

**STUDI *DOCKING* MOLEKULER TANAMAN TERONG UNGU  
SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2**



**Oleh:  
Syafery Zakaria  
22164861A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2022**

**STUDI *DOCKING* MOLEKULER TANAMAN TERONG UNGU  
SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2**

***SKRIPSI***

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh  
Syafery Zakaria  
22164861A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2022**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

### **STUDI *DOCKING* MOLEKULER TANAMAN TERONG UNGU SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2**

Oleh :

**Syaferi Zakaria  
22164861A**

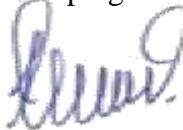
Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : Juli 2022

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



Prof Dr. apt . R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama  
Pendamping



Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si, M.Si

Pembimbing



Dr.Drs. Supriyadi, M.Si

Penguji :

1. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1. ....  


2. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D.

2. ....  


3. Apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

3. ....  


4. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

4. ....  


## **MOTTO DAN PERSEMBAHAN**

Balas dendam terbaik adalah menjadikan dirimu lebih baik  
(Ali bin Abi Thalib)

Hanya orang yang kebetulan lewat di dunia ini  
(Penulis)

Skripsi ini saya berikan kepada:  
Kedua orang tua dan keluarga

## 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 yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, Juli 2022



Syaferi Zakaria

## DAFTAR ISI

### Halaman

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL .....   | ii   |
| PENGESAHAN.....   | iii  |
| MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....  | iv   |
| PERNYATAAN .....  | v    |
| DAFTAR ISI .....  | vi   |
| DAFTAR TABEL .....  | ix   |
| DAFTAR GAMBAR.....  | x    |
| DAFTAR LAMPIRAN .....   | xi   |
| DAFTAR SINGKATAN.....   | xii  |
| ABSTRAK.....  | xiii |
| BAB I PENDAHULUAN.....  | 1    |
| A. Latar Belakang.....  | 1    |
| B. Rumusan Masalah.....   | 4    |
| C. Tujuan Penelitian.....   | 5    |
| D. Manfaat Penelitian.....  | 5    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....  | 6    |
| A. Diabetes Mellitus.....   | 6    |
| 1. Diabetes Mellitus.....   | 6    |
| 2. Patofisiologi.....   | 6    |
| 3. Diagnosis Diabetes Mellitus.....                                   | 7    |
| 4. Klasifikasi Diabetes Mellitus.....                                 | 7    |
| 5. Terapi farmakologi.....  | 8    |
| 6. Terapi non farmakologi.....  | 11   |
| B. Target Molekuler Antidiabetes Tipe 2.....                          | 12   |
| 1. $\alpha$ -glukosidase inhibitor.....                               | 12   |
| 2. Human dipeptidyl peptidase-4/DPP4.....                             | 12   |
| 3. Human peroxisome proliferasi aktivasi reseptor<br>gamma/PPARG..... | 13   |
| 4. Aldose reductase.....  | 13   |
| C. Terong Ungu.....   | 13   |
| 1. Klasifikasi tanaman.....   | 13   |
| 2. Morfologi.....   | 14   |

