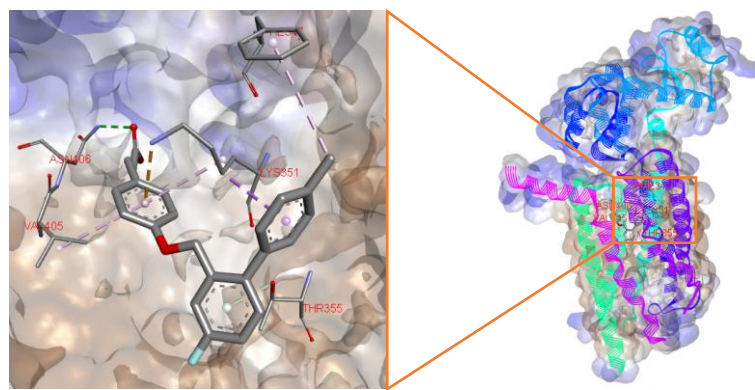




**Gambar 4.** Hasil *docking* N3 pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D

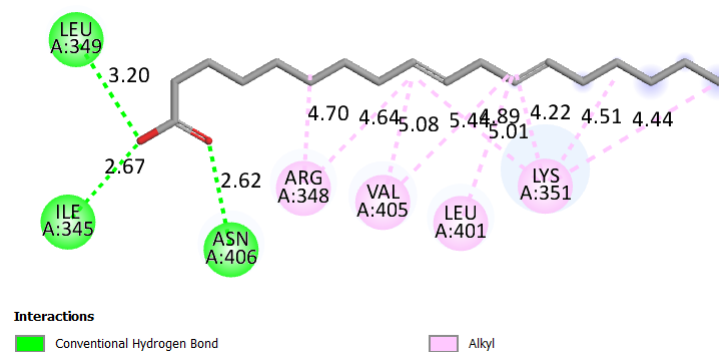


A

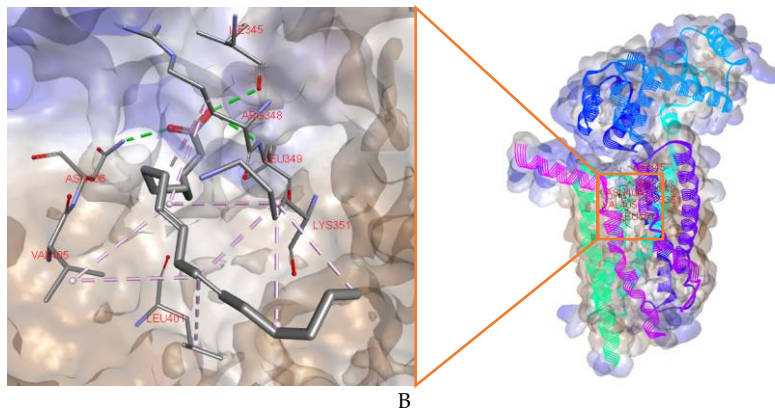


B

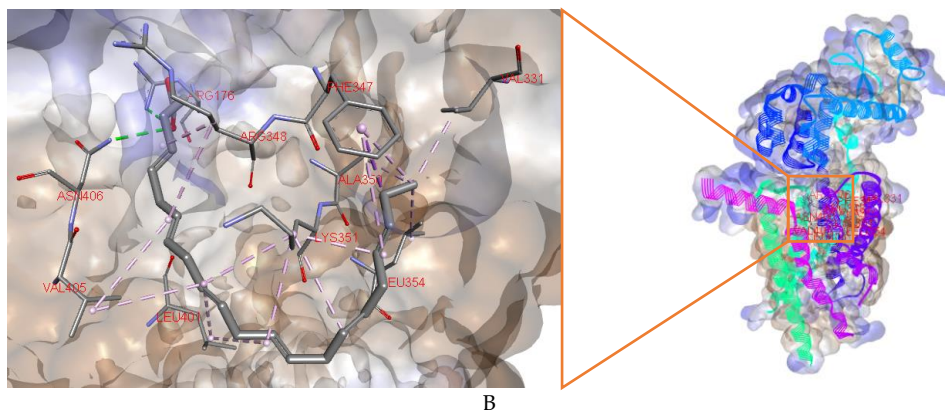
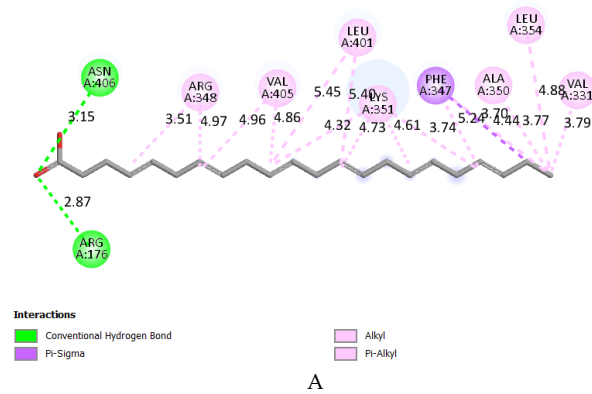
**Gambar 5.** Hasil *docking* TUG891 pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D



