



INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research

Volume 4 Nomor 5 Tahun 2024 Page 5253-5266

E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246

Website: <https://j-innovative.org/index.php/Innovative>

In Silico Study of the Antidiabetic Activity of Secondary Metabolites from Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) Against PPAR γ Receptors

Syifanindya Andari Surya^{1✉}, Bunga Amarilis², Nur Parida Mahdhani Hafidz³, Raden Siti Salma
Azzahra⁴, Astriani Abdullah⁵

Universitas Padjadjaran

Email : syifanindya21001@mail.unpad.ac.id^{1✉}

Abstrak

Diabetes Mellitus merupakan suatu gangguan penyakit metabolik dengan karakteristik berupa peningkatan glukosa darah. Diabetes mellitus merupakan penyakit yang diderita 422 juta orang di dunia. Salah satu tanaman herbal di Indonesia yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yaitu buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat obat antidiabetes baru dengan cara menghambat *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) dari tanaman buah Mengkudu secara *in silico*. Metode yang dilakukan meliputi prediksi Lipinski, prediksi ADMETOKS, dan penambatan molekul. Energi bebas Gibbs yang rendah dimiliki skopoletin dengan nilai -9,81 kkal/mol dan kaempferol dengan nilai -10,70 kkal/mol membuktikan bahwa kedua senyawa tersebut mampu berinteraksi dengan baik pada reseptor (PPAR γ) sehingga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

Kata kunci: *Antidiabetes, Buah Mengkudu (Morinda citrifolia L.), reseptor PPAR γ , Penambatan Molekul.*

Abstract

Diabetes Mellitus is a metabolic disease disorder with the characteristics of an increase in blood glucose. Diabetes mellitus affects 422 million people worldwide. One of the herbal plants in Indonesia that has antidiabetic activity is Noni fruit (*Morinda citrifolia* L.). This study aims to find new antidiabetic drug candidates in silico inhibiting *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) from the Noni fruit plant. The methods used includes Lipinski prediction, ADMETOX prediction, and molecular docking. The low Gibbs free energy are scopoletin with a value of -9.81 kcal/mol and kaempferol with a value of -10.70 kcal/mol proves that those compounds are able to interact well on the (PPAR γ) receptor so that they have antidiabetic activity.

Keywords. Anti-diabetic, Noni Fruit (Morinda citrifolia L.), receptors PPAR γ , Molecular Docking

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Penyakit diabetes dapat mengakibatkan kerusakan parah di jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Menurut WHO, sekitar 422 juta orang di dunia menderita diabetes. Antara tahun 2000 dan 2019, ada peningkatan 3% angka kematian akibat diabetes berdasarkan usia. Selama beberapa dekade terakhir, terus terjadi peningkatan jumlah kasus dan prevalensi penderita diabetes (WHO, 2023).

Reseptor yang berperan pada proses terjadinya diabetes yaitu *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ* (PPAR γ). PPAR γ merupakan reseptor ligan faktor transkripsi gen-gen yang dapat berpengaruh terhadap fungsi kerja insulin (Sumekar dan Fauzia, 2016). Reseptor ini terdapat utamanya pada jaringan adiposa dan berikatan dengan beberapa komponen, termasuk senyawa antidiabetes yaitu thiazolidinediones yang digunakan sebagai obat antidiabetes (Lebovitz, 2019). Penggunaan Thiazolidinediones ini dapat memiliki alternatif yaitu pengobatan dengan memanfaatkan tanaman berkhasiat obat karena pengobatan dengan tanaman berkhasiat obat dapat diperoleh dengan mudah serta biaya yang dikeluarkan lebih rendah (Pahlawan dan Oktaria, 2016).

Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan salah satu pengobatan alternatif untuk penyakit diabetes mellitus. Dari hasil penelitian, buah mengkudu memiliki kandungan metabolit sekunder serta senyawa seperti proxinene dan proxeroninase yang dapat digunakan untuk meregenerasi sel-sel beta pankreas yang rusak, sehingga sel-sel beta

pankreas dapat menghasilkan insulin kembali dan dapat mengendalikan kadar gula yang ada dalam darah (Wijayanti, 2022). Aktivitas antidiabetes senyawa metabolit sekunder yang dimiliki oleh buah Mengkudu dapat diuji dengan tiga pengujian utama yang digunakan yakni *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* (Nugraha dan Hasanah, 2018).

