

PENDEKATAN *DOCKING* MOLEKULER DAN PREDIKSI ADME: POTENSI DERIVAT FLAVONOID ROSELA (*Hibiscus sabdariffa* L.) SEBAGAI AGEN ANTI OBESITAS MELALUI MODULASI RESEPTOR IL-10

Tiara Ajeng Listyani ^{1*)} | Dinar Azizah ¹⁾

¹⁾ Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa Surakarta, Indonesia

* Penulis Korespondensi : tiara_ajenglistyani@udb.ac.id

Submitted : 03-12-2025

Accepted : 24-12-2025

Published : 30-12-2025

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemanfaatan bunga rosela dapat mengobati salah satunya yaitu obesitas. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa berkhasiat antiobesitas yang terkandung dalam bunga rosela melalui ekstraknya dengan melihat nilai *binding affinity* dan interaksi asam amino dari komposisi ekstrak bunga rosela. **Metode:** Senyawa uji digambar lalu diubah ke 3D menggunakan *software ChemOffice* dan target uji yang telah dipreparasi menggunakan aplikasi *Biovia Discovery Studio* selanjutnya dipreparasi menggunakan aplikasi *VegaZZ*. Target yang telah dipreparasi ditambahkan dengan ligan *native* menggunakan *software Pyrx-Phyton 0.8 Autodock Vina* untuk melakukan validasi metode docking selanjutnya dilakukan analisis *docking* terhadap semua ligan uji dan dilihat interaksi asam amino melalui aplikasi *Biovia Discovery Studio*. Seluruh ligan uji dilakukan prediksi ADME menggunakan program *SwissADME*. **Hasil:** docking 11 struktur senyawa ekstrak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) derivat flavonoid ditemukan dua senyawa yang berpotensi sebagai antiobesitas berdasarkan nilai *binding affinity* dan asam amino yang berkontribusi terhadap interaksi dengan ikatan hydrogen asam amino dimana interaksi tersebut mirip senyawa NAG yang merupakan ligan asli protein target yaitu Kaempferol-3-rutinosid dan Quercetin-3-rutinosid. **Kesimpulan:** Prediksi ADME semua struktur senyawa memenuhi persyaratan *Lipinski's rule of five* sehingga dapat diprediksi memiliki peluang untuk menjadi obat oral.

Kata kunci: *Docking Molekuler; Autodock Vina; SwissADME; IL-10; NAG; Rosela*

ABSTRACT

Background: The use of rosella flowers can treat one of them, namely obesity. **Objective:** This study aims to determine the anti-obesity compounds contained in rosella flowers through their extracts by looking at the binding affinity value and amino acid interactions of the composition of rosella flower extract. **Methods:** The test compound is drawn and then converted to 3D using the *ChemOffice* software and the test target that has been prepared using the *Biovia Discovery Studio* application is then prepared using the *VegaZZ* application. The prepared target is docked with a native ligand using the *Pyrx-Phyton 0.8 Autodock Vina* software to validate the docking method, then docking analysis is carried out on all test ligands and amino acid interactions are viewed through the *Biovia Discovery Studio* application. All test ligands are predicted by ADME using the *SwissADME* program. **Results:** The docking results of 11 compounds of rosella flower extract (*Hibiscus sabdariffa* L.) flavonoid derivatives found two compounds that have the potential to be antiobesity based on the binding affinity value and amino acids that contribute to the interaction with hydrogen bonds of amino acids

where the interaction is similar to the NAG compound which is the original ligand of the target protein, namely Kaempferol-3-rutinoside and Quercetin-3-rutinoside. **Conclusion:** ADME predictions of all compound structures meet the requirements of Lipinski's rule of five so that they can be predicted to have the potential to become oral drugs.

Keyword: Docking Molekuler; Autodock Vina; SwissADME; IL-10; NAG; Rosela

PENDAHULUAN

Obesitas adalah suatu keadaan terjadinya penimbunan jaringan lemak tubuh sebagai akibat pola makan yang berlebihan. Kriteria obesitas menurut WHO ditandai dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m² (Nurtitus *et al.*, 2022). Obesitas sering kali disertai dengan peradangan kronis, di mana sel-sel lemak (adiposit) melepaskan sitokin pro-inflamasi. Interleukin-10 berfungsi untuk menetralkan efek ini dan mengurangi peradangan juga dapat mempengaruhi metabolisme lipid dan glukosa, yang penting dalam pengelolaan berat badan dan kesehatan metabolik. Interleukin-10 menjaga keseimbangan antara respons imun pro-inflamasi dan anti-inflamasi, yang dapat terganggu pada individu dengan obesitas (Suleiman *et al.*, 2020).

Meskipun IL-10 secara klasik dikenal sebagai sitokin anti-inflamasi, perannya dalam konteks obesitas telah menarik perhatian karena obesitas erat kaitannya dengan peradangan kronis tingkat rendah. Obesitas menyebabkan disregulasi produksi IL-10, dan peningkatan kadar IL-10 sering dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa yang lebih baik, menunjukkan peran protektifnya (Makki, 2013). Modulasi jalur IL-10 berpotensi menawarkan pendekatan baru dalam manajemen obesitas dengan menekan peradangan sistemik yang mendasari resistensi insulin dan disfungsi adiposit. Studi telah menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas IL-10 dapat membalikkan beberapa aspek disfungsi

metabolik yang disebabkan oleh obesitas (Hong, 2018). Potensi *Hibiscus sabdariffa* L. sebagai agen antiobesitas telah didukung oleh penelitian sebelumnya, termasuk studi *in vivo* pada hewan model yang menunjukkan penurunan berat badan signifikan, akumulasi lemak tubuh, dan perbaikan profil lipid setelah pemberian ekstrak Rosela (Hernández, 2018). Efek ini dikaitkan dengan kandungan fitokimia, termasuk flavonoid, yang memiliki kemampuan anti-inflamasi dan antioksidan (Al-Anbari, 2015).

Upaya untuk menurunkan prevalensi obesitas untuk mencegah terjadinya resiko degenerative, dengan menggunakan obat sebagai antiobesitas adalah orlistat, yang merupakan salah satu agen terapeutik pada obesitas yang memiliki kemampuan menurunkan absorpsi kalori di intestinal. Namun penggunaan orlistat dalam jangka panjang akan menyebabkan efek samping seperti mual, diare, dan sering buang air besar (Deswati *et al.*, 2022). Dengan adanya efek samping tersebut perlu dilakukan pengobatan menggunakan bahan alam untuk meminimalisir efek samping.