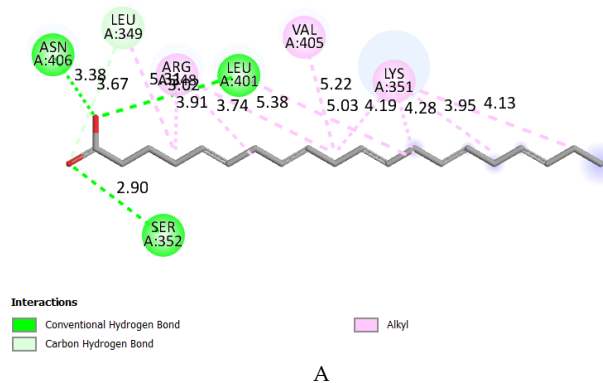
A



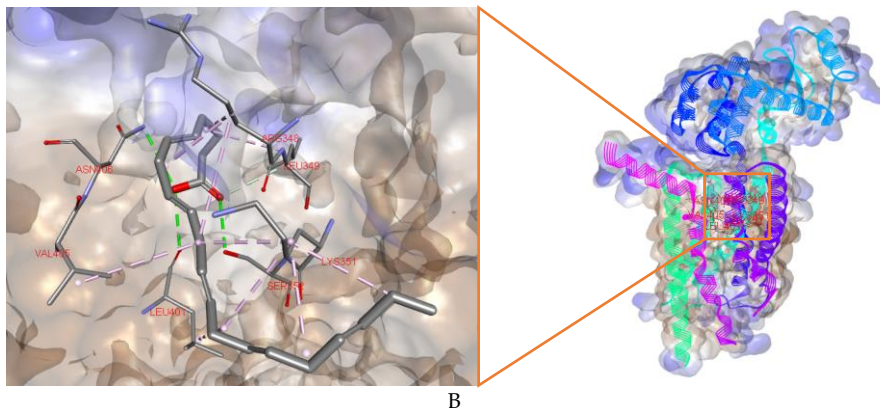
**Gambar 6.** Hasil *docking* LA pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D