|  |    |
|--|----|
| D. Aktivitas Kandungan Senyawa Kimia dalam Terong Ungu . | 16 |
| E. Penggunaan Komputer di Bidang Penemuan Obat           | 20 |
| 1. Studi <i>in silico</i>                                | 20 |
| 2. Computer aided drug design                            | 21 |
| 3. Bioinformatika  | 21 |
| 4. <i>Docking</i> molekuler                              | 22 |
| 5. Root Mean Square Deviation (RMSD)                     | 23 |
| F. Pemograman <i>Docking</i> Molekuler                   | 23 |
| 1. Vegaz ZZ  | 23 |
| 2. <i>Molegro Virtual Docker</i>                         | 23 |
| G. Database  | 24 |
| 1. Bank Data Protein                                     | 24 |
| 2. Pubchem   | 24 |
| 3. Knapsack  | 24 |
| H. Landasan Teori  | 25 |
| I. Keterangan Empiris                                    | 26 |
| BAB III METODE PENELITIAN                                | 27 |
| A. Sampel Dan Populasi                                   | 27 |
| B. Variabel Penelitian                                   | 27 |
| 1. Identifikasi variable utama                           | 27 |
| 2. Klasifikasi variabel bebas                            | 27 |
| 3. Definisi operasional variabel utama                   | 27 |
| C. Alat dan Bahan  | 28 |
| 1. Alat  | 28 |
| 2. Bahan   | 28 |
| D. Cara Kerja  | 29 |
| 1. Skrinning   | 29 |
| 2. Penyiapan Ligan Uji                                   | 29 |
| 3. Penyiapan Struktur Molekul                            | 30 |
| 4. Validasi Metode                                       | 30 |
| 5. Proses Penambatan Molekuler                           | 31 |
| 6. Prediksi Profil ADME                                  | 32 |
| E. Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler               | 32 |
| BAB IV PEMBAHASAN  | 33 |
| A. Penyiapan Struktur Ligand dan Protein Target          | 33 |
| 1. Skrinning Ligand Uji                                  | 33 |
| 2. Pengunduhan Ligand Uji                                | 33 |

|  |    |
|--|----|
| 3. Preparasi Ligand Uji .....  | 33 |
| B. Penyiapan Protein Target.....   | 33 |
| 1. Skrining Protein Target.....  | 33 |
| 2. Pengunduhan Protein Target.....   | 34 |
| 3. Preparasi Protein Target.....   | 34 |
| C. Validasi Metode.....  | 35 |
| D. Energi Pengikatan Ligan Uji .....                                       | 37 |
| E. Analisis Interaksi Ikatan Penambatan Molekuler .....                    | 41 |
| 1. Interaksi Ligan dan Protein Target DPP4 (6B1E) .....                    | 42 |
| 2. Interaksi Ligan dan Protein Target Aldose Reductase<br>(2HV5) .....     | 46 |
| 3. Interaksi Ligan dan Protein Target PPRG (2PRG) .....                    | 50 |
| 4. Interaksi Ligan dan Protein Target $\alpha$ -glukosidase<br>(3L4W)..... | 54 |
| F. Analisis ADME .....   | 57 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....   | 62 |
| A. KESIMPULAN.....   | 62 |
| B. SARAN.....  | 62 |
| DAFTAR PUSTAKA.....  | 63 |
| LAMPIRAN .....   | 68 |



## DAFTAR TABEL

|  | <b>Halaman</b> |
|--|----------------|
| Tabel 1. Senyawa kimia dalam terong ungu.....                                  | 16             |
| Tabel 2. -.....  | 29             |
| Tabel 3. Target Protein .....  | 35             |
| Tabel 4. Validasi nilai RMSD .....   | 36             |
| Tabel 5. Nilai MolDock Score Penambatan (Kkal/mol) .....                       | 38             |
| Tabel 6. Hasil docking, dan interaksi hidrogen dari residu asam amino<br>..... | 42             |
| Tabel 7. Hasil docking, dan interaksi hidrogen dari residu asam amino<br>..... | 46             |
| Tabel 8. Hasil docking, dan interaksi hidrogen dari residu asam amino<br>..... | 50             |
| Tabel 9. Hasil docking, dan interaksi hidrogen dari residu asam amino<br>..... | 54             |
| Tabel 10. Ligan yang memenuhi aturan Lipinski.....                             | 57             |
| Tabel 11. Prediksi ADME .....  | 59             |
| Tabel 12. Inhibitor CYP .....  | 59             |