Bunga rosela memiliki 11 senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan dan anti-inflamasi, berpotensi melawan berbagai penyakit. Ekstrak bunga rosela juga mengandung asam malat yang berperan dalam meningkatkan metabolisme dan energi (Diyah, 2023). Mengetahui potensi pengobatan dari tanaman bunga rosela, dapat dilakukan dengan metode *in silico* yaitu dengan molecular docking serta dilakukan uji nilai

prediksi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) untuk mendapatkan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat kimia.

Metode *in silico* dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana obat mempengaruhi sistem biologis yang akhirnya dapat meningkatkan penggunaan klinis, menghindari efek samping dan memandu pemilihan dan pengembangan pengobatan yang lebih baik. Studi ini memberi manfaat tambahan untuk menghasilkan hipotesis tentang mekanisme biologis obat atau penyakit dalam proses penemuan kandidat obat baru (Pagadala *et al.*, 2017).

Molecular docking adalah metode *in silico* yang berbasis komputasi. Metode ini dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat antara molekul ligan dan reseptor. Saat ini penelitian dengan menggunakan metode komputasi sangat penting diberbagai aspek penelitian pada bidang biologis dan medis. Salah satu manfaat dari penemuan ini yaitu dapat dilihat dalam berbagai proses penemuan dan pembuatan obat (Widodo *et al.*, 2018).

METODE

Penelitian "Analisis *Docking Molekuler* Komposisi senyawa ekstrak bunga rosela (*Hisbiscus Sabdariffa* L.) sebagai antiobesitas Beserta Uji Prediksi ADME" ini direncanakan akan berlangsung dalam digunakan yaitu jenis penelitian eksperimental yang dimana akan dilakukan perlakuan kepada sampel lalu diamati dan dicatat perubahan sampel serta melihat hubungan antara perilaku dan perubahan sampel yang muncul.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini perangkat keras (*hardware*) dan perangkat lunak (*software*). Perangkat keras yang digunakan adalah laptop asus keluaran tahun 2018 dengan spesifikasi

processor Intel(R) Celeron(R) CPU N3350 @ 1.10GHz 1.10 GHz, RAM 4,00 giga byte. Perangkat lunak yang digunakan berupa program *Windows 10 Home Single Language*, *Chemdraw ultra 22.0.00*, *Chem 3D ultra 22.0.00*, *Discovery Studio Visualizer V21.1.0.20298*, *VegaZZ 3.2.3.28*, *PyRx-Python 0.8-AutoDock Vina*.

Bahan

Sedangkan bahan yang diperlukan adalah struktur 3D IL-10 Reseptor 1LQS, Desain struktur 3D ligan yaitu 11 struktur flavonoid senyawa komposisi ekstrak bunga rosela (*Hisbiscus Sabdariffa* L.) menggunakan *ChemOffice 2022*, Struktur senyawa *N-acetylglucosamine* (NAG) yang merupakan ligan *native* dari makromolekul target sebagai kontrol positif, Struktur senyawa paracetamol obat yang merupakan kontrol negatif.

Prosedur Penelitian

Pengunduhan makromolekul reseptor Interleukin-10

Makromolekul protein yang memiliki peran pada antiobesitas di unduh melalui *Protein Data Bank* (RCSB PDB) dalam format .pdb.

Pembuatan struktur 3D ligan uji

Struktur 2D sebelas senyawa ligan uji dibuat menggunakan *software Chemdraw ultra 22.0*, kemudian dikonversikan ke model 3D dengan menggunakan *Chem3D Ultra 22.0* dan disimpan dalam format PDB file. Struktur 3D kemudian di optimasi dengan *software VegaZZ* dengan langkah *Calculate*, pilih *amp*, klik *minimization*, kemudian disimpan dengan format .pdb untuk uji *docking*.

Preparasi makromolekul

Pemisahan struktur makromolekul dengan ligan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*, dengan langkah; *open icon Discovery Studio Visualizer*, klik file kemudian *open*, cari folder tempat file makromolekul yang ingin dipisahkan, kemudian akan muncul tampilan tiga dimensi struktur protein target. Rantai molekul, ligan dan residu yang tidak

diperlukan dihilangkan dengan langkah; klik *Script* → *Selection Select Water Molecules / Ligand / Protein Chains* → *Edit* → *Delete*. File makromolekul yang sudah siap kemudian disimpan dalam format.pdb.

Preparasi ligan

Struktur tiga dimensi senyawa-senyawa yang akan digunakan dibuka melalui program *VegaZZ* lalu ditambahkan atom hidrogen. Senyawa diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan parsial *gasteiger charges* lalu diberi *forcefield autodock*. Senyawa diminimisasi sebanyak 3000 langkah untuk memperoleh konformasi yang paling stabil. Optimasi dilakukan untuk menghasilkan energi molekul terendah. Selanjutnya masing-masing senyawa yang telah dioptimasi disimpan dalam format.mol.

Proses docking molekuler

Proses *docking* molekuler menggunakan *PyRx 0.8* yang menggunakan sistem *AutoDock Vina*, *Auto Dock 4.0(AD4.0)*, dan *AutoDock Tools (ADT)*. Struktur makromolekul dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Untuk docking molekuler menggunakan *PyRx 0.8* terlebih dahulu dengan tahapan sebagai berikut: dibuka aplikasi *PyRx 0.8* kemudian *Load Molecule* pada folder tempat menyimpan. Setelah file semua tersedia kemudian di klik kanan pilih *AutoDock* pilih *Ligand* (untuk ligan yang akan diuji) dan *Macromolecule* untuk protein yang diuji. Di bagian *Vina Wizard* klik *start here* kemudian pilih *Local* (apabila belum ditandai) kemudian *Start*. Pada tampilan *Select Molecules*, dipastikan ligan dan *macromolecule selected*, sebab ketika ligan dan makromolekul belum dipilih maka akan berakibat langkah selanjutnya tidak dapat di *forward*. Apabila belum dipilih bagian *add ligan* atau *add molecule* dapat dipilih atau pada bagian *AutoDock* dapat di blok bagian ligan yang ingin diuji ataupun bagian makromolekul kemudian di *forward* ke *Run Vina*. Di bagian selanjutnya terdapat *gridbox* yang dapat diatur pada tabel view, di arahkan pada *binding site* sebagai titik tengah, kemudian dicatat

koordinat x, y dan z. Kemudian diklik *Run Vina*, maka proses *docking* akan dimulai dan tunggu hingga 100% maka hasil akan muncul pada tabel *analyze result*. Klik *ligand out* dengan *binding affinity* terkecil kemudian pada tabel navigator akan klik *moleculer* pilih *ligand out* yang telah diklik di tabel *analyze result*, kemudian klik kanan save as PDB.