METODE PENELITIAN

Alat

Instrumen yang digunakan berupa laptop pribadi dengan spesifikasi: processor AMD A4-9120 RADEON R3 CPU 2.20 GHz RAM 4.00 GB dengan sistem operasi Windows 10 Pro 64-bit. Beberapa situs dan perangkat lunak yang digunakan selama proses studi *in-silico* ini antara lain :

1. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) yang digunakan untuk mengunduh struktur protein reseptor.
2. Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mengunduh struktur senyawa uji dan senyawa pembanding.
3. Aplikasi ChemDraw Ultra 12.0 untuk menggambar struktur senyawa uji dan senyawa pembanding serta Chem3D Pro 12.0 untuk meminimalkan energi dari ligan uji
4. Website SwissADME (<http://www.swiss-adme.ch/>) untuk mengetahui prediksi *Lipinski's Rule of Five* dari senyawa uji dan senyawa pembanding.
5. PreADMET (<https://preadmet.webservic.e.bmdrc.org/>) untuk mengetahui prediksi ADME dan toksisitas senyawa uji dan senyawa pembanding
6. Aplikasi AutoDock Tools-1.5.6 untuk melakukan analisis penambatan molekuler

Bahan

Pada penelitian ini, bahan-bahan yang dipakai merupakan PPAR γ protein target yang didapatkan dari laman web RCSB dari Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) PDB ID: 2GTK, database ligan decoy didapat dari web DUD-E (<http://dude.docking.org/>), senyawa pembanding yang digunakan thiazolidinediones, serta senyawa bioaktif dari buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yaitu skopoletin dan kaempferol.

Prosedur

Prediksi *Lipinski's Rule of Five* (RO5).

Prediksi Lipinski dilakukan dengan tujuan agar parameter fisikokimia senyawa yang digunakan sesuai dengan aturan lipinski yang telah ditentukan untuk melihat kemampuan permeabilitas suatu senyawa untuk difusi pasif. Analisis ini dilakukan dengan cara mencari senyawa aktif bahan alam yang terkandung dalam tanaman atau bahan alam terlebih dahulu. Lalu membuat pemodelan struktur molekul 2D dan 3D senyawa yang telah ditentukan menggunakan Chemdraw. Melakukan prediksi sifat fisikokimia dari senyawa tersebut melalui situs SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Adapun parameter yang termasuk ke dalam *Lipinski's Rule Of Five* (RO5) adalah bobot molekul, logaritma koefisien partisi oktanol/air nilai (log P), *hydrogen bond acceptor* (HBA) dan *hydrogen bond donors* (HBD).

Penentuan ADMET

Prediksi atau Penentuan ADMET (*Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicology*) ini dilakukan untuk menghindari kegagalan dalam pengembangan dengan cara mengeliminasi senyawa yang kemungkinan besar akan gagal pada tahap selanjutnya. Analisis ini dilakukan melalui situs PreADMET (<http://www.preadmet.webservice.bmdrc.org>).

Parameter yang dianalisis dalam tahap ini antara lain nilai %HIA (*Human Intestinal Absorption*), Caco2 (*Cancer coli-2*), BBB (*Blood-Brain Barrier Penetration*), %PPB (*Plasma Protein Binding*), serta hasil uji toksisitas dengan Ames Test dan dengan *Rodent Carcinogenicity*

Preparasi Ligan dan Reseptor

Target protein dikaji terlebih dahulu melalui laman Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Laman tersebut berisi informasi struktur makromolekul, susunan asam amino, *native* ligan yang berikatan dengan protein target dan sebagainya. Protein atau reseptor target berupa enzim Peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor gamma (PPAR γ) dengan PDB ID 2GTK. Protein tersebut kemudian dipisahkan dari molekul air serta ligan alaminya.