## DAFTAR GAMBAR

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| Gambar 1. Terong Ungu .....   | 13             |
| Gambar 2. Hasil overlay validasi dengan Molegro Virtual Docker.<br>Warna kuning (ligan native) dan warna merah (hasil re-<br>docking) ..... | 36             |
| Gambar 3. Ligan Asli .....  | 45             |
| Gambar 4. Solanoflavon .....  | 45             |
| Gambar 5. Ligan Asli .....  | 49             |
| Gambar 6. Solamargine .....   | 49             |
| Gambar 7. Ligan Asli .....  | 53             |
| Gambar 8. 3-Oxo-2-(2-entenyl)cyclopentanoctanoic acid .....   | 53             |
| Gambar 9. Ligan Asli .....  | 56             |
| Gambar 10. Delphinidin 3-rutinoside-5-glucoside .....   | 56             |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1. Struktur 3D Makromolekul $\alpha$ -glukosidase dengan Kode PDB 3W37 ..... | 68 |
| Lampiran 2. Struktur 3D Makromolekul DPP4 dengan Kode PDB 6B1E.....                   | 68 |
| Lampiran 3. Struktur 3D Makromolekul PPARG dengan Kode PDB 2PRG .....                 | 69 |
| Lampiran 4. Struktur 3D Makromolekul Aldose Reductase dengan Kode PDB 2HV5.....       | 69 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                       |  |
|-----------------------|--|
| INSR                  | <i>Insulin Reseptor</i>                  |
| DPP4                  | <i>Dipeptidyl Peptidase IV</i>           |
| PPRG                  | <i>Peroxisome Proliferator Activated</i> |
| <i>Receptor Gamma</i> |  |

## ABSTRAK

Penelitian ini untuk mengetahui afinitas senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes, mengetahui pola interaksi senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes, dan mengetahui profil ADME dari senyawa kimia pada terong ungu yang memiliki afinitas dan interaksi dengan protein target antidiabetes.

Kemudian dilakukan pengunduhan 29 ligan senyawa dari kandungan kimia terong ungu dari webserver Knapsack dan target molekuler antidiabetes antara lain  $\alpha$ -glukosidase (3W37), DPP4 (6B1E), PPARG (2PRG), dan aldose reductase (2HV5) pada web RCSB PDB. Kemudian dilakukan docking molekuler menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker. Kemudian dilakukan prediksi ADME menggunakan webserver SwisADME.

Hasil docking molekuler senyawa yang punya afinitas dan memiliki pola interaksi yang terbaik dengan kemiripan yaitu ligan asli terhadap protein target antidiabetes yaitu solanoflavon pada target protein 6B1E dan 2PRG, Delphinidin 3-rutinoside-5-glucoside pada target protein 3L4W, dan Solamargine pada target protein 2HV5.

Kata kunci : Antidiabetes, terong ungu, Solanum Melongena,  $\alpha$ -Glucosidase, Molegro Virtual Docker.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Diabetes Melitus (DM) penyakit yang terkategori tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat didunia dan di indonesia. Penyakit ini terus berkembang dari tahun ke tahun, terutama di negara berkembang. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation, prevalensi penyandang Diabetes Melitus (DM) tahun 2021 adalah sebanyak 537 juta jiwa di seluruh dunia dan diprediksi akan terus meningkat mencapai 700 juta jiwa pada tahun 2045. di Indonesia sendiri tercatat sebanyak 19,47 juta jiwa yang hidup dengan diabetes

Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), 422 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, populasi orang dewasa meningkat sekitar 8,5%, dan angka kematian akibat diabetes diperkirakan 2,2 juta yang terjadi sebelum usia 70 tahun. Terutama di negara-negara dengan status ekonomi rendah dan menengah. Bahkan diperkirakan akan terus meningkat sekitar 600 juta pada tahun 2035 (Kemenkes RI, 2018). *American Diabetes Association* (ADA) menjelaskan bahwa satu orang didiagnosis menderita diabetes setiap 21 detik, atau hampir setengah dari populasi orang dewasa Amerika menderita diabetes (ADA, 2019).

Federasi Diabetes Internasional (IDF) (2019) menjelaskan bahwa Diabetes Mellitus adalah salah satu penyakit kronis yang paling umum di dunia, terjadi ketika produksi insulin di pankreas tidak mencukupi atau ketika insulin tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh. Diabetes Mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang menjadi perhatian penting karena merupakan bagian dari empat prioritas penyakit tidak menular yang selalu meningkat setiap tahun dan menjadi ancaman kesehatan dunia di era sekarang ini.