Prediksi parameter ADME

Prediksi nilai ADME pada penelitian ini menggunakan program *SwissADME* yang dijalankan secara *online*. Mula-mula dibuka situs <http://www.SwissADME.ch>. Langkah selanjutnya adalah di *import* file struktur komposisi senyawa ekstrak bunga rosela 2D ke bidang *sketcher* molekuler, setelah itu ditransfer sketsa struktur ke daftar SMILES, yang berisi satu molekul per baris dengan nama opsional yang dipisahkan oleh spasi dengan cara mengklik tombol panah ganda. Bila daftar molekul sudah siap diajukan maka perhitungan bisa dimulai dengan mengklik tombol "*Run*".

Analisa Data

Analisis data docking molekuler dan prediksi ADME dilakukan dengan membandingkan skor energi ikatan (ΔG) dan interaksi ligan-reseptor. Data prediksi ADME dianalisis apakah memenuhi kriteria aturan Aturan Lipinski meliputi: berat molekul (≤ 500 Da), donor ikatan hidrogen (≤ 5), akseptor ikatan hidrogen (≤ 10), dan koefisien partisi oktanol-air ($\log P \leq 5$).

HASIL DAN DISKUSI

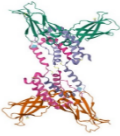
Pengunduhan Makromolekul Reseptor Interleukin-10 (IL-10).

Hasil penelusuran diperoleh makromolekul dengan kode 1LQS (Tabel 1). 1LQS dipilih karena memiliki ikatan dengan ligan unik yaitu NAG (2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose). Kriteria lainnya adalah data 1LQS merupakan protein sistem imun pada manusia (*Homo sapiens*) yang sesuai dengan penelitian ini, pemilihan sampel

yang spesifik pada manusia (*Homo sapiens*) didasarkan pada efek senyawa yang diinginkan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan terhadap efek senyawa flavonoid pada protein IL-10 yang ada pada manusia. Metode analisis struktur yang dipilih menggunakan metode *X-ray diffraction*, serta memiliki resolusi

2.70Å. Resolusi struktur yang baik ditunjukkan dengan nilai resolusi yang kecil, contohnya resolusi 1.8Å lebih baik dibanding 3Å. Namun, struktur dengan resolusi <3Å masih dapat digunakan (Holton & Frankel, 2010).

Tabel 1. Informasi makromolekul dan NAG (RCSBPDB, 2024)

Parameter	LQS	Gambar
PDB ID	1LQS	
Organisme	Homo Sapiens	
Metode	X-Ray Difrraction	
Resolusi	2.70Å	
Ligan	NAG	

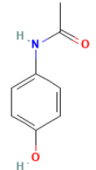
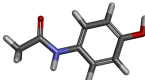
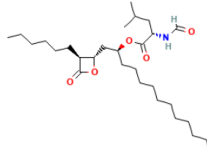
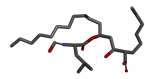
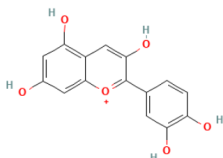
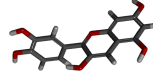
Pembuatan Struktur 2D dan 3D ligan Uji

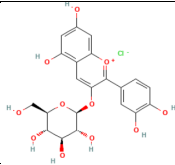
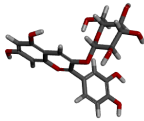
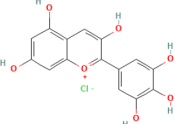
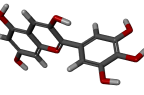
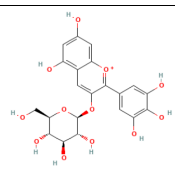
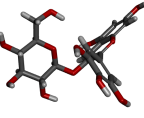
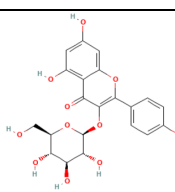
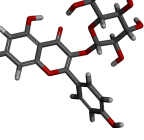
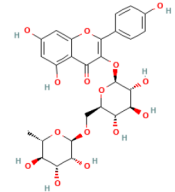
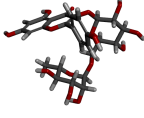
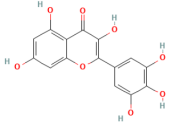
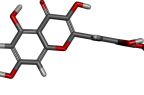
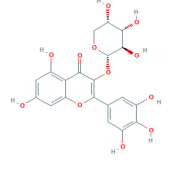
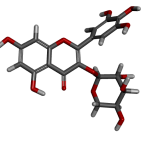
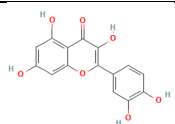
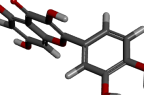
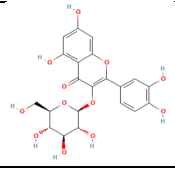
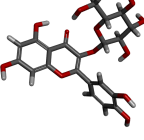
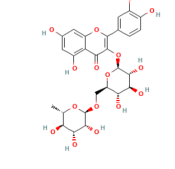
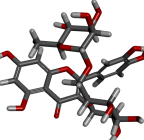
Struktur 2D dan 3D senyawa yang terkandung dalam bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) diperoleh melalui laman *PubChem* dari *National Library of Medicine* pemerintah Amerika (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Selain struktur 3D, informasi lain yang diperlukan adalah *PubChem ID*

dan *Canonical Smile*. Penggambaran struktur 2D, 3D dan konformasi struktur senyawa.

Gambar struktur menggunakan aplikasi *ChemDraw* 2D dengan format CDX.file. Selanjutnya di 3D kan melalui *Chemdraw 3D* dengan format pdb.file dan mol.file. Struktur 3D dioptimasi geometri (Tabel2).

Tabel 2. Struktur 3D senyawa bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Senyawa	PubChem ID	Penamaan IUPAC	Struktur 2D	Struktur 3D
Paracetamol	1983	N-(4-hydroxyphenyl)acetamide		
Orlistat	3034010	[(2S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxooxetan-2-yl]tridecan-2-yl] (2S)-2-formamido-4-methylpentanoate		
Cyanidin	128861	2-(3,4-dihydroxyphenyl)chromenylium-3,5,7-triol		

Cyanidin-3-glucoside	197081	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromenylium-3-yl]oxy-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol;chloride		
Delphinidine	68245	2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromenylium-3,5,7-triol;chloride		
Delphinidine-3-glucoside	44360	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromenylium-3-yl]oxy-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol		
Kaemferol-3-glucoside	5282102	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one		
Kaemferol-3-rutinoside	5318767	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one		
Myricetin	5281672	3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one		
Myricetin-3-arabinoside	21672568	5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S)-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one		
Quercetin	5280343	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one		
Quercetin-3-glucoside	5280804	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one		
Quercetin-3-rutinoside	5280805	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one		

Preparasi Makromolekul

Makromolekul atau protein IL-10 (PDB: 1LQS) dipersiapkan dengan menggunakan bantuan perangkat *Discovery Studio Visualizer*. Preparasi makromolekul meliputi pemisahan protein dengan *native ligand* dan penghapusan residu. Struktur 3D makromolekul yang sudah dipreparasi selanjutnya disimpan dalam format.pdb.