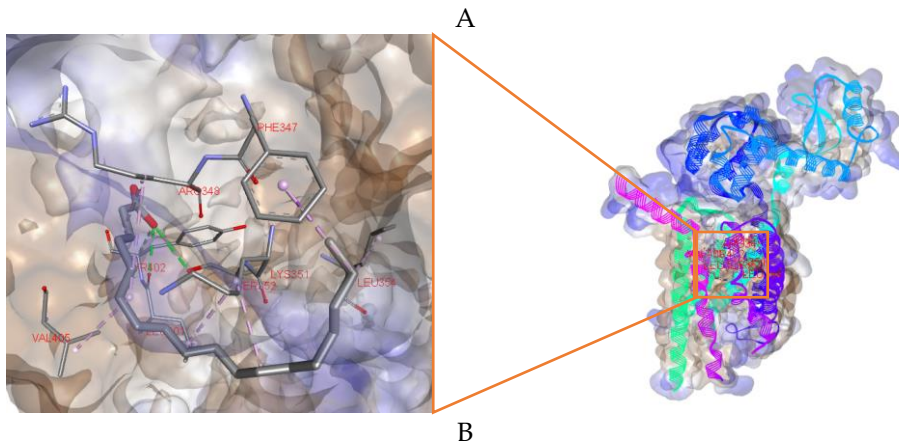
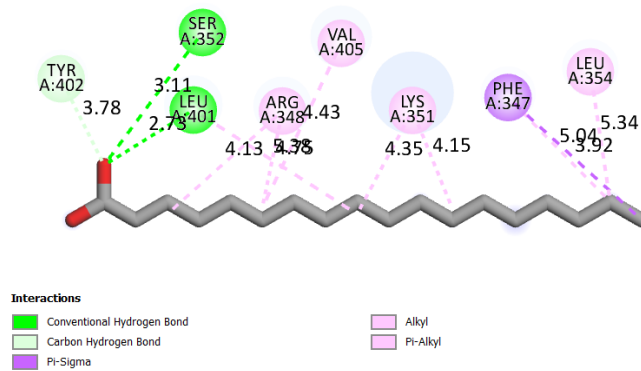
**Gambar 7.** Hasil *docking* DHA pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D







**Gambar 8.** Hasil *docking* EPA pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D



**Gambar 9.** Hasil *docking* ALA pada protein GLP-1R. Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 2D (A). Tampilan interaksi ligan-residu asam amino 3D

Simulasi *docking* menggunakan MVD diperoleh data berupa *score docking* (*rerank score*). Protein GLP-1R digunakan sebagai reseptor target dan beberapa molekul yang diperoleh dari literatur serta konstituen asam lemak dari minyak ikan gabus (*Channa striata*) digunakan sebagai ligan uji. Ikan gabus merupakan ikan air tawar yang telah terbukti mengandung asam lemak tak jenuh tunggal dan ganda, terutama kandungan LA,

ALA, EPA, dan DHA yang cukup tinggi (Mustafa *et al.*, 2014). Hasil simulasi *docking* ligan uji disajikan pada Tabel 2 dan Gambar 3-9. Ikatan hidrogen dan hidrofobik mendominasi disemua kompleks ligan-protein yang terbentuk. Ikatan elektrostatis Pi-kation hanya terbentuk pada TUG891 yakni melibatkan residu asam amino LYS351. Ikatan electrostatik umumnya berkaitan dengan afinitas pengikatan, struktur, karakteristik

kimia, dan stabilitas serta dengan reaktivitas biologis protein (Klebe, 2013). Menurut Apriani (2015), adanya interaksi electrostatic dan ikatan hidrofobik juga memberikan kontribusi pada nilai energi ikatan dari konformasi ligan.

Konstituen asam lemak dari minyak ikan gabus (LA, ALA, EPA, dan DHA) memberikan *rerank score* terbaik diantara senyawa uji. LA menunjukkan nilai *rerank score* terbaik (-102,114), hal ini menunjukkan pengikatan secara spontan terhadap reseptor target. Ikatan hidrogen yang terbentuk melibatkan interaksi atom H (LA) (*donor*) dan O (*acceptor*) pada asam amino LEU349, ILE345 dan ASN406. Ikatan hidrogen yang terbentuk pada ALA, EPA, dan DHA juga melibatkan atom H-O, ikatan ini tergolong cukup kuat (Itoh et al. 2019; N Baker 2006; Panigrahi and Desiraju 2007). Ikatan hidrofobik yang terbentuk juga berkontribusi pada stabilitas protein. Ikatan hidrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik (Hariono et al., 2016). Ikatan hidrofobik penting dalam penggabungan daerah non-polar molekul obat dengan sisi non-polar reseptor biologis dengan membentuk *quasi-crystalline structures (icebergs)* (Patrick 2013; Siswandono 2016)

Penelitian ini juga sejalan dengan studi lain yang menyatakan, efek omega 3 yang terdapat pada minyak ikan gabus terhadap penurunan gula darah sesuai dengan penelitian Qin et al. 2015 menyampaikan hasil minyak ikan secara signifikan menurunkan glukosa darah pasien dengan  $mean \pm SD$  sebesar  $0,76 \pm 0,56$  mmol/ L dengan  $p < 0,05$  Qin et al. 2015.

