

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA
TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees)
TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDIABETES**



Oleh:

Dwi Evita Verasti

23175190A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA
TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees)
TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDIABETES**

SKRIPSI



Oleh:

Dwi Evita Verasti

23175190A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**Analisis Penambatan Molekuler Kandungan Kimia Tanaman Kayu Manis
(*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees) Terhadap Protein Target
Antidiabetes**

Oleh:

**Dwi Evita Verasti
23175190A**

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



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

Pembimbing Utama,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Prof. Dr. Muchalal, DEA
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

PERSEMBAHAN

Untuk kedua orang tua saya yang mendukung dan mendoakan dalam hal apapun, serta saudara-saudara saya yang memotivasi dan menyemangati dalam segala hal

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana di suatu Perguruan Tinggi. Sejauh yang saya ketahui, tidak ada karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh siapapun, kecuali yang disebutkan dalam naskah di penulisan dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Jika tulisan ini menjiplak hasil penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dan hukum.

Surakarta, Juni 2021



Dwi Evita Verasti

KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah ini untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) dari Universitas Setia Budi, Surakarta.

Skripsi ini berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees) TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDIABETES”, diharapkan dapat memberikan sumbangsih bagi kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt. Wiwin Hendrawati, S.F., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta
3. Dr. apt. Titik Sunarni, S.Si., M.Si. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan arahnya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, memberi semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan memberikan semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

7. Kedua orang tua tercinta atas doa, kasih sayang, semangat dan segala dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Kakak dan adikku atas doa dan dukungannya.
9. Robbayani Shoghiro, partner dalam mengerjakan skripsi.
10. Seluruh teman-teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017 atas dukungan dan semangatnya.
11. Segenap pihak yang tidak bias disebutkan satu demi satu yang telah membantu penulisan.

Semoga Tuhan memberikan balasan kepada mereka semua dengan lebih baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan demi penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang dipersembahkan dalam karya ini dapat bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Wa'alaikumsalam Warahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, 16 Juni 2021

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT.....	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tanaman Kayu Manis	6
1. Klasifikasi ilmiah	6
2. Nama daerah dan nama asing.....	6
3. Morfologi tanaman	6
4. Kandungan kimia	7
B. Diabetes Melitus.....	14
C. Protein target terapi diabetes	17
1. <i>Protein Tyrosine Phosphatase 1B</i>	18
2. Glukokinase.....	18
D. Database	19
1. Protein data bank	19
2. PubChem	20
E. Perangkat lunak untuk penambatan molekuler	20
1. Definisi penambatan molekuler.....	20

2. Discovery Studio Visualizer.....	21
3. Pymol.....	21
4. <i>Autodock</i> 4.2.....	21
5. MarvinSketch	22
6. VegaZZ.....	22
7. ADMETlab.....	22
F. Landasan teori	23
G. Keterangan empiris	24
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
A. Populasi dan Sampel	26
B. Variabel Penelitian	26
1. Identifikasi variabel utama	26
2. Klasifikasi variabel utama	26
3. Definisi operasional variabel utama	27
C. Bahan dan Alat.....	28
D. Jalannya Penelitian.....	29
1. Preparasi makromolekul.....	29
2. Preparasi ligan	29
3. Validasi metode penambatan molekuler	30
4. Penambatan molekuler	30
5. Visualisasi hasil penambatan molekuler	30
6. Prediksi <i>druglikeness</i> dan ADME	31
E. Analisis Hasil	31
F. Skema penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
A. Preparasi makromolekul.....	33
B. Preparasi ligan uji	34
C. Validasi metode penambatan molekuler	34
D. Analisa dan visualisasi hasil penambatan molekuler	35
1. Aldose Reduktase (3G5E)	36
2. Glukokinase (6E0I)	39
3. PPAR-alfa (3VI8).....	43
4. PTP-1B (1C83).....	47