Hasil tersebut selanjutnya dipreparasi lanjutan menggunakan perangkat *AutodockTools*. Preparasi lanjutan ini bertujuan untuk menambahkan gugus polar dan muatan Kollman agar dapat dilakukan validasi docking, makromolekul selanjutnya disimpan dalam format.pdbqt.

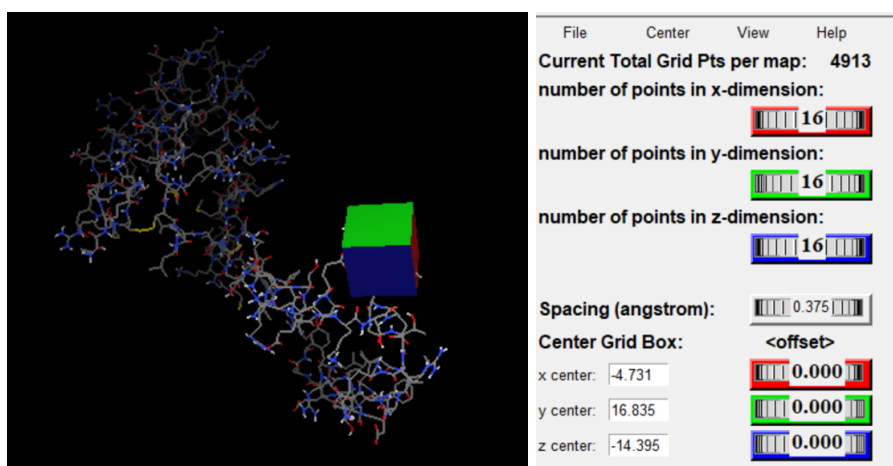
Preparasi Ligan Uji

Struktur 3D seluruh senyawa dari bunga rosella termasuk *native ligand* dipreparasi melalui *Vegazz*. Preparasi dalam hal ini termasuk penambahan atom hidrogen, penambahan muatan *gasteiger*

charges, dan diberi *forcedield autodock.*, serta minimsi energi untuk mendapatkan ligan yang memiliki struktur terstabil dengan energi yang paling rendah. Pada penelitian Listyani 2018 menggunakan minimsi 3.000 langkah menghasilkan ligan yan lebih stabil.

Hasil Docking Molekuler

Sebelum dilakukan penambatan molekuler, terlebih dahulu dilakukan validasi metode. Hal ini dilakukan dengan menambatkan kembali (*re-redocking*) antara makromolekul dan *native ligand*. Proses validasi dilakukan melalui perangkat *AutodockTools* dan *Command Promp*. Tahapan validasi dimulai dengan membuat *gridbox* yang sesuai, informasi *gridbox* selanjutnya disimpan dalam format.gpf. Langkah selanjutnya adalah menambahkan *genetic algorith* dan parameter *docking*, informasi tersebut disimpan dalam format.dpf. Informasi *grid box* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Penentuan *Grid Box* (*AutodockTools*)

Berdasarkan Gambar 1. menunjukkan bahwa *grid box* diatur *center on ligand* dengan dimensi x, y, dan z masing-masing 18. Selain itu, ditentukan *spacing* sebesar 0.375 Å. Adapun informasi *center grid box* untuk x, y, dan z masing-masing 0.000.

Setelah preparasi, validasi selanjutnya dilakukan dengan menggunakan *command promp*. Validasi sebagai tahap awal dalam penambatan molekuler dilakukan untuk mengonfirmasi bahwa metode telah berjalan dengan benar.

Proses validasi dilakukan dengan menambatkan kembali (*re-docking*) antara IL-10 dan NAG (*native ligand*). Hasil validasi dilihat berdasarkan nilai *Mean Square Deviation* (RMSD) (Tabel 3), rata-rata nilai RMSD <3Å dan dapat disimpulkan memenuhi kriteria. RMSD merupakan penilaian untuk

membandingkan kemiripan dua struktur secara molekuler, dalam hal ini adalah struktur ligan dan makromolekul (Ridwan *et al.*, 2023). Dengan demikian hasil *redocking* dinyatakan *valid* dan dapat dilanjutkan ke tahap penambatan molekuler.

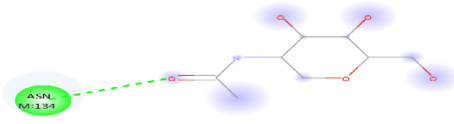
Tabel 3. Hasil validasi *docking* 1LQS dan NAG

Run	Binding Energy	RMSD	
		Cluster	Reference
1	-0.63	0.00	2.71
2	-1.73	0.15	2.46
3	-1.73	0.14	2.43
4	-1.24	0.00	2.43
5	-0.92	1.49	2.18
6	-1.57	0.47	2.30
7	-1.74	0.00	2.43
8	-1.54	0.90	2.44
9	-1.36	1.93	2.48
10	-1.56	0.45	2.48

Tabel 3. menunjukkan hasil validasi *docking* dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang bervariasi. Data *docking* dinyatakan valid apabila tidak lebih dari 3 *run* yang nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) <2.50 (Ridwan *et al.*, 2023). Validasi sebagai tahap awal dalam penambatan molekuler dilakukan untuk mengonfirmasi bahwa metode telah berjalan dengan benar. Proses validasi dilakukan dengan menambatkan kembali (*re-docking*) antara IL-10 dan NAG (*native*

ligand). Hasil validasi dilihat berdasarkan nilai *Mean Square Deviation* (RMSD), rata-rata nilai RMSD <3Å dan dapat disimpulkan memenuhi kriteria (Ridwan *et al.*, 2023). Dengan demikian hasil *re-docking* dinyatakan valid dan dapat dilanjutkan ke tahap penambatan molekuler. RMSD merupakan penilaian untuk membandingkan kemiripan dua struktur secara molekuler, dalam hal ini adalah struktur ligan dan makromolekul.