Penambatan Molekul

Pada tahap ini dilakukan validasi terlebih dahulu, untuk menentukan posisi dan ukuran grid box yang akan digunakan dalam simulasi penambatan molekuler. Validasi dilakukan dengan melakukan penambatan molekul ulang ligan alami pada reseptor menggunakan aplikasi *Autodock*. Validitas parameter metode penambatan molekul dievaluasi berdasarkan nilai RMSD (root mean square deviation). Validasi metode penambatan molekul dinyatakan

valid jika nilai RMSD lebih kecil dari 2,0 Å. Senyawa uji selanjutnya dilakukan penambatan molekul ke dalam sisi aktif reseptor dengan grid box dan koordinat yang sama pada saat validasi parameter metode penambatan molekul. Aplikasi yang digunakan untuk melakukan penambatan molekul ini adalah *Autodock Vina*. Parameter yang diamati pada hasil penambatan molekul ini meliputi analisis energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki) yang berkaitan dengan afinitas pengikatan. Analisis energi ikatan ini dilakukan untuk mengetahui spontanitas suatu reaksi dan kestabilan ligan-reseptor. Nilai yang digunakan untuk penambatan molekul ini adalah Grid Box (x = 40; y = 40; z = 40) dengan *Grid Coordinate* (x = 2,757; y = 24,31; z = 16,335).

HASIL

Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Pada buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dilakukan pengujian terhadap beberapa parameter yang terdapat pada *Lipinski's Rule of Five*.

Tabel 1. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (< 500 Da) g/mol	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Pelanggaran RO5	<i>Drug Likeness</i>
				Donor (<5)	Akseptor (< 10)		
1.	1-arginin	174,20	-3,21	4	4	0	Memenuhi
2.	Asam glutamat	147,13	-3,18	3	5	0	Memenuhi
3.	Asperuloside	414,36	-1,66	4	11	1	Memenuhi
4.	Thiamine	300,81	0,32	2	3	0	Memenuhi
5.	Fenolik	532,63	0,40	4	7	0	Memenuhi
6.	Kardenolida	342,51	5,29	0	2	1	Memenuhi
7.	Asam oktanoik	144,21	1,96	1	2	0	Memenuhi
8.	Asam linoleat	280,45	4,47	1	2	0	Memenuhi
9.	Antrakuinon	208,45	1,86	0	2	0	Memenuhi
10.	Skopoletin	192,17	0,76	1	4	0	Memenuhi
11.	Sitosterol	416,72	6,88	1	1	1	Memenuhi
12.	Aucubin	346,33	-2,29	9	6	1	Memenuhi
13.	Alizarin	240,21	0,67	2	4	0	Memenuhi
14.	Morindon	270,24	0,36	3	5	0	Memenuhi

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (< 500 Da) g/mol	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Pelanggaran RO5	<i>Drug Likeness</i>
				Donor (<5)	Akseptor (< 10)		
15.	Rubiadin	254,24	0,92	2	4	0	Memenuhi
16.	Kuersetin	302,24	-0,56	5	7	0	Memenuhi
17.	Caproic acid	117,15	1,27	1	2	0	Memenuhi
18.	Kaempferol	286,24	-0,03	4	6	0	Memenuhi
19.	Glucopyranoside	270,28	-0,95	4	6	0	Memenuhi
20.	Damnacanthal	282,25	0,27	1	5	0	Memenuhi

Parameter tersebut adalah ikatan hidrogen donor, ikatan hidrogen akseptor, bobot molekul, serta nilai log P. Hasil dari pengujian tersebut tertera pada Tabel 1, dimana didapatkan bahwa seluruh senyawa yang terkandung memenuhi parameter-parameter pada *Lipinski's Rule of Five*.