Asam lemak Omega 3 merupakan *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs). Omega 3 terdiri dari beberapa senyawa aktif yaitu  $\alpha$ -

linolenic acid (ALA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) (Salem and Eggersdorfer, 2015). Asam lemak omega 3 dapat menyebabkan penurunan glukosa darah serta peningkatan sensitivitas insulin melalui stimulasi sekresi GLP-1, penurunan stres retikulum endoplasma dan perbaikan fungsi mitokondria (Iwase, Kamei and Takeda-Morishita, 2015).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan asam lemak konstituen pada ikan gabus mampu berikatan dengan GPR-1A secara spontan dan stabil.

## DAFTAR PUSTAKA

- Carullo, G. et al. (2021) 'GPR120/FFAR4 Pharmacology: Focus on Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus Drug Discovery', *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(8), pp. 4312–4332. Available at: [https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHE.M.0C01002/ASSET/IMAGES/LARGE/JM0C01002\\_0009.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHE.M.0C01002/ASSET/IMAGES/LARGE/JM0C01002_0009.JPEG).
- Fiorentino, T. et al. (2013) 'Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases', *Current Pharmaceutical Design*, 19(32), pp. 5695–5703. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612811319320005>.
- Iwase, Y., Kamei, N. and Takeda-Morishita, M. (2015) 'Antidiabetic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: From Mechanism to Therapeutic Possibilities', *Pharmacology & Pharmacy*, 06(03), pp. 190–200. Available at: <https://doi.org/10.4236/pp.2015.63020>.
- Komatsu, M. et al. (2013) 'Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective', *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6), pp. 511–516. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdi.12094>.
- Leutner, M. et al. (2021) 'Risk of typical

- diabetes-associated complications in different clusters of diabetic patients: Analysis of nine risk factors', *Journal of Personalized Medicine*, 11(5), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3390/jpm11050328>.
- Mohan, S. *et al.* (2022) 'Molecular docking and identification of G-protein-coupled receptor 120 (GPR120) agonists as SARS COVID-19 MPro inhibitors', *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.1186/S43141-022-00375-8/TABLES/2>.
- Mustafa, A. *et al.* (2014) 'The Effect of Channastriata Extract on Total Amino Acid, Arginine, and Leucine Concentration in Serum of Streptozotocin Induced Diabetic Rat', *International Journal of Science and Technology (IEESE)*, 3(4), pp. 22–27.
- Odoemelam, C.S. *et al.* (2022) 'In Silico Ligand Docking Approaches to Characterise the Binding of Known Allosteric Modulators to the Glucagon-Like Peptide 1 Receptor and Prediction of ADME/Tox Properties', *Applied Biosciences*, 1(2), pp. 143–162. Available at: <https://doi.org/10.3390/applbiosci1020010>.
- Perkeni (2015) 'Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa', *Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa di Bulan Ramadan*, p. 82. Available at: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf&ved=2ahUKEwjy8KOs8cfoAhXCb30KHQb1Ck0QFjADegQIBhAB&usg=AOv>.
- Qin, Y. *et al.* (2015) 'Fish oil supplements lower serum lipids and glucose in correlation with a reduction in plasma fibroblast growth factor 21 and prostaglandin E2 in nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia: A randomized clinical trial', *PLoS ONE*, 10(7), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133496>.
- Salem, N. and Eggersdorfer, M. (2015) 'Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition?', *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(2), pp. 147–154. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.00000000000000145>.
- Son, S.E., Kim, N.J. and Im, D.S. (2021) 'Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science', *Biomolecules & Therapeutics*, 29(1), p. 22. Available at: <https://doi.org/10.4062/BIOMOLTHER.2020.213>.
- Trujillo, J.M., Nuffer, W. and Smith, B.A. (2021) 'GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12. Available at: [https://doi.org/10.1177/2042018821997320/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_2042018821997320-FIG2.JPEG](https://doi.org/10.1177/2042018821997320/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2042018821997320-FIG2.JPEG).
- Verhulst, M.J.L. *et al.* (2019) 'Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus', *Frontiers in Endocrinology*, 10(56), pp. 1–49. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056>.