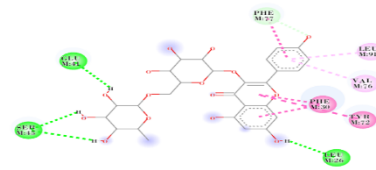
Tabel 4. Hasil molecular *docking* senyawa flavonoid bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Senyawa/ligan	Binding Affinity (Kcal/mol)	Interaksi Asam Amino
NAG	-0.92	

Interactions
■ Conventional Hydrogen Bond

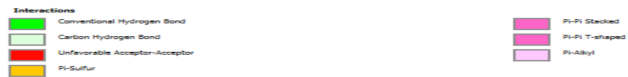
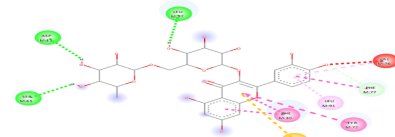
Kaempferol-3-
 rutinosisid

-9.1



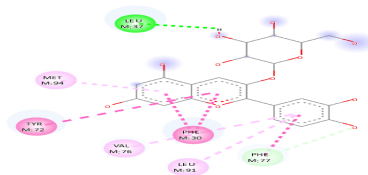
Quercetin-3-
 rutinosisid

-9.1



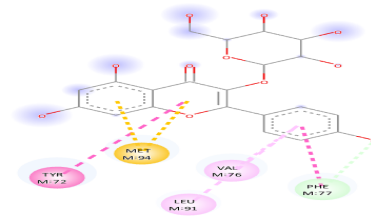
Cyanidin-3-
 glucoside

-7.7



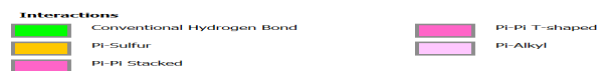
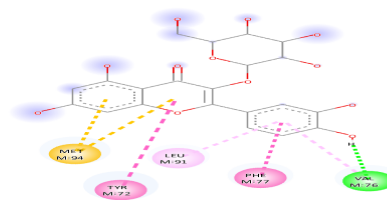
Kaempferol-3-
 glucoside

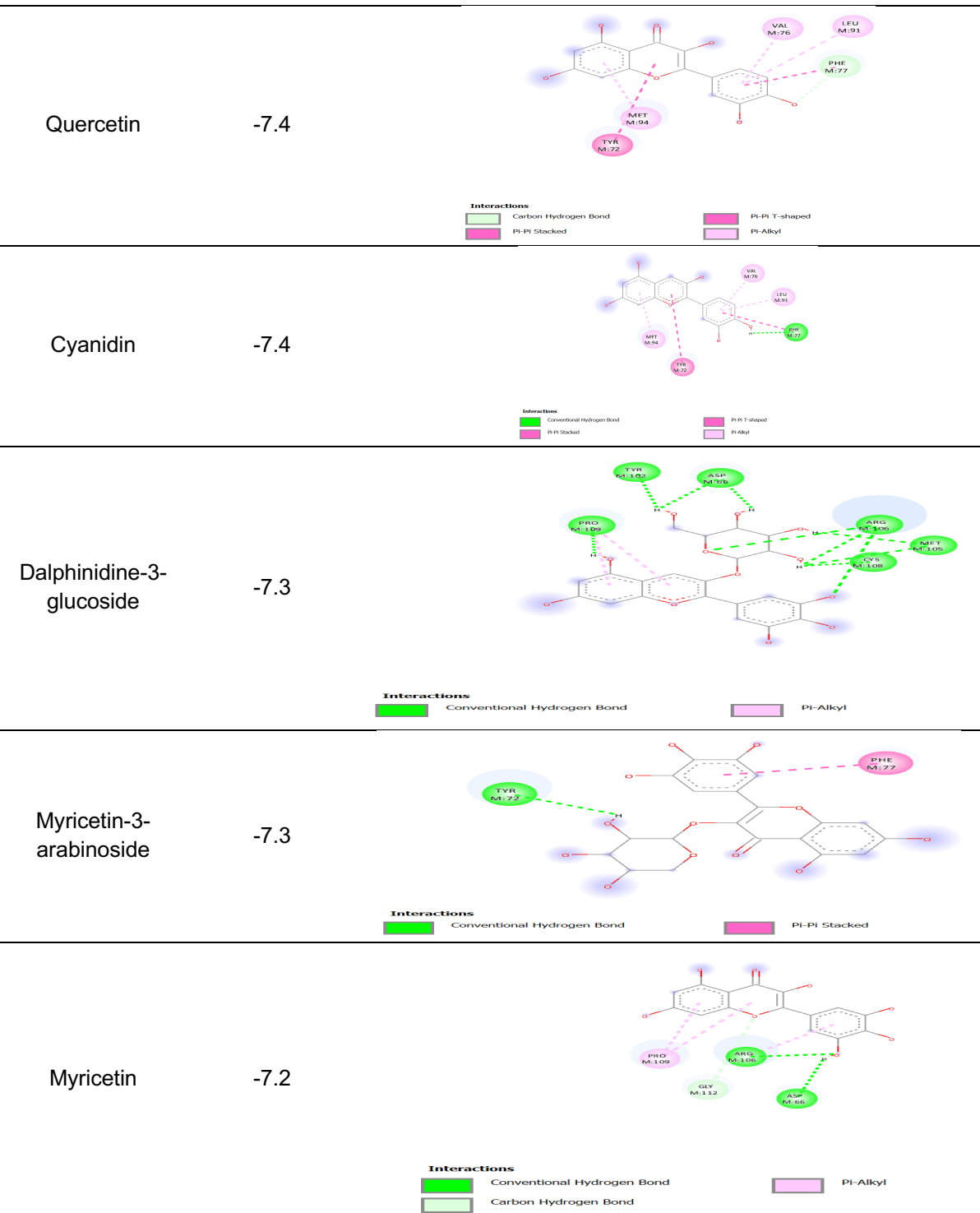
-7.5

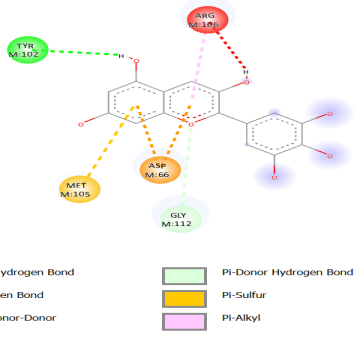
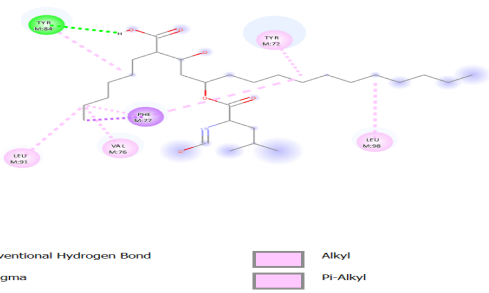
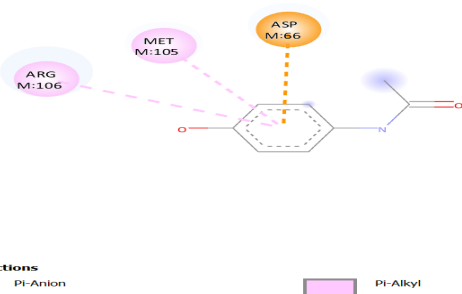


Quercetin-3-
 glucoside

-7.5





Delphinidine	-7.0	
Orlistat	-5.8	
Paracetamol	-5.3	

1. NAG

N-Acetylglucosamine atau NAG ($C_8H_{15}NO_6$) memiliki interaksi dengan asam amino ASN 134 membentuk ikatan hidrogen konvensional. Ikatan hidrogen (H-bond) pada dasarnya merupakan interaksi elektrostatik, yang biasanya terjadi melalui persamaan tipe Coulomb. Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan yang bervariasi dari sangat lemah (1–2 kJ/mol) hingga sangat kuat (lebih dari 155 kJ/mol) (Ugbe *et al.*, 2023). Peran ikatan hidrogen dalam interaksi molekul kompleks sangat penting, karena memberikan stabilitas struktur dan fungsi yang sangat baik (Ya'u Ibrahim *et al.*, 2020). Kekuatan ikatan yang dihasilkan

ditunjukkan dengan nilai *binding affinity* - 0.92 Kcal/mol.

2. Kaempferol-3-rutinoside

Kaempferol-3-rutinosid membentuk ikatan hidrogen konvensional pada asam amino GLU 11, LEU 26 dan SER 45, ikatan hidrogen karbon pada asam amino PHE 77, ikatan Pi-Pi pada asam amino PHE 30 dan TYR 72, serta ikatan pi-alkyl pada asam amino LEU 91 dan VAL 76. Nilai *binding affinity* yang dihasilkan -9.1 Kcal/mol. *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol. Semakin kecil nilai *binding affinity* menunjukkan bahwa ikatan antara senyawa dan makromolekul semakin kuat.

Binding affinity merupakan nilai yang menggambarkan interaksi antara ligan dan makromolekul seperti protein. Nilai ini merupakan faktor penting dalam menjelaskan kekuatan interaksi tersebut. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka kekuatan interaksi ligan dan makromolekul semakin kuat (Spasov, 2024).

3. Quercetin-3-rutinoside

Quercetin-3-rutinosid mengikat asam amino LEU 37, ASP 43, dan SER 45 dengan ikatan hidrogen konvensional, asam amino PHE 77 dengan ikatan hidrogen karbon, MET 94 dengan ikatan Pi-sulfur, asam amino PHE 30 dan TYR 72 dengan ikatan Pi-Pi, serta asam amino LEU 91 dengan ikatan *Pi-alkyl*. *Binding affinity* yang dihasilkan lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -9.1 Kcal/mol.

4. Cyanidin-3-glucoside

Cyanidin-3-glucoside mengikat asam amino LEU 37 membentuk ikatan hidrogen konvensional. Pada situs asam amino PHE 77 membentuk ikatan hidrogen karbon. Sementara ikatan lainnya adalah Pi-Pi pada asam amino PHE 30 dan TYR 72. Selain itu, senyawa ini juga membentuk ikatan *Pi-alkyl* pada asam amino LEU 91, VAL 76, dan MET 94. Berdasarkan hasil docking diperoleh nilai *binding affinity* sebesar -7.7 Kcal/mol.

5. Kaempferol-3-glucoside

Kaempferol-3-glucoside mengikat residu asam amino PHE 77 membentuk ikatan hidrogen karbon. Pada residu asam amino MET 94 menghasilkan ikatan Pi-sulfur. Sedangkan pada residu asam amino TYR 72 terbentuk ikatan Pi-Pi, dan ikatan *Pi-alkyl* pada asam amino LEU 91 dan VAL 76. Adapun nilai *binding affinity* yang dihasilkan lebih kecil dibanding NAG,

orlistat, dan paracetamol yaitu -7.5 Kcal/mol.

6. Quercetin-3-glucoside

Quercetin-3-glucoside mengikat IL-10 pada residu asam amino VAL 76 membentuk ikatan hidrogen, pada residu asam amino MET 94 membentuk ikatan Pi-sulfur. Ikatan lainnya merupakan ikatan Pi-Pi pada residu asam amino PHE 77 dan TRY 72, sementara ikatan *Pi-alkyl* terbentuk pada residu asam amino LEU 91. Nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.5 Kcal/mol.

7. Quercetin

Quercetin mengikat residu asam amino PHE 77 membentuk ikatan hidrogen karbon. Pada residu asam amino TYR 72 membentuk ikatan Pi-Pi. Sementara pada residu asam amino MET 94, VAL 76, dan LEU 91 membentuk ikatan *Pi-alkyl*. Nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.4 Kcal/mol.

8. Cyanidine

Cyanidine membentuk ikatan hidrogen konvensional pada residu asam amino PHE 77. Pada residu asam amino TYR 72 terbentuk ikatan Pi-Pi. Sementara pada asam amino MET 94, LEU 91, dan VAL 76 terbentuk ikatan *Pi-alkyl*. Nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.4 Kcal/mol.

9. Dalphinidine-3-glucoside

Dalphinidine-3-glucoside mengikat residu asam amino PRO 109, ARG 106, ASP 66, TYR 102, MET 105, dan CYS 108 membentuk ikatan hidrogen konvensional. Adapun nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.3 Kcal/mol.

10. Myricetin-3-arabinoside

Myricetin-3-arabinoside membentuk ikatan hidrogen konvensional pada residu asam amino TYR 72 dan ikatan Pi-Pi pada residu asam amino PHE 77. Adapun nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.3 Kcal/mol

11. Myricetin

Myricetin mengikat residu asam amino ARG 106 dan ASP 66 membentuk ikatan hidrogen konvensional. Pada residu asam amino GLY 112 terbentuk ikatan hidrogen karbon. Sementara pada residu asam amino PRO 109 terbentuk ikatan Pi-alkyl. Adapun nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.2 Kcal/mol.

12. Delphinidine

Delphinidine membentuk ikatan hidrogen konvensional pada residu asam amino TYR 102. Pada residu asam amino GLY 112 terbentuk ikatan hidrogen karbon. Sementara pada residu asam amino ASP 66 dan MET 105 terbentuk ikatan Pi-sulfur. Adapun nilai *Binding affinity* yang diperoleh lebih kecil dibanding NAG, orlistat, dan paracetamol yaitu -7.0 Kcal/mol.

13. Orlistat

Orlistat membentuk ikatan hidrogen konvensional pada residu asam amino TYR 84. Ikatan Pi-sigma terbentuk pada residu asam amino PHE 77. Sementara pada residu asam amino LEU 91, VAL 76, LEU 98, dan TYR 72 terbentuk ikatan Pi-alkyl. Berdasarkan hasil docking menunjukkan bahwa *binding affinity* yaitu 5.8 Kcal/mol.

14. Paracetamol

Paracetamol membentuk ikatan Pi-anion pada residu asam amino ASP 66 dan

ikatan Pi-alkyl pada residu asam amino MET 105 dan ARG 106. Berdasarkan hasil docking menunjukkan bahwa *binding affinity* yaitu -5.3 Kcal/mol.

Berdasarkan Tabel dan penjelasan di atas menunjukkan bahwa senyawa nilai *binding affinity* terkecil adalah Kaempferol-3-rutinosid (-9.1 Kcal/mol) dan Quercetin-3-rutinosid (-9.1 Kcal/mol). Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut mengikat lebih kuat pada protein IL-10 dibanding paracetamol dan orlistat. Sehingga, memiliki potensi untuk mengaktifkan IL-10 dan menghambat obesitas lebih baik dibanding senyawa lainnya. Aktivasi IL-10, yang dapat menurunkan obesitas, terjadi melalui pengikatan pada situs aktif protein IL-10, dengan nilai *binding affinity* yang lebih kecil menunjukkan ikatan yang lebih kuat. Interaksi pada residu asam amino spesifik ini mewakili kantong pengikatan yang relevan secara biologis karena ikatan yang terbentuk dapat memengaruhi fungsi protein IL-10 untuk menghambat obesitas.

Parameter ADME

Hasil prediksi yang terdapat pada Tabel 5 menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa flavonoid bunga rosela tidak terserap dengan baik di saluran pencernaan khususnya kaempferol-3-rutinosid dan Quercetin-3-rutinosid. Parameter *Gastrointestinal Absorption* (GI) menunjukkan parameter penyerapan obat di lambung jika dikembangkan dalam bentuk sediaan oral (Diukendjieva *et al.*, 2019). Parameter *skin permeability* (log Kp) menunjukkan kemampuan obat dalam berpenetrasi ke dalam kulit. Semakin kecil nilai Log Kp menunjukkan semakin sulit untuk suatu senyawa terserap ke dalam kulit (Nunes *et al.*, 2019).

Tabel 5. Hasil prediksi parameter ADME

Senyawa	GI absorption	Skin Permeability (log Kp)	PGP-S	BBB	CYP 2D6-S	CYP 2C19-S	CYP 3A4-S	CYP 2C9-I	CYP 2D6-I	CYP 3A4-I
Paracetamol	High	-90 cm/s	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Orlistat	Low	-2.25 cm/s	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No
Cyanidin	High	-7.51 cm/s	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Cyanidin-3-glucosid	Low	-8.59 cm/s	No	No	No	No	No	No	No	No
Delphinidine	High	-7.50 cm/s	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Delphinidine-3-glucoside	Low	-9.30 cm/s	No	No	No	No	No	No	No	No
Kaemferol-3-glucoside	Low	-8.52 cm/s	No	No	No	No	No	No	No	No
Kaemferol-3-rutinoside	Low	-9.91 cm/s	Yes	No	No	No	No	No	No	No
Myricetin	Low	-7.40 cm/s	No	No	Yes	No	No	No	No	Yes
Myricetin-3-arabinoside	Low	-9.00 cm/s	No	No	No	No	No	No	No	No
Quercetin	High	-7.05 cm/s	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
Quercetin-3-glucoside	Low	-8.88 cm/s	No	No	No	No	No	No	No	No
Quercetin-3-rutinoside	Low	-10.26 cm/s	Yes	No	No	No	No	No	No	No

Dari nilai yang ditampilkan pada Tabel 5 kaempferol-3-rutinosid dan Quercetin-3-rutinosid dapat terserap ke dalam kulit lebih baik dibandingkan paracetamol namun lebih buruk dibanding orlistat. P-glikoprotein (PGP) memiliki fungsi sebagai penghalang biologis dengan mengeluarkan racun dari sel. Parameter tersebut memprediksi apakah suatu senyawa tertentu kemungkinan besar adalah substrat/inhibitor P-glikoprotein atau tidak. Senyawa yang merupakan substrat PG tidak dapat menembus otak sehingga sulit untuk mengobati penyakit yang melibatkan sistem saraf pusat. Berdasarkan hasil, semua senyawa minyak atsiri terbaik tidak bertindak sebagai substrat atau inhibitor P-glikoprotein (Latif *et al.*, 2018). Dari 11 senyawa flavonoid hanya Delphinidine,

Kaemferol-3-rutinoside, dan Quercetin-3-rutinoside yang dapat terserap ke otak. Selain itu, parameter yang dapat diselidiki secara *in silico* dengan tingkat akurasi tertentu meliputi penetrasi *Blood Brain Barrier* (BBB) atau *Central Nervous System* (CNS). Diketahui bahwa penetrasi yang tinggi diperlukan untuk sebagian besar obat yang perlu masuk ke sistem saraf pusat (CNS). Sebuah molekul pertama-tama harus melewati sawar darah-otak (BBB) dengan difusi pasif transeluler dan/atau mekanisme transpor aktif. Namun, penetrasi BBB harus diminimalkan untuk obat non-SSP untuk mengurangi kemungkinan kejadian farmakologis yang tidak diinginkan dan potensi neurotoksisitas (Huang *et al.*, 2024). Hasil menunjukkan bahwa hanya cyanidin yang dapat menembus BBB.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

- a. Interaksi komposisi senyawa bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap IL-10 ditunjukkan dengan kekuatan ikatan yang lebih baik dibandingkan orlistat dan paracetamol. Diantara senyawa-senyawa tersebut, Kaempferol-3-rutinosid dan Quercetin-3-rutinosid menghasilkan ikatan terkuat dengan nilai *binding affinity* masing-masing - 9.1 kcal/mol.
- b. Semakin kecil energi bebas ikatan, maka kekuatan ikatan akan semakin besar. Dengan demikian potensi senyawa bunga rosela dalam menghambat IL-10 juga semakin besar.
- c. Hasil prediksi ADME menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa bunga rosela tidak terabsorpsi dengan baik di GI namun terpenetrasi dengan baik ke dalam kulit. Selain itu, sebagian besar senyawa tidak menembus sistem sawar darah otak dan bukan merupakan substrat atau inhibitor CYP.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Anbari, A. G., Al-Hashimi, A. G., & Al-Bayati, M. A. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Hibiscus sabdariffa* extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, 9(13), 441-449.

Charles, B. A., Doumatey, A., Huang, H., Zhou, J., Chen, G., Shriner, D., Adeyemo, A., & Rotimi, C. N. (2011). The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(12), 2018–2022.

Diukendjieva, A., Tsakovska, I., Alov, P., Pencheva, T., Pajeva, I., Worth, A. P., Madden, J. C., & Cronin, M. T. D. (2019). Advances in the prediction of gastrointestinal absorption: Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) modelling of PAMPA permeability. *Computational Toxicology*, 10, 51–59

Charles, B. A., Doumatey, A., Huang, H., Zhou, J., Chen, G., Shriner, D., Adeyemo, A., & Rotimi, C. N. (2011). The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(12), 2018–2022.

Diukendjieva, A., Tsakovska, I., Alov, P., Pencheva, T., Pajeva, I., Worth, A. P., Madden, J. C., & Cronin, M. T. D. (2019). Advances in the prediction of gastrointestinal absorption: Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) modelling of PAMPA permeability. *Computational Toxicology*, 10, 51–59.

Hernández-Pérez, M., Guzmán-Priego, C., Dianco-Gutiérrez, C., Mérida-Aguilar, J., Pérez-Alvarez, V., & Méndez-Guerrero, O. (2018). *Hibiscus sabdariffa* L. extract rich in anthocyanins reduces obesity and improves dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice. *Molecules*, 23(3), 738.

Huang, E. T. C., Yang, J. S., Liao, K. Y. K., Tseng, W. C. W., Lee, C. K., Gill, M., Compas, C., See, S., & Tsai, F. J. (2024). Predicting blood–brain barrier permeability of molecules with a large language model and machine learning. *Scientific Reports*, 14(1), 1–9.

Hong, J., Zhang, X., Li, X., Wang, Q., Liu, Q., Cai, X., & Wu, X. (2018). Interleukin-10 improves glucose metabolism in obese

mice by regulating the gut microbiota. *mSphere*, 3(2), e00045-18.

Kim, K. S., Jang, M. J., Fang, S., Yoon, S. G., Kim, I. Y., Seong, J. K., Yang, H. I., & Hahm, D. H. (2019). Anti-obesity effect of taurine through inhibition of adipogenesis in white fat tissue but not in brown fat tissue in a high-fat diet-induced obese mouse model. *Amino Acids*, 51(2), 245–254.

Kim, S. J., Lim, J., Nam, G. E., & Park, H. S. (2021). Correlation between serum lipid parameters and interleukin-10 concentration in obese individuals. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, 30(2), 173–177.

Latif, M. S., Rusdiana, T., & Gozali, D. (2018). Pengaruh P-Glycoprotein (P-GP) Terhadap Bioavailabilitas Atorvastatin. *Farmaka*, 15(3), 1183–1192.

Listyani, T. A., Fauzi, F., Ariyanti, A., & Wardani, T. S. (2022). In Silico Adme and Toxicity Studies of Derivative Phthalimide Compounds as Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. *Proceedings of the International Conference on Nursing and Health Sciences*, 3(1), 17–26.

Listyani, T. A., & Herowati, R. (2018). Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), 123–134.

Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue as a mirror of interleukin-10 gene expression in human obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(2), E336–E340.

Mosser, D. M., & Zhang, X. (2008). Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*, 124(23), 3976–3981.

Nunes, R. J., Saramago, B., & Marrucho, I. M. (2019). Surface Tension of dl - Menthol:Octanoic Acid Eutectic Mixtures. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 64(11), 4915–4923.

Ramasamy, A., Laliberté, F., Aktavoukian, S. A., Lejeune, D., Dersarkissian, M., Cavanaugh, C., Smolarz, B. G., Ganguly, R., & Duh, M. S. (2019). Direct and Indirect Cost of Obesity among the Privately Insured in the United States: A Focus on the Impact by Type of Industry. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 61(11), 877–886.

Ridwan, S., Erlina, L., Bahtiar, A., & Sukmawati, D. (2023). Identification and in Silico Analysis of Inhibitor on the Wnt/B-Catenin Signaling Pathway As Potential Drug for Colon Cancer. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(1), 111–120.

Rubino, F., Puhl, R. M., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Ryan, D. H., Mechanick, J. I., Nadglowski, J., Ramos Salas, X., Schauer, P. R., Twenefour, D., Apovian, C. M., Aronne, L. J., Batterham, R. L., Berthoud, H. R., Boza, C., Busetto, L., Dicker, D., De Groot, M., Eisenberg, D., ... Dixon, J. B. (2020). Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nature Medicine*, 26(4), 485–497.

Schwinghammer, T., Joseph, D., Ellingrod, V., & DiPiro, C. (2021). Urinary tract infections and prostatitis. In *Pharmacotherapy Handbook* (Eleventh E, pp. 558–567). The McGraw-Hill Companies.

Sombra, L. R. S., & Anastasopoulou, C. (2024). Pharmacologic Therapy for Obesity. *StatPearls* [Internet]., Treasure I.

Spasov, D. S. (2024). Binding Affinity Determination in Drug Design: Insights

from Lock and Key, Induced Fit, Conformational Selection, and Inhibitor Trapping Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13).

Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 12–24.

Ugbe, F. A., Shallangwa, G. A., Uzairu, A., & Abdulkadir, I. (2023). Molecular Docking Investigation, Pharmacokinetic Analysis, and Molecular Dynamic Simulation of Some Benzoxaborole-Benzimidazole Hybrids: An Approach to Identifying Superior Onchocerca Inhibitors. *Borneo Journal of Pharmacy*, 6(1), 58–78.

Xiao, W., Oldham, W. M., Priolo, C., Pandey, A. K., & Loscalzo, J. (2021). Immunometabolic Endothelial Phenotypes: Integrating Inflammation and Glucose Metabolism. *Circulation Research*, 129(1), 9–29.

Ya'u Ibrahim, Z., Uzairu, A., Shallangwa, G., & Abechi, S. (2020). Molecular docking studies, drug-likeness and in-silico ADMET prediction of some novel β -Amino alcohol grafted 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles derivatives as elevators of p53 protein levels. *Scientific African*, 10, e00570.