Penentuan ADMET

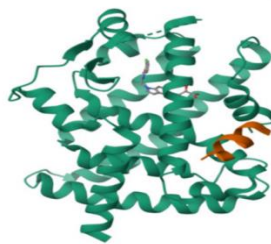
Parameter yang diuji pada ADMET adalah nilai %HIA, Caco-2, BBB, %PPB, Ames Test dan *Rodent Carcinogenicity*. Nilai %HIA serta Caco-2 digunakan untuk mengamati absorpsi dari senyawa, sedangkan nilai BBB dan %PPB dapat merepresentasikan permeabilitas senyawa serta kemampuan untuk mendistribusikan senyawa tersebut. Pada uji ADMET juga dilihat mutagen dan karsinogen dari senyawa untuk mengetahui toksisitasnya

Hasil analisis ADMET pada Tabel 2 didapatkan dengan menggunakan situs PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) menunjukkan bahwa nilai %PPB dan BBB yang tinggi ditemukan pada senyawa sitosterol, kardenolida, asam linoleat, dan antrakuinon. Selain itu pada uji toksisitas tidak didapatkan senyawa yang bersifat non-mutagen serta non-karsinogen pada tikus secara bersamaan. Hanya dua senyawa yang bersifat non-mutagen, yaitu kardenolida dan sitosterol. Sedangkan pada uji karsinogen terdapat senyawa tiamin, aucubin,

Tabel 2. Hasil Penentuan ADMET

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Mutagen	Toksitas	
		HIA (%)	Caco-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB		Karsinogen	
							Mouse	Rat
1.	1-arginin	27,90	20,96	15,35	0,08	mutagen	positif	positif
2.	Asam glutamat	37,17	13,81	0	0,12	mutagen	positif	positif

3.	Asperuloside	27,13	12,95	31,31	0,02	mutagen	positif	negatif
4.	Thiamine	91,36	5,44	9,24	0,03	mutagen	negatif	negatif
5.	Fenolik	90,40	18,51	71,70	0,05	mutagen	negatif	negatif
6.	Kardenolida	100	32,13	100	13,53	non- mutagen	positif	positif
7.	Asam Oktanoik	90,93	20,73	84,64	1,19	mutagen	negatif	positif
8.	Asam Linoleat	98,37	28,08	100	7,32	mutagen	positif	positif
9.	Antrakuinon	99,18	21,99	93,61	2,84	mutagen	positif	positif
10.	Skopoletin	93,92	0,28	29,42	0,64	mutagen	negatif	positif
11.	Sitosterol	93,92	48,74	100	12,82	non- mutagen	negatif	positif
12.	Aucubin	20,68	9,94	25,22	0,055	mutagen	negatif	negatif
13.	Alizarin	92,34	0,34	98,05	0,64	mutagen	negatif	negatif
14.	Morindon	90,42	20,89	99,58	0,67	mutagen	negatif	positif
15.	Rubiadin	95,44	16,88	96,22	0,86	mutagen	negatif	negatif
16.	Kuersetin	63,49	3,41	93,24	0,17	mutagen	negatif	negatif
17.	Caproic acid	90,93	20,73	84,64	1,19	mutagen	negatif	positif
18.	Kaempferol	79,44	9,58	89,61	0,29	mutagen	negatif	positif
19.	Glucopyranoside	67,94	3,14	35,72	0,09	mutagen	negatif	negatif
20.	Damnacanthal	96,02	14,25	88,94	0,95	mutagen	negatif	positif



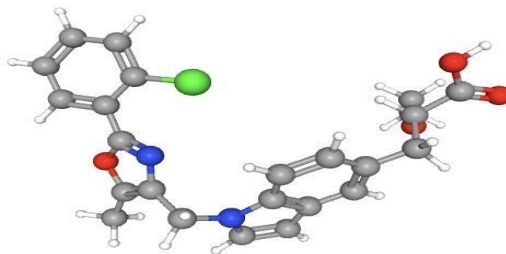
Gambar 1. Struktur Enzim PPAR γ (PDB ID: 2GTK)

alizarin, rubiadin, kuersetin, dan *glucopyranoside* memiliki sifat non-karsinogen.