Diabetes adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dalam tubuh. Kurangnya produksi insulin menyebabkan gangguan metabolisme. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta pulau Langerhans di pankreas (Utami 2003). Diabetes jika tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan berbagai penyakit kronis seperti penyakit serebrovaskular, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah kaki, gangguan mata, ginjal dan saraf. Bila kadar glukosa darah tak selalu dapat terkontrol dengan baik, semua gangguan kronis ini perlu dicegah setidaknya dengan menghambatnya (Sidartawan & Soegondo 2002).

Kriteria diagnosis diabetes mellitus adalah kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dL atau pada 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dL jika kadar glukosa 2 jam setelah makan  $> 140$  mg/dL dan kurang dari 200 mg/dL, toleransi glukosa lemah (Sukandar dkk.2008)

WHO (*World Health Organization*) (2020) menjelaskan bahwa diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multietiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau ketidakcukupan produksi insulin oleh sel beta pankreas Langerhans, atau disebabkan oleh kurangnya respon sel tubuh terhadap insulin.

*American Diabetes Association* mengklasifikasikan etiologi diabetes menjadi 4 jenis, yaitu Diabetes Mellitus Tipe 1, yang terjadi karena penghancuran sel beta pankreas karena penyebab autoimun. Diabetes mellitus tipe 2 terjadi dengan hiperinsulinemia tetapi insulin tidak mampu membawa glukosa ke dalam jaringan karena resistensi insulin, yaitu penurunan kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati. Diabetes lainnya dapat disebabkan oleh efek genetik pada fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat-obatan, bahan kimia, infeksi, gangguan imunologi dan sindrom genetik lainnya. Dan diabetes gestasional yang muncul selama kehamilan

Biasanya pengobatan diabetes tipe 2 dilakukan dengan pemberian obat antidiabetik oral (OAD) seperti sulfonilurea, biguanida, metiglinida, tiazolidinedion, dan  $\alpha$ -glukosidase. Salah satu obat diabetes oral adalah golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid. Efek samping glibenklamid pada pasien antara lain gangguan saluran cerna, mual, muntah, nyeri, nyeri epigastrium, sakit kepala, demam, dan reaksi alergi pada kulit. Efek samping penggunaan sulfonilurea dapat menyebabkan reaksi hipoglikemik dan koma berdasarkan waktu paruhnya. Semakin lama waktu paruh, semakin besar kemungkinan untuk menginduksi hipoglikemia (Goodman & Gilman 2007).

Obat tradisional memiliki berbagai keunggulan yaitu diperoleh dengan harga yang murah, mudah diperoleh, dan biasanya tidak dipungut biaya karena dapat ditanam sendiri dan efek sampingnya cukup kecil. Oleh karena itu, pengobatan tradisional diharapkan dapat berperan dalam

prevention and treatment of disease according to scientific evidence. Traditionally, many plants that have been used to lower blood sugar levels, but the use of medicinal plants is sometimes only based on experience and empirical evidence, not supported by research for clinical and pharmacological tests. One of the plants that lower blood sugar (hypoglycemic) is Terong (*Solanum melongena*).

Sirumapea dkk. (2020) studied, eggplant skin contains anthocyanin, beta-carotene, phenol and flavonoid (Mandal & Ghosal, 2012). Two substances in eggplant have the ability to lower blood sugar levels, namely anthocyanin and beta-carotene (Sabuluntika & Ayustaningwarno, 2014). Anthocyanin compounds have the benefit of antidiabetes, namely they can lower blood sugar, increase insulin secretion, inhibit free radical production, and prevent insulin resistance (Jawi, Suprpta, & Subawa, 2008). Beta-carotene is a secondary antioxidant that has a function to lower hypoglycemia by inhibiting free radicals and can reduce lipid peroxides in tissues so that it can reduce the occurrence of complications in diabetes mellitus. Considering its potential as antidiabetes but still limited information about eggplant as antidiabetes, it is necessary to verify scientific evidence to strengthen the use of this plant.

Recognition of macromolecular targets and drug mechanism of action can facilitate optimization of activity. If the target compound mediates pharmacological effects that are known, optimization of drug target activity can be carried out according to the interaction pattern of drug target (Young et al. 2007). Because compounds need to be tested against many macromolecules, the difficulty in determining specific drug targets is the process of testing that is long and expensive. One way to overcome this challenge is by using *in silico* methods, or *docking* molecular. *Molecular docking* is a CADD (*Computer Aided Drug Design*) method that can be used to explain how a compound interacts with a target protein by predicting free energy from conformation. Forli dkk. 2016). *Docking* molecular has a function based on molecular mechanics. This generally includes repulsion, hydrogen, static electricity, desolvation, and torsional entropy. Scores related to ligand affinity for target proteins and can provide clues about the mechanism of action of the compound. This method has



keuntungan karena lebih sedikit memakan waktu dan lebih murah daripada melakukan studi *in vitro* (Cosconati et al. 2010)

Menurut penelitian Brenda dkk.(2013) Ekstrak kulit terong ungu memberi efek menurunkan kadar gula darah pada tikus hiperglikemia, ini dikarenakan kulit terong ungu mengandung flavonoid yaitu antosianin, dimana antosianin juga berperan sebagai senyawa antioksidan dan mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi DM. Senyawa yang terkandung pada terong ungu diperoleh dari skrining melalui webserver Knapsack yang berupa ligan. Digunakannya webserver Knapsack karena bisa menunjukkan kandungan senyawa yang terkandung dan efisien digunakan. Hasil dari web server Knapsack diperoleh sebanyak 29 senyawa yang ada pada tumbuhan terong

Penambatan molekuler digunakan untuk membantu proses identifikasi target dengan membandingkan kemiripan struktur senyawa uji dengan kumpulan senyawa dengan target yang diketahui dalam satu atau lebih database, makromolekul mana yang menjadi sasaran. Anda dapat memprediksi apa yang mungkin terjadi. Hasil prediksi ini dapat diuji lebih lanjut menggunakan *docking* molekuler untuk mengkonfirmasi model interaksi.

Dalam melakukan *docking* molekuler digunakan software *Molegro Virtual Docker*. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi sejumlah 29 ligan senyawa pada terong ungu terhadap 4 target terapi antidiabetes secara *in silico* melalui *docking* molekuler menggunakan program *Molegro Virtual Docker* yang dianalisis lebih lanjut untuk menentukan energi bebas ikatan dan pola interaksinya. Kemudian diseleksi kembali dengan menggunakan aturan Lipinski yaitu yaitu berat molekul kurang dari 500 gram/mol, memiliki tidak lebih dari 5 gugus hidrogen donor, memiliki tidak lebih dari 10 gugus hidrogen akseptor dan nilai log P tidak lebih dari 5. Diperoleh sebanyak 14 senyawa yang memenuhi aturan Lipinski yang kemudian di prediksi profil ADME

## **B. Rumusan Masalah**

Dari latar belakang yang telah dijelaskan, maka muncul rumusan masalah.

Pertama, Bagaimana afinitas senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes ?

Kedua, Bagaimana pola interaksi senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes?

Ketiga, Bagaimana profil ADME dari senyawa kimia pada Terong Ungu yang memiliki afinitas dan interaksi dengan protein target antidiabetes?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan permasalahan yang telah dijelaskan, tujuan dari penelitian ini adalah untuk:

Pertama, Mengetahui afinitas senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes.

Kedua, mengetahui pola interaksi senyawa pada terong ungu terhadap protein target antidiabetes.

Ketiga, mengetahui profil ADME dari senyawa kimia pada terong ungu yang memiliki afinitas dan interaksi dengan protein target antidiabetes.

### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa terong ungu yang terbaik untuk antidiabetes tipe 2 dan selanjutnya dapat dikembangkan struktur kimia senyawa tersebut untuk meningkatkan aktivitasnya berdasarkan pendekatan *drug-target interaction*. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan dari data yang diperoleh dan hasil *docking* molekuler.