E. Prediksi <i>Druglikeness</i> dan Profil ADME	52
1. Sifat fisikokimia	54
2. Absorpsi.....	56
3. Distribusi	58
4. Metabolisme	60
5. Ekskresi	64
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	66
A. Kesimpulan.....	66
B. Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman kayu manis dan kulit batang kayu manis	7
2. Struktur senyawa aktif kayu manis	8
3. Struktur trans-sinamaldehyd dan cis-sinamaldehyd	9
4. Struktur MHCP	10
5. Struktur coumarin.....	10
6. Struktur beta-caryofilen	11
7. Struktur katekin dan epi-katekin	11
8. Struktur linalool	12
9. Struktur proanthocyanidin, procyanidin A1, dan procyanidin B2	13
10. Struktur ethyl cinnamate	13
11. Struktur kuersetin	14
12. Struktur rutin	14
13. Skema jalannya penelitian	32
14. Hasil overlay ligan kristalografi (hijau) dan ligan penambatan ulang (biru)....	35
15. Diagram interaksi Beta-Caryofilen (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein aldose reduktase	37
16. Diagram interaksi Methylhidroxy Calcone Polymer (kanan) dibandingkan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein aldose reduktase.....	38
17. Diagram interaksi Rutin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein aldose reduktase	39

18. Diagram interaksi Proantosianidin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein glukokinase.....	41
19. Diagram interaksi Prosianidin B2 (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein glukokinase.....	42
20. Diagram interaksi Rutin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein glukokinase	43
21. Diagram interaksi Methylhydroxy Chalcone Polymer (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PPAR-alfa.....	45
22. Diagram interaksi Proantosianidin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PPAR-alfa.....	46
23. Diagram interaksi Rutin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PPAR-alfa	47
24. Diagram interaksi katekin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PTP-1B.....	48
25. Diagram interaksi Epikatekin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PTP-1B	49
26. Diagram interaksi kuersetin (kanan) dibandingkan dengan <i>native ligand</i> (kiri) terhadap protein PTP-1B	50
27. Diagram hubungan antara selisih nilai energi ikatan dan persentase kesamaan interaksi ligan-reseptor terhadap ligan co-kristal pada protein aldose reduktase (•), glukokinase (•), PPAR-alfa (•) dan PTP-1B (•).....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Informasi makromolekul.....	33
2. Grid <i>center</i> dan dimensi <i>gridbox</i>	35
3. Nilai RMSD <i>native ligand</i> penambatan ulang	35
4. Hasil terbaik penambatan molekuler terhadap protein aldose reduktase	36
5. Hasil terbaik penambatan molekuler terhadap protein glukokinase	40
6. Hasil terbaik penambatan molekuler terhadap protein PPAR-alfa	44
7. Hasil terbaik penambatan molekuler terhadap protein PTP-1B.....	48
8. Hasil prediksi <i>druglikeness</i> terhadap ligan uji	53
9. Hasil prediksi fisikokimia terhadap ligan uji	54
10. Hasil prediksi absorpsi terhadap ligan uji	56
11. Hasil prediksi distribusi terhadap ligan uji	59
12. Hasil prediksi metabolisme terhadap ligan uji	61
13. Hasil prediksi ekskresi terhadap ligan uji	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Gambar protein.....	76
2. Data hasil penambatan molekuler	77
3. Interaksi ligan dan protein terpilih dalam ruang 3 dimensi	79
4. Daftar kesamaan asam amino ligan uji terhadap protein target	87
5. Gambar <i>overlay</i> rutin terhadap reseptor.....	95

DAFTAR SINGKATAN

DM	Diabetes Mellitus
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
PTM	Penyakit Tidak Menular
WHO	<i>World Health Organization</i>
DSV	<i>Discovery Studio Visualizer</i>
PTP-1B	Protein Tyrosine Phosphatase 1B
DPP4	Dipeptidyl Peptidase 4
MHCP	Methyl Hydroxy Chalcone Polymer
PTK	Protein Tyrosin Kinase
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter-2
2D	Dua dimensi
3D	Tiga dimensi
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TNF- α	Tumour Necrosis Factor- α
PEPCK	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
P-gp	P-glikoprotein
VD	Volume distribusi
CL	<i>Clearance</i>
BBB	<i>Brain Blood Barrier</i>
PPB	<i>Protein Plasma Binding</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorption</i>
SD	Standar Deviasi

ABSTRAK

VERASTI, D. E., 2021, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA TANAMAN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees) TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDIABETES

Beberapa penelitian membuktikan bahwa ekstrak kayu manis secara signifikan dapat mengurangi kadar gula darah puasa pada penderita DM2. Namun mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa apa saja yang dapat berinteraksi dengan target molekuler antidiabetes dan memprediksi profil ADME dari senyawa dalam tanaman kayu manis.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penambatan molekuler empat belas senyawa dari tanaman kayu manis terhadap protein target antidiabetes menggunakan *AutoDock Tools*. Preparasi ligan uji menggunakan *VegaZZ*, preparasi protein target menggunakan *Autodock Tools*, validasi *native ligand* dan protein target menggunakan *Autodock4*, serta visualisasi hasil penambatan menggunakan *PyMOL* dan *Discovery Studio Visualizer*. Hasil dari penambatan molekuler dilihat dari nilai energi ikatan yang terbentuk, kemiripan dengan asam amino dan tipe interaksinya dari *native ligand*. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka kompleks yang terbentuk semakin stabil. Senyawa terbaik dipilih berdasarkan nilai energi ikatan yang terendah, kemudian dilakukan pengujian profil *druglikeness* dan farmakokinetik menggunakan *ADMETlab*.

MHCP, rutin, proantosianidin, prosianidin B2, dan kuersetin diprediksi memiliki interaksi terbaik dan memiliki afinitas lebih baik dari *native ligand* protein target aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, PTP-1B. MHCP dan kuersetin diprediksi memiliki sifat kemiripan obat berdasarkan aturan Lipinski dan MHCP merupakan senyawa yang memiliki profil farmakokinetik terbaik.

Kata kunci: *Cinnamomun burmanii*, penambatan molekuler, nilai energi ikatan, DM tipe 2, ADME

ABSTRACT

VERASTI, D.E., 2021, ANALYSIS OF MOLECULAR DOCKING CHEMICAL CONTENT OF CINNAMON PLANTS (*Cinnamomum burmanii* Nees & T. Nees) TO ANTIDIABETIC TARGET PROTEIN

Several studies have shown that cinnamon extract can significantly reduce fasting blood sugar levels in people with T2DM. However, the mechanism of action is not known with certainty. This study aims to predict what compounds can interact with antidiabetic molecular targets and predict the ADME profile of compounds in cinnamon plants.

The method used in this study was the molecular docking of fourteen compounds from the cinnamon plant to antidiabetic target proteins using AutoDock Tools. Preparation of test ligands was used VegaZZ, preparation of target proteins was used Autodock Tools, validation of native ligands and target proteins were used Autodock4, and visualization of tethering results was used PyMOL and Discovery Studio Visualizer. The result of molecular docking was seen from the value of the bond energy formed, the similarity with amino acids and the type of interaction of the native ligand. The lower the bond energy value, the more stable the complex formed. The best compound was selected based on the lowest bond energy value, then tested for druglikeness and pharmacokinetic profiles using ADMETlab.

MHCP, rutin, proanthocyanidin, procyanidin B2, and quercetin are predicted to have the best interaction and have better affinity than the native ligand target protein aldose reductase, glucokinase, PPAR-alpha, PTP-1B. MHCP and quercetin were predicted to have similar drug properties based on Lipinski's rules and MHCP was the compound that had the best pharmacokinetic profile.

Keywords: *Cinnamomun burmanii*, molecular docking, bond energy value, type 2 diabetes mellitus, ADME

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) disertai gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lipid disebabkan oleh defisiensi insulin secara relatif atau mutlak (Landani dan Kurniawaty, 2018). Penderita DM tipe 1 menghasilkan sangat sedikit insulin dalam tubuhnya karena kerusakan sel beta-pankreas akibat proses autoimun atau idiopatik, sehingga mengakibatkan berkurangnya atau ketidakmampuan untuk memproduksi insulin. Pasien dengan DM tipe 2 tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau menggunakan insulin yang mereka hasilkan dengan baik (*Food and Drug Administration*, 2015). *International Diabetes Federation* (2020) menyebutkan 463 juta orang di dunia menderita DM dan 163 juta orang di wilayah Pasifik Barat. Pada tahun 2045 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat hingga 212 juta orang. Di Indonesia terdapat sebanyak 10,6 juta orang dewasa menderita DM pada tahun 2020.