Preparasi Ligan dan Reseptor

Enzim pada Gambar 1 merupakan reseptor yang digunakan sebagai senyawa target, yaitu PPAR γ atau *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* dengan PDB ID 2GTK. Pada enzim tersebut ditemukan satu ligan yaitu (2S)-3-(1-([2-(2-Chlorophenyl) -5-Methyl-1,3-

Oxazol-4-ylmethyl)-1H-Indol-5-yl)-2-ethoxypropanoic acid atau $C_{24}H_{23}ClN_2O_4$ seperti pada Gambar 2



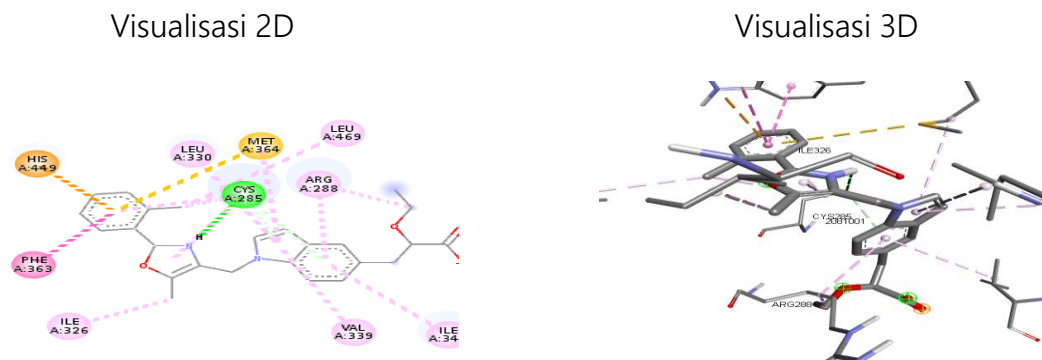
Gambar 2. Struktur Ligan Alami dari Enzim PPAR γ (PDB ID : 2GTK)

Penambatan Molekul

Sebelum dilakukan penambatan molekul, dilakukan validasi guna penentuan posisi serta ukuran *grid box* dengan menambat ligan alami dengan reseptor PPAR γ menggunakan *Autodock Vina*. Dari hasil validasi didapatkan nilai *reference* RMSD sebesar 1,795 Å, sesuai dengan syarat nilai *reference* RMSD yaitu ≤ 2 Å.

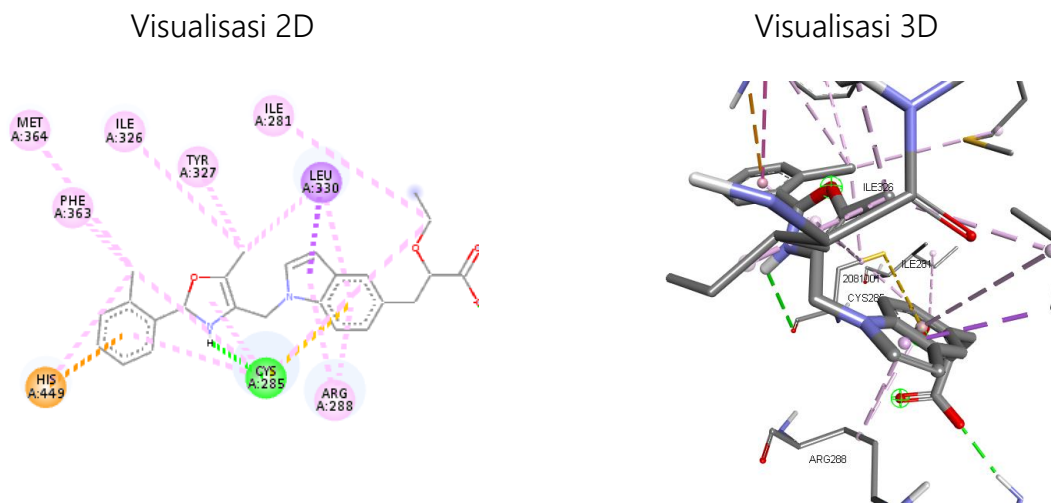
Setelah mendapatkan nilai *grid box*, ligan uji dilakukan penambatan molekul dengan reseptor PPAR γ . Metode yang digunakan tidak jauh berbeda dengan validasi, hanya terdapat perbedaan pada jumlah *Genetic Algorithm*. Ketika validasi nilai *Genetic Algorithm* yang digunakan adalah 10, tetapi saat penambatan molekul ligan uji, *Genetic Algorithm* yang dipakai adalah sebesar 100.

Dari penambatan molekul didapatkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi (KI). Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Tabel 3, senyawa yang menunjukkan hasil baik pada kedua nilai tersebut adalah skopoletin dan kaempferol. Selain itu ditemukan juga asam amino kunci pada kedua senyawa tersebut seperti pada Gambar 3 dan Gambar 4.



Gambar 3. Hasil Visualisasi Penambatan Molekul pada Skopoletin

Keterangan: Interaksi antara Skopoletin protein PPAR γ



Gambar 4. Hasil Visualisasi Penambatan Molekul pada Kaempferol Keterangan:
Interaksi antara Kaempferol protein PPAR γ

Pembahasan

Metode studi *in-silico* adalah penelitian dengan memanfaatkan teknologi komputasi dan database untuk pengembangan obat baru yang berasal dari senyawa metabolit tumbuhan menggunakan simulasi penambatan molekuler. Penambatan molekuler adalah metode yang bertujuan meniru interaksi molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya. Pada studi *in-silico*, dilakukan simulasi penambatan molekuler terhadap senyawa-senyawa metabolit yang berasal dari buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) dengan protein atau reseptor target berupa enzim Peroxisome proliferasi-activated reseptor gamma (PPAR γ) dengan PDB ID 2GTK. Enzim ini dipilih dikarenakan tidak bersifat mutagen dan reseptor ini termasuk kedalam golongan reseptor famili hormon nuklear yang salah satunya adalah reseptor hormon steroid. PPAR γ terdapat utamanya pada jaringan adiposa dan berkaitan dengan beberapa komponen termasuk sintesis dari senyawa antidiabetes thiazolidinediones. Selain itu, resolusi dari enzim dengan PDB ID tersebut memiliki resolusi sebesar 2.10 Å dan merupakan organisme *Homo sapiens* atau manusia. Nilai resolusi merupakan salah satu parameter dalam memilih reseptor, dikarenakan dapat mempengaruhi kestabilan dari reseptor dan menyatakan bahwa struktur pada protein memiliki kesamaan dengan struktur protein asli (Dwitiyanti dkk, 2018).

Kesamaan struktur senyawa uji dengan obat oral yang memiliki aktivitas biologis pada manusia dilakukan dengan penentuan *Lipinski's Rule of Five* yang menyatakan bahwa senyawa uji tidak boleh memiliki berat molekul (BM) di atas 500 Da, maka senyawa tersebut akan sulit menembus membran sel dikarenakan mempunyai ukuran molekul yang besar. Log P atau nilai koefisien partisi tidak melebihi 5 karena koefisien partisi yang tinggi menandakan bahwa senyawa bersifat lipofilik yaitu kemampuan senyawa larut dalam lemak, minyak, lipid, dan pelarut non polar. Senyawa yang bersifat lipofilik atau terikat kuat dengan membran akan sulit untuk mengenali enzim target dan bersifat toksik. Namun, nilai koefisien partisi yang terlalu kecil atau bernilai negatif juga akan sulit untuk menembus membran lipid bilayer. Hal ini penting karena akan berpengaruh terhadap senyawa obat yang diabsorpsi melalui oral harus melewati lipid bilayer dalam epitelium intestinal (Nindita dan Sanjaya, 2014).

Tabel 3. Hasil Penambatan Molekuler

Senyawa	Binding Energi (Kkal/mol)	Kl (um)	Asam Amino		
			Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der Waals	Ikatan Lainnya
Skopoletin	-9,1	14,41	CYS285	-	HIS449, MET364, LEU469, LEU330, ARG288, PHE363, ILE326, ILE341, VAL339
Kaempferol	-10,70	64,87	CYS285, SER342	-	MET364, ILE326, ILE281, TYR327, PHE363, LEU330, HIS449, ARG228

Jumlah ikatan donor dan ikatan hidrogen senyawa harus kurang dari 5 serta akseptor ikatan tidak lebih dari 10. Nilai ikatan hidrogen dan akseptor berkaitan dengan aktivitas biologis suatu molekul obat. Aktivitas biologis ini dipengaruhi oleh perubahan sifat fisika-kimia senyawa (Ruswanto, 2015). Parameter *Lipinski's Rule of Five* yang tidak terpenuhi dapat menjadi acuan untuk hasil *drug-likeness*. Jika salah satu parameter tidak terpenuhi, masih dapat ditoleransi dan masih memenuhi *drug-likeness*. Namun, jika senyawa tersebut

melanggar parameter *Lipinski Rule of Five* >1 , maka senyawa tersebut dianggap tidak sesuai untuk digunakan sebagai kandidat obat dalam bentuk sediaan oral (Lipinski, 2004). Pada prediksi *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa 20 senyawa yang dijadikan kandidat obat oral, tidak ada yang melanggar aturan tersebut.

Penapisan berdasarkan prediksi ADMET dilakukan dengan tujuan menentukan kandidat obat yang tidak beracun dan memiliki profil farmakokinetik oral yang baik. Diamati absorpsi, distribusi, serta toksisitas senyawa uji untuk menghindari kegagalan pada tahapan selanjutnya.

Pengujian aktivitas antidiabetes dari skopoletin dilakukan dengan cara *in silico*. Studi *in silico* termasuk ke dalam SBDD (*Structure based Drug Design*) yang merupakan perangkat penting untuk penemuan obat baru dengan keunggulan yaitu prosesnya yang lebih singkat dibandingkan proses tradisional serta penggunaan biaya yang lebih murah. Studi genomik, proteomik, dan struktural telah banyak berkontribusi terhadap penemuan obat baru (Batool *et al*, 2019).

Salah satu bagian dari SBDD (*Structure based Drug Design*) adalah *molecular docking* atau penambatan molekul. Penambatan molekul adalah teknik pemodelan molekul yang digunakan untuk memprediksi bagaimana suatu protein (enzim) berinteraksi dengan molekul kecil (ligan). Kemampuan dari suatu protein dan asam nukleat berinteraksi dengan molekul membentuk suatu kompleks supramolekuler memberikan peran penting pada dinamika dari protein tersebut hal ini berpengaruh terhadap fungsi biologis dari protein. Aktivitas dari ligan pada kantung aktif dari protein target dapat divisualisasikan oleh penambatan molekul dengan hasil yang diamati berupa afinitas antara ligan dan protein (Roy *et al*, 2015).

Tahap pertama pada penambatan molekul yaitu dilakukan validasi terlebih dahulu dengan parameter penilaian yaitu RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dimana nilai RMSD perlu berada di bawah 2\AA . RMSD merupakan nilai yang menunjukkan seberapa tepat ligan alami dapat berikatan kembali dengan protein pada kantung aktif. Validasi penambatan molekul dilakukan menggunakan ligan alami yaitu senyawa yang merupakan obat-obat standar yang dapat menandakan kantung aktif dari reseptor (Shivanika *et al*, 2020).

Berdasarkan tahap validasi yang telah dilakukan, didapatkan hasil dari validasi molekul dengan nilai dibawah 2\AA yaitu sebesar $1,795\text{\AA}$ setelah dilakukan penambatan ulang molekul sebanyak 10 kali, hasil tersebut menunjukkan validasi telah memenuhi syarat RMSD. Oleh

karena itu penambatan dilanjutkan ke tahap penambatan molekul senyawa-senyawa metabolit sekunder yang telah lolos uji sebelumnya.

Hasil dari penambatan molekul berupa *binding affinity* atau perubahan energi bebas Gibbs. Berdasarkan hukum Hess, semakin rendah perubahan energi bebas Gibbs, semakin kuat ikatan antar ligan dan reseptor, semakin kuat pula aktivitas farmakologis yang dimiliki. Energi ini mencakup aspek konformasi dari ligan serta protein dan berubah seiring dengan pergerakan molekul diakibatkan adanya efek entropik (Pantsar & Poso, 2018). Pada hasil penambatan molekuler, didapatkan dua senyawa metabolit sekunder yang memiliki perubahan energi bebas Gibbs yang rendah yaitu skopoletin dengan nilai -9,81 dan kaempferol dengan nilai -10,70.

Parameter lain untuk melihat apakah senyawa tersebut memiliki aktivitas yang baik terhadap reseptor adalah melalui ikatannya dengan asam amino kunci. Asam amino kunci merupakan asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dengan ligan alami dalam kantung aktif protein (Owoloye *et al*, 2022). Jika suatu ligan memiliki ikatan dengan asam amino yang sama dengan ikatan asam amino dari ligan aktif maka hal tersebut menunjukkan senyawa tersebut memberikan aktivitas yang serupa terhadap protein target.

Pada skopoletin, terdapat ikatan dengan asam amino kunci yaitu : MET364; CYS285; LEU330; ILE341; ARG288; PHE363; HIS449; ILE326; dan LEU469. Pada kaempferol, terdapat ikatan dengan asam amino kunci yaitu : MET364; PHE363; ILE326; TYR327; LEU330; HIS449; CYS285; dan ARG288.

SIMPULAN

Berdasarkan studi in-silico yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa skopoletin dan kaempferol mampu berinteraksi dengan baik pada reseptor PPAR γ sehingga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes. Hal ini dilihat berdasarkan nilai energi bebas Gibbs yang rendah dimana energi tersebut menunjukkan ikatan kuat antara skopoletin serta kaempferol dengan reseptor. Selain itu dapat dilihat juga ikatan skopoletin dan kaempferol dengan asam amino kunci yang serupa dengan ikatan asam amino kunci dengan ligan alami dari reseptor PPAR γ .

DAFTAR PUSTAKA

- Batool, M. B., Ahmad, B., Choi. S. 2019. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 20 (11) : 2783.
- Dwitiyanti, Rachmania, R. A., Efendi, K., Atmojo, T. T., dan Yeni. 2018. Potensi Biji Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus L.*) dalam Menghambat Reseptor Alfa-Glukosidase pada Tikus Diabetes Mellitus Gestasional yang Terinduksi Streptozotosin Secara In Vivo dan In Silico. *R Medicine*. Vol. 1.
- Juariah, S., Yusrita, E., Ariensyah, D. 2021. Efektifitas Antibakteri Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus viridans*. *Journal of Innovation and Knowledge*. Vol. 1(2) : 67-72.
- Lebovitz, H. E. 2019. Thiazolidinediones: The Forgotten Diabetes Medications. *Current Diabetes Reports*. Vol. 19 : 1-13.
- Lipinski, CA. Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-Of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. Vol. 1(4) : 337-341.
- Owoloye, A. J., Ligali, O. A., Enejoh, A. z., Musa, O. A., Emmanuel, T. I., Oyebola, K. M. 2022. Molecular docking, Simulation and Binding Free Energy Analysis of Small Molecules as PfHT1 Inhibitors. *PLOS One*. Vol. 17(8).
- Nindita, L. D., & Sanjaya, I. G. M. 2014. Modeling Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas (HKSA) Pinocembrin Dan Turunannya Sebagai Anti Kanker. *UNESA Journal of Chemistry*. Vol. 3(2) : 26-34.
- Nugraha, R.M., dan Hasanah, A.N. 2018. Review Artikel : Metode Pengujian Aktivitas Antidiabetes. *Farmaka*. Vol 16(3) : 28-34.
- Pahlawan, P.P. and Oktaria, D., 2016. Manfaat Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Majority*. 5(4) : 133-137.
- Pantsar, T., Poso, A. 2018. Binding Affinity via Docking : Fact and Fiction. *Molecules*. Vol. 23(8) : 1899.
- Puspayanti, P.R., R.P. Ariani., dan Damiati. 2015. Studi Eksperimen Pemanfaatan Buah Mengkudu Menjadi Dodol Beraroma Vanili Dan Daun Pandan. *Jurnal Bosaparis: Pendidikan Kesejahteraan Keluarga*. Vol. 3(1) : 1-11.

- Roy, K., Das, R. N., Kar, S. 2015. *Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*. India : Elsevier.
- Ruswanto, