

**STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN
KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP TARGET ANTIDIABETES**



Oleh:

**Ahmad Khoironi
23175164A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

**STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN
KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP TARGET ANTIDIABETES**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm).
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi.*

Oleh :

**Ahmad Khoironi
23175164A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP TARGET ANTIDIABETES

Oleh :

Ahmad Khoironi
23175164A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 21 April 2021

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr.  Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing


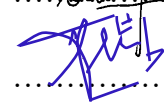

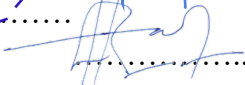
Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping

Hery Muhamad Ansory, M.Sc.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si.
2. apt. Reslely Harjanti, M.Sc.
3. apt. Fransiska Leviana, M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.


.....

.....

.....

.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

This script belongs to :

Allah SWT atas rahmat dan ridho-Nya.

Baginda Nabi Muhammad SAW suri tauladan sepanjang zaman.

Bapak Kateni Suprayitno dan Ibu Suprihatin atas segala dukungan dan do'a yang selalu menyertai dan selalu menjadi tempat disaat kehilangan arah dan motivasi untuk tetap semangat.

Adikku Ulfia Nor Afifah dan Kakakku Dewi Kasdani tercinta serta kakeh dan nenek seluruh keluarga yang selalu memberikan motivasi dan dorongannya

Dosen pembimbing Dr. Rina Herowati, M.Si dan Bapak Hery Muhamad Ansory, M.Sc sebagai pembimbing dan motivator agar tetap semangat dan tak pantang menyerah. Semoga lelah bapak ibuk sekalian menjadi amal ibadah dan ilmu yang bermanfaat untuk kedepannya.

dan untuk sahabatku tercinta Chandras Setyaningrum, Anisa Putri Permatasari, Rohmah Tri Rahayu, Putri Rinda Sari, Putu Dyah Ayu Sekar Nindita, Andi Ismail Maulana Syam, yang telah memberikan semangat dan motivasi.dimanapun kalian berada yang selalu berbagi tawa dan duka.

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat saya yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan didalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan hasil jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 16 April 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ahmad Khoironi', written over a horizontal line.

Ahmad Khoironi

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Skripsi ini berjudul “ STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP TARGET TERAPI ANTIDIABETES” dengan harapan dapat memberikan sumbangan kemajuan pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Apt R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm, M.Sc. Selaku Kepala Progam Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia membimbing, memberikan banyak dukungan, semangat, fasilitas, dan bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Hery Muhamad Ansory, M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan fasilitas sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta,

7. Kedua orang tua Bapak Kateni Suprayitno dan Ibu Suprihatin, atas doa dan usaha yang tak mengenal lelah siang dan malam bekerja agar penulis bisa meraih gelar sarjana.
8. Keluarga Besar S1 Farmasi angkatan 2017 dan Praktek D khususnya Teori 2 atas dukungan, bantuan, dan semangatnya.
9. Keluarga Besar HMJ S1 Farmasi Universitas Setia Budi atas semangatnya.
10. Segenap pihak yang tidak bisa disebutkan satu demi satu telah membantu penulisan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Surakarta,



Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	I
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Diabetes Melitus	7
1. Diabetes Mellitus Type 2.....	7
2. Patofisiologi DM type 2	7

3. Obat Antidiabetes	8
B. Target Molekuler Penyakit Diabetes Melitus Type II.....	10
1. PTP-1B (<i>Protein tyrosine phosphatase-1B</i>).....	13
2. Enzim <i>Dipeptidyl-Peptidase 4</i> (DDP4).....	14
3. Glukokinase	15
4. α -glucosidase	16
C. Kelor	17
1. Kelor (<i>Moringa oleifera</i> , Lam).....	17
2. Manfaat	17
3. Kandungan senyawa	18
D. Perangkat Lunak dan <i>Web Tools</i>	20
1. <i>PubChem</i>	20
2. <i>Autodock</i>	20
3. <i>Vega ZZ</i>	21
4. <i>MarvinSketch</i>	22
5. <i>Web tool</i> Prediksi ADME	22
6. <i>Molecular Dynamics Simulation</i>	23
E. Landasan Teori	25
F. Hipotesis	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
A. Populasi dan Sampel.....	28
B. Variabel Penelitian	28
1. Identifikasi variabel utama	28

2. Klasifikasi variabel utama	28
3. Definisi operasional variabel utama	29
C. Alat dan Bahan	30
1. Alat	30
2. Bahan	30
D. Cara Kerja.....	31
1. Pemilihan target molekuler.....	31
2. Preparasi ligan uji	31
3. Cara kerja <i>docking</i> molekuler	31
4. Prediksi ADME	33
E. Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler	34
1. Energi ikatan.....	34
2. Data interaksi	34
3. Prediksi ADME	34
4. Visualisasi.....	34
F. Skema Jalannya Penelitian	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
A. Pengunduhan dan Preparasi Makromolekul.....	36
B. Preparasi Ligan Uji.....	37
C. Validasi Metode Penambatan Molekular	37
D. Analisa Hasil Penambatan Molekular	39
E. Analisa Hasil Visualisasi Penambatan Molekular.....	43
1. PTP1B (<i>Protein tyrosine phosphatase-1B</i>).....	43

2. Glukokinase	46
3. Enzim Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4)	50
4. Enzim α -Glucosidase	54
F. <i>Molecular Dynamics Simulation</i>	59
1. Simulasi Dinamika Molekular Terhadap Protein PTP1B	59
2. Simulasi Dinamika Molekular Terhadap Protein Glukokinase	61
G. Prediksi Profil Farmakokinetik	64
1. Parameter Fisikokimia	64
2. Absorpsi	67
3. Distribusi	68
4. Metabolisme	70
5. Ekskresi	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	76
A. Kesimpulan	76
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	84

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nama protein target antidiabetes.....	12
Tabel 2. Makromolekul target terpilih.....	36
Tabel 3. Tabel 3 Hasil validasi metode penambatan molekular.....	38
Tabel 4. Hasil penambatan molekular.....	41
Tabel 5. Interaksi Asam Amino Ligan dengan PTP-1B.....	44
Tabel 6. Interaksi Asam Amino Ligan dengan Glukokinase.....	47
Tabel 7. Interaksi Asam Amino Ligan dengan DPP4.....	51
Tabel 8. Interaksi Asam Amino Ligan dengan α -G.....	55
Tabel 9. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia.....	64
Tabel 10. Hasil Prediksi Absorpsi.....	66
Tabel 11. Hasil Prediksi Distribusi.....	66
Tabel 12. Hasil Prediksi Metabolisme Inhibitor.....	70
Tabel 13. Hasil Prediksi Metabolisme Substrat.....	71
Tabel 14. Hasil Prediksi $T_{1/2}$	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kerja obat metformin	8
Gambar 2. Mekanisme <i>Dipeptidyl-peptidase</i> 4-inhibitor.....	9
Gambar 3. Jalur molekuler PTP1B	13
Gambar 4. Jalur molekuler DPP 4.....	14
Gambar 5. Jalur molekuler glukokinase	15
Gambar 6. Jalur molekuler α -glucosidase.....	16
Gambar 7. Kandungan kimia pada daun kelor.....	19
Gambar 8. Skema jalannya penelitian.....	37
Gambar 9. Hasil Overlay validasi metode docking.....	39
Gambae 10. Diagram interaksi 4-(α -L-Rhamnopyranosyloxy) benzyl Glucosinolate dibandingkan <i>native ligand</i> PTP1B.....	45
Gambar 11. Diagram interaksi 4-Hydroxybenzyl Glucosinolate dibandingkan <i>native ligand</i> PTP1B.....	46
Gambar 12. Diagram interaksi β -sitosterol 3-O- β -D-glucuronopyranoside dibandingkan <i>native ligand</i> glukokinase.....	48
Gambar 13. Diagram interaksi O-ethyl-4-(α -l-rhamnosyloxy)benzyl carbamate dibandingkan <i>native ligand</i> glukokinase.....	49
Gambar 14. Diagram interaksi 4-Hydroxybenzyl Glucosinolate dibandingkan <i>native ligand</i> DPP4.....	51
Gambar 15. N- α -L-Rhamnopyranosyl Vincosamide dibandingkan <i>native</i> <i>ligand</i> DPP4.....	53
Gambar 16. N- α -L-Rhamnopyranosyl Vincosamide dibandingkan <i>native</i> <i>ligand</i> α -Glucosidase.....	56
Gambar 17. B-sitosterol 3-O- β -D-glucuronopyranoside dibandingkan <i>native ligand</i> α -Glucosidase.....	57
Gambar 18. <i>Protein RMSD section</i> PTP1B.....	58

Gambar 19. <i>Protein RMSF section</i> PTP1B.....	59
Gambar 20. <i>Ligand RMSD section</i>	60
Gambar 21. <i>Protein RMSD section</i> Glukokinase.....	61
Gambar 22. <i>Protein RMSF section</i> Glukokinase.....	62
Gambar 23. <i>Ligand RMSD section</i>	62

DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes Mellitus
PTP-1B	<i>Protein Tyrosine phosphatase-1B</i>
DPP 4	<i>Dypeptidyl Peptidase 4</i>
GLP 1	<i>Glucagon Like Peptide 1</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
ADME	Absorpsi Distribusi Metabolisme Ekskresi
MD	<i>Molecular Dynamic</i>
RMSF	<i>Root Mean Square Frequency</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorption</i>
BBB	<i>Brain Blood Barrier</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Struktur 3D Makromolekul.....	84
Lampiran 2. <i>Binding Site</i> Target Molekul.....	85
Lampiran 3. Hasil Penambatan Molekular.....	86
Lampiran 4. Interaksi Ligan Uji dengan masing-masing Makromolekul.....	87

ABSTRAK

KHOIRONI, A. 2021. STUDI BIOKEMOINFORMATIKA KANDUNGAN KIMIA DAUN KELOR (*Moringa oleifera*, Lam) TERHADAP TARGET ANTIDIABETES, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Daun kelor secara empiris telah diketahui memiliki khasiat yang dapat mengurangi resiko penyakit diabetes. Tujuan penelitian ini mengetahui interaksi target molekul antidiabetes berdasarkan skor konformasi, mengetahui farmakokinetika dari senyawa daun kelor dan untuk melihat kestabilan senyawa daun kelor terhadap target terapi antidiabetes.

Interaksi senyawa aktif daun kelor dengan reseptor target antidiabetes dilakukan dengan metode penambatan molekular menggunakan perangkat lunak *AutoDock4*, *AutoDockTools*, *MarvinSketch*, *Pymol*, yang kemudian divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* lalu dianalisis hasil ikatan energinya dan profil farmakokinetiknya, setelah itu dilakukan uji simulasi molekular dinamik untuk mengetahui kestabilan ligan uji berikatan dengan reseptor.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa daun kelor yaitu N- α -L-Rhamnopyranosyl Vincosamide memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih baik pada DPP4 dan α -G serta 4-(α -L-Rhamnopyranosyloxy) benzyl glucosinolate pada protein GK dan PTP-1B. Berdasarkan prediksi interaksi yang terbaik untuk masing-masing target yaitu 2-Methylpropyl Glucosinolate, 4-(α -L-Rhamnopyranosyloxy)benzyl Glucosinolate, 4-Hydroxybenzyl Glucosinolate, Benzyl glucosinolate, Kaempferol, N- α -L-Rhamnopyranosyl Vincosamide, O-ethyl-4-(α -l-rhamnosyloxy)benzyl carbamate, Quercetin, Rhamnetin, dan β -sitosterol 3-O- β -D-glucuronopyranoside. Prediksi ADME menunjukkan senyawa dari daun kelor yaitu kaempferol, kuersetin dan rhamnetin, karena memiliki nilai absorpsi yang tinggi dan tidak menembus sawar darah otak serta dapat dimetabolisme dengan baik sehingga ketiga senyawa tersebut dapat diprediksi memiliki profil farmakokinetik terbaik serta ligan 4-(α -L-Rhamnopyranosyloxy) benzyl glucosinolate stabil berikatan dengan PTP1B melalui uji simulasi dinamika molekular.

Kata Kunci: *Moringa oleifera*, Penyakit Antidiabetes, Molekuler *Docking*, Simulasi Molekular Dinamik.

ABSTRACT

KHOIRONI, A. 2021. BIOCHEMOINFORMATICS STUDY OF THE CHEMICAL CONTENT OF KELOR LEAVES (*Moringa oleifera*, Lam) FOR ANTIDIABETIC DISEASES, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI, SURAKARTA.

Moringa leaves have been empirically known to have properties that can reduce the risk of diabetes. The purpose of this study was to determine the protein that became the molecular target, to determine the interaction of the molecular target of antidiabetic based on the conformation score and to determine the pharmacokinetics of the compounds of moringa leaves.

Modeling of the interaction of the active compound of Moringa leaves with antidiabetic target receptors was carried out using the molecular docking method using Autodock4 software, autodock tools, MarvinSketch, Pymol, which were then visualized using the Discovery Studio Visualizer then analyzed the results of their energy bonds and pharmacokinetic profiles, after which a dynamic molecular simulation test was carried out. to see the stability of the test ligand bind to the receptor.

The results showed that the moringa leaf compound, namely N- α -L-Rhamnopyranosyl Vincosamide, had better binding affinity values for DPP4 and α -G and 4- (L-L-Rhamnopyranosyloxy) benzyl glucosinolate on GK and PTP-1B proteins. Based on the best predicted interactions for each target 2-Methylpropyl Glucosinolate, 4- (α -L-Rhamnopyranosyloxy) benzyl Glucosinolate, 4-Hydroxybenzyl Glucosinolate, Benzyl glucosinolate, Kaempferol, N- α -L-Rhamnopyranosyl α -l-rhamnosyloxy) benzyl carbamate, Quercetin, Rhamnetin, and β -sitosterol 3-O- β -D-glucuronopyranoside. ADME prediction shows that the compounds from moringa leaves, namely kaempferol, quercetin and rhamnetin, have high absorption values and do not cross the blood-brain barrier and can be metabolized properly so that the three compounds can be predicted to have the best pharmacokinetic profile and ligand 4- (α -L- Rhamnopyranosyloxy) is stable to bind benzyl glucosinolate with PTP1B through molecular dynamics simulation tests.

Keywords: *Moringa oleifera, Antidiabetic Disease, Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulation.*

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) saat ini telah menjadi salah satu masalah kesehatan dunia. Pola makan dan gaya hidup sangat berkaitan dengan DM tipe 2. Kondisi ini disebabkan karena berkurangnya sensitivitas reseptor insulin, DM tipe 2 disertai produksi insulin berkurang dan hiperglikemia. Target utama tatalaksana DM tipe 2 ini adalah dengan terkontrolnya kadar gula darah, sehingga dapat menurunkan resiko komplikasi (Al Zubairi & Eid, 2010).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, sekitar 463 juta orang dewasa dari rentan umur 20 sampai 79 tahun di seluruh dunia mengidap DM dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 700 juta orang. Proporsi penderita diabetes type 2 meningkat di sebagian negara, dengan persentase 79 % tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Diabetes menyebabkan 4,2 juta kematian dengan setidaknya USD 760 pengeluaran kesehatan pada 2019. Di seluruh dunia setidaknya lebih dari 1,1 juta anak dan remaja hidup dengan diabetes, kemudian lebih dari 20 juta kelahiran hidup dipengaruhi oleh diabetes selama kehamilan. Perkiraan penduduk Indonesia yang mengidap DM pada tahun 2019 adalah sebesar 10 juta orang, dan akan terus mengalami peningkatan hingga sekitar 40 %, dan pada tahun 2045 diperkirakan terdapat 16,7 juta orang. Sebagian besar penderita DM berusia antara 40-59 tahun (Trisnawati, 2013).

DM adalah penyakit atau metabolisme mengalami gangguan kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin dan resistensi insulin (Perkeni, 2015). Resistensi insulin memegang peranan pada kondisi dyslipidemia Meningkatnya asam lemak bebas dari sel lemak

yang resisten terhadap insulin merupakan penyebab utama dislipidemia. Salah satu contoh dislipidemia adalah hiperkolesterolemia (Tandi *et al.*, 2016).

Obat golongan sulfonilurea, tiazolidindion, biguanid, *insulin receptor sensitizer*, dan inhibitor α -glucosidase memiliki target molekuler yang berbeda-beda. Obat-obat tersebut bekerja meningkatkan sekresi insulin dan sensitivitas reseptor insulin. Namun jika digunakan dalam jangka panjang sering menimbulkan masalah, terutama efek samping seperti perut kembung, nyeri, dan reaksi ada kulit dan fungsi hati yang tidak normal. berdampak kepatuhan pasien akan menurun. (Al-Zubairi & Eid, 2010).

Penggunaan obat antidiabetik oral golongan biguanid dapat menyebabkan kekurangan vitamin B12 sehingga berakibat anemia dan neuropati pada pasien lansia sedangkan obat golongan inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP 4) memiliki efek samping pankreatitis dan infeksi saluran napas atas. Sulfonilurea memiliki efek samping meliputi hipoglikemia, peningkatan berat badan, dan reaksi kulit. Golongan tiazolidindion memiliki efek samping utama berhubungan dengan udem dan peningkatan berat badan (Chaudhury *et al.*, 2017).

Salah satu terapi alternatif obat tradisional yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit diabetes adalah daun kelor. Secara empiris daun kelor memiliki khasiat yang dapat mengurangi resiko penyakit diabetes. Kelor (*Moringa oleifera*) adalah tanaman dari India dan luas tersebar di Indonesia. Hampir setiap bagian tanaman kelor bisa dikonsumsi dan berpotensi sebagai obat (Wang *et al.*, 2016). Daun kelor dalam bentuk kering dan serbuk memiliki kandungan protein 27,1-28,44% dan serat kasar 12,63-19,2% (Aminah *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Rizqi *et al.* (2018) bahwa daun kelor menunjukkan potensi aktivitas antidiabetes melalui inhibitor α -glucosidase dengan ekstrak etanol daun kelor pada dosis 50 mg/Kg BB, 100 mg/Kg BB, dan 150 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Dosis 100 mg/Kg BB memberikan efek penurunan lebih optimal. Menurut penelitian Anwar *et al.* (2007) senyawa glukosamine dan isotiosianat dalam tumbuhan kelor diketahui sebagai

hipotensif, anti kanker, menghambat aktivitas bakteri dan jamur. Namun, belum ada penelitian yang menunjukkan mekanisme kerja serta senyawa yang memiliki potensi dari daun kelor untuk pengobatan penyakit antidiabetes.

Kandungan senyawa pada daun kelor dilaporkan oleh Tesemma (2013) yaitu berupa glukosinolat seperti 4-(α -L-rhamnopyranosyloxy)-benzyl glukosinolat, benzyl glukosinolat, glucoputranjivin (isopropyl glucosinolate), glucocochlearin (1-methylpropyl glucosinolate) , dan glucoconringiin (2-hydroxy-2-methylpropyl glucosinolate) (Bennet *et al.* 2004), glikosida seperti niazimin, niaziminin, 4-(4'-O-acetyl-L-rhamnosyloxy)-benzyl isothiocyanate, 4-(4'-O-acetyl-L-rhamnosyloxy)-benzaldehyde dan rutin, serta glikosida nitril niazirin dan niazirin telah diisolasi dari ekstrak daun kelor (Tesemma, 2013). Ekstrak metanol daun kelor juga terbukti mengandung kuersetin dan kaempferol yang diperkirakan meningkatkan induksi sekresi insulin oleh glukosa pada sel β pankreas yang masih berfungsi (Gupta *et al.*, 2012).

Senyawa aktif pada daun kelor berpotensi sebagai obat penyakit diabetes. Kimia komputasi dan biokemoinformatika memiliki potensi untuk mempermudah proses penemuan obat serta membantu mengidentifikasi model interaksi yang bervariasi untuk identifikasi komponen obat. Adapun jenis-jenis penelitian bioinformatika dalam perancangan suatu obat yang umumnya digunakan antara lain melalui analisis interaksi ligan dengan reseptor, *virtual screening*, *docking* molekul serta pengkajian toksisitas dan profil farmakokinetik. Studi interaksi protein-ligan melalui metode komputasi membantu mengetahui struktur berdasarkan desain obat (Lyskov *et al.*, 2008).

Proses dalam suatu usaha menemukan dan mengembangkan obat baru merupakan suatu proses yang membutuhkan biaya yang sangat besar dan waktu yang sangat lama. Untuk mempermudah optimasi aktivitas dilakukan pengenalan target makromolekul dan mekanisme kerja dari suatu senyawa aktif. Jika suatu target kerja senyawa dalam memberikan efek farmakologis sudah diketahui, selanjutnya dapat dilakukan optimasi aktivitas obat (Young *et al.*, 2007).

Moleculr docking merupakan salah satu metode analisis biokemoinformatika yang dapat digunakan untuk memodelkan interaksi ligan-reseptor. *Docking* dilakukan dengan cara melakukan penambatan sebuah ligan pada bagian sisi aktif dari reseptor (Ahmed *et al.*, 2007). Berdasarkan hasil *docking* didapatkan nilai *binding affinity* yang merupakan parameter kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor (Saputri *et al.*, 2016). Terdapat beberapa target molekuler yang mempunyai peran dalam mekanisme antidiabetes antara lain dengan memutuskan ikatan glikosidik dari substrat, mendigesti glikogen dan meningkatkan absorpsi karbohidrat merupakan mekanisme dari α -glucosidase (Sun *et al.* 2017). Suatu hormon inkretin yang disekresikan di saluran cerna merupakan enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP4) yang menghidrolisis *Glucagon-Like Peptide-1*, (Ekayanti *et al*, 2018). Glukokinase mempunyai aktivitas menaikkan *uptake* glukosa hati dan menaikkan sekresi insulin pankreas (Al-Zubairi & Eid, 2010). Menurut Tamrakar *et al.* (2014) Protein yang berperan dalam regulasi negatif jalur transduksi sinyal insulin adalah *protein tirosin fosfatase-1B* (PTP1B).

Penelitian yang dilakukan oleh Zaenab *et al.* (2020) penelitian tersebut menggunakan software *Patchdock* menunjukkan bahwa tanaman kelor mempunyai senyawa antrakuinon, 2-fenilkroman lion (antosianin), hemlock tanin menempel kuat pada protein reseptor insulin dari keluarga protein reseptor tirosin kinase. Reseptor insulin adalah reseptor transmembran, yang diaktifkan dengan bantuan insulin, IGF-I, IGF-II dan termasuk kegunaan besar reseptor tirosin kinase. Secara metabolik, reseptor insulin menjalankan fungsi kunci dalam menurunkan homeostasis glukosa, dan gangguan homeostasis glukosa dapat menyebabkan gangguan serius seperti diabetes dan kanker.

Penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* (2020) penelitian tersebut menggunakan software *Libdock* dan *Docker analyses* menunjukkan dari 3 senyawa yang berhasil di *docking*kan terhadap protein DPP4, senyawa O-ethyl-4-(α -L-Rhamnosyl Oxy) Benzyl Carbamate memiliki nilai afinitas paling baik untuk

berikatan dengan DPP4. Enzim DPP4 merupakan enzim yang mengurangi sekresi insulin glukagon dan merangsang insulin inaktivasi inkretin GLP1.

Penelitian ini bertujuan untuk mencoba melakukan proses docking molekuler dari 20 senyawa daun kelor untuk mendapatkan data mekanisme kerja antara target molekuler dengan senyawa aktif yang berkontribusi pada aktivitas tanaman obat daun kelor sebagai target terapi antidiabetes dengan 4 target yang memiliki peran dalam penyakit diabetes yaitu *protein tirosin fosfatase-1B* (PTB1B) dengan kode PDB 5T19, Glukokinase dengan kode PDB 4RCH, DPP4 dengan kode PDB 2QOE, dan enzim α -glucosidase dengan kode PDB 5NN8. Proses selanjutnya diunduh proteinnnya pada rcsb.org (*protein data bank*), kemudian dilakukan *docking* menggunakan aplikasi Autodock Vina dalam software PyRx. Metode *docking* molekul dipilih karena waktu penelitian yang lebih cepat dan biaya yang relatif murah.

Untuk dapat mengembangkan obat baru dengan berbagai macam metodologi maka diperlukan identifikasi peranan awal absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dengan *in silico*, yaitu proses farmakokinetik yang menunjukkan kinetika ADME dengan kecepatan dan tingkat obat diekskresi melalui urin menggambarkan kecepatan dan tingkat absorpsi obat dalam sirkulasi sistemik. Oleh sebab itu penentuan parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan data kadar obat dalam darah atau saluran sistemik (Syihabuddin *et al.* 2016). Analisis penambatan molekuler belum dapat digunakan untuk mengamati kestabilan ikatan yang terjadi terhadap ruang dan waktu. Oleh karena itu, diperlukan simulasi dinamika molekuler untuk mengamati interaksi secara lebih lanjut sehingga dapat melihat kestabilan ikatan yang terjadi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan maka diambil suatu rumusan masalah yaitu.

Pertama, senyawa manakah dari daun kelor yang memiliki nilai afinitas ligan-reseptor terbaik terhadap target terapi antidiabetes yaitu PTP1B, DPP 4, Glukokinase, dan α -glucosidase?

Kedua, bagaimana kesesuaian model interaksi senyawa-senyawa dari daun kelor terhadap *binding site* dibandingkan dengan *native-ligand*?

Ketiga, Bagaimana kestabilan ligan uji berikatan dengan reseptor target terapi antidiabetes ?

Keempat, bagaimana prediksi ADME dari senyawa kandungan kimia pada daun kelor?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah:

Pertama, untuk mengetahui senyawa dengan nilai afinitas terbaik dari daun kelor terhadap reseptor yang berkaitan dengan target terapi antidiabetes seperti PTP1B, DPP 4, Glukokinase, dan α - glucosidase.

Kedua, mendapatkan model interaksi senyawa pada daun kelor yang sesuai dengan *binding site* dibandingkan dengan *native-ligand*.

Ketiga, untuk mengetahui kestabilan ligan uji berikatan dengan reseptor target terapi antidiabetes.

Keempat, mengetahui profil ADME dari senyawa kandungan kimia pada daun kelor.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah memberikan informasi dalam dunia kesehatan khususnya di bidang pengobatan antidiabetes terkait target pengobatan antidiabetes dimana senyawa aktif dari daun kelor dapat bekerja kemudian dijadikan sebagai bahan baku dalam pengembangan obat baru untuk terapi antidiabetes.