DM tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering diderita masyarakat dan ditandai dengan resistensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas (*Food and Drug Administration*, 2008). Obat antidiabetes oral berikut dapat digunakan untuk mengobati dan mengontrol DM tipe 2 yaitu golongan sulfonilurea, biguanide, thiazolidinedione (TZD), inhibitor α -glukosidase, dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) inhibitor. Menurut Fadillah (2014) obat-obat ini dapat menyebabkan efek samping yang serius seperti hipoglikemia, toksisitas hati, peningkatan berat badan, *physconia* (pembesaran perut), dan asidosis laktat. Oleh karena itu upaya untuk mencari obat-obat alternatif berbahan herbal terus dilakukan sebagai pengganti obat kimiawi.

World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk obat herbal untuk pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. Penggunaan obat tradisional secara umum dianggap lebih

aman dibandingkan obat kimia modern. Hal ini dikarenakan obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan obat modern. Salah satu tanaman obat yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula darah adalah kayu manis (*Cinnamomum burmanii*). Kayu manis adalah kulit kayu yang dikeringkan berasal dari pohon dengan genus *Cinnamomum* yang umumnya dikenal sebagai rempah-rempah (Emilda, 2018). Ervina *et al.* (2016) melaporkan bahwa hasil ekstraksi kulit batang kayu manis mengandung senyawa antioksidan utama berupa polifenol (tannin, flavonoid) dan minyak atsiri golongan fenol. Komponen utama yang biasa terdapat dalam minyak atsiri kulit kayu manis di Indonesia adalah *cinnamaldehyde*, *cinnamyl acetate*, *cinnamic acid*, eugenol, kumarin (Fajar, 2019).

Sivapriya (2015) menyatakan dalam penelitiannya bahwa dosis 120 dan 360 mg/hari ekstrak kayu manis dapat secara signifikan menurunkan kadar gula darah puasa dan hemoglobin A1C pada pasien DM tipe 2. Daya hambat ekstrak air dan etanol 30% kayu manis adalah berturut-turut sebesar 94,88% dan 94,51%, tidak berbeda nyata dengan daya hambat alfa glukosidase dari akar bosa 1% dengan analisis *Pyrolysis Gas Chromatography-Mass Spectrophotometry* (Anggriawan, 2015). Sejumlah fitokimia kayu manis seperti *cinnamic acid*, sinamaldehyd, dan proantosianidin telah menunjukkan bioaktivitas dalam jalur seluler yang mengarah pada peningkatan keseimbangan glukosa secara *in vivo*. Proantosianidin dari kayu manis telah dilaporkan dapat mengatur ekspresi persinyalan insulin dan gen transport glukosa dalam adiposit. Proantosianidin tipe A dan B dari kayu manis dapat mengurangi konsentrasi glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin dan meningkatkan konsumsi glukosa ekstraseluler pada sel hepatoma normal dan resisten insulin. Sinamaldehyd telah dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas enzim piruvat kinase dan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) di hati dan ginjal serta meningkatkan pelepasan insulin dari islet pankreas dan pengambilan glukosa melalui transporter glukosa (GLUT4) translokasi dalam jaringan otot rangka tikus diabetes yang diinduksi streptozotisin. Asam sinamat adalah komponen fenolik utama ekstrak kayu manis lainnya yang mungkin juga berkontribusi pada efek hipoglikemik *in vivo*. Dalam hepatosit resisten insulin yang diinduksi TNF- α , asam sinamat merangsang pengambilan

glukosa dan pengurangan resistensi insulin melalui fosforilasi tirosin reseptor insulin dan pengaturan sinyal insulin terkait ekspresi protein (Cheng *et al.*, 2012).

Penemuan obat baru dari bahan alam kini dapat dilakukan menggunakan metode komputasi dimana pengembangan obat modern dapat dilakukan lebih efisien dan dan membutuhkan waktu lebih cepat. Salah satu metode komputasi yang sering digunakan adalah analisis penambatan molekuler, metode ini sangat bermanfaat dalam memilih senyawa penuntun untuk pengembangan lebih lanjut. Analisis penambatan molekuler memiliki tiga tujuan utama yaitu memprediksi pengikatan sisi aktif dari suatu ligan, mengidentifikasi ligan baru menggunakan skrining virtual, dan memprediksi afinitas ikatan antara senyawa dan situs aktif dari ligan yang telah diketahui (Leonardo *et al.*, 2015).

Berbagai penelitian analisis penambatan molekuler telah dilakukan dalam upaya pencarian mekanisme kerja tanaman obat sebagai antidiabetes. Penelitian Nursamsiar *et al.* (2019) menyebutkan bahwa senyawa turunan aglikon kurkuligosida A dari rimpang tanaman *Curculigo orchioides* dapat menduduki sisi aktif reseptor PTP-1B melalui ikatan hidrogen dan membentuk ikatan dengan residu asam amino kunci yaitu Ser216 dan Arg221. Pujiastuti dan Sanjaya (2017) melaporkan bahwa senyawa mangiferin yang merupakan golongan senyawa flavonoid dari tanaman mangga (*Mangifera indica* L.) berpotensi untuk pengobatan DM tipe 2 dan memiliki aksi penghambatan yang kuat pada reseptor PTP-1B. Interaksi yang terjadi pada senyawa mangiferin melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu GLN-78, ARG-79, dan LYS-73. Senyawa asam ursolat dan oleonol yang merupakan golongan senyawa flavonoid pada tanaman Binahong menunjukkan adanya reaksi inhibisi yang stabil sehingga berpotensi sebagai inhibitor dari aldose reduktase (Suhadi *et al.*, 2019).

Penelitian penambatan molekuler kandungan kimia kayu manis sebagai antidiabetes sudah dilakukan terhadap enzim DPP4. Ahmad (2020) dalam penelitiannya melaporkan bahwa senyawa penanda dari kulit kayu manis, seperti kumarin, sinamaldehyd, dan asam sinamat, tidak menunjukkan interaksi yang signifikan dengan subsite DPP4. Vijayakumar *et al.* (2020) melaporkan bahwa dalam studi penambatan molekuler dari seluruh senyawa aktif kayu manis, hanya

senyawa asam 9-oktadekenoat yang memiliki interaksi terhadap protein PPAR α/γ . Namun belum dilakukan terhadap protein target lain, sehingga pada penelitian ini akan dilakukan analisis penambatan molekul kandungan kimia kayu manis terhadap berbagai protein target yang lain yaitu pada protein aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B.

B. Rumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah:

Pertama, senyawa apakah dalam tanaman kayu manis yang diprediksi memiliki afinitas yang baik berdasarkan nilai $\Delta G_{binding}$ yang lebih rendah dibandingkan dengan *native ligand* terhadap protein target antidiabetes aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B dengan analisis penambatan molekuler?

Kedua, senyawa apakah dalam tanaman kayu manis yang memiliki interaksi asam amino yang sesuai dengan *native ligand* berdasarkan kemiripan jenis asam amino dan tipe interaksinya dibandingkan dengan *native ligand* terhadap protein target antidiabetes aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B?

Ketiga, bagaimana prediksi *druglikeness* dan prediksi ADME dari kandungan kimia tanaman kayu manis yang terpilih berdasarkan dari tiga nilai $\Delta G_{binding}$ terendah dari hasil penambatan setiap protein target?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui senyawa dalam tanaman kayu manis yang diprediksi memiliki afinitas yang baik berdasarkan nilai $\Delta G_{binding}$ yang lebih rendah dibandingkan dengan *native ligand* terhadap protein target antidiabetes aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B dengan analisis penambatan molekuler.

Kedua, mengetahui senyawa dalam tanaman kayu manis yang memiliki interaksi asam amino yang sesuai dengan *native ligand* berdasarkan kemiripan

jenis asam amino dan tipe interaksinya dibandingkan dengan *native ligand* terhadap protein target antidiabetes aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B.

Ketiga, mengetahui prediksi *druglikeness* dan prediksi ADME dari senyawa tanaman kayu manis yang terpilih berdasarkan dari tiga nilai $\Delta G_{binding}$ terendah dari hasil penambatan setiap protein target.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini berguna untuk memperoleh data ilmiah kandungan kimia tanaman kayu manis yang berperan sebagai antidiabetes melalui analisis penambatan molekuler dengan melihat afinitas berdasarkan nilai $\Delta G_{binding}$ yang lebih rendah dibandingkan dengan *native ligand* dan model interaksi asam amino antara senyawa dengan protein target antidiabetes aldose reduktase, glukokinase, PPAR-alfa, dan PTP-1B berdasarkan kemiripan jenis asam amino dan tipe interaksinya dibandingkan dengan *native ligand*, serta memperoleh prediksi profil *druglikeness* dan ADME dari senyawa yang terpilih berdasarkan dari tiga nilai $\Delta G_{binding}$ terendah dari hasil penambatan setiap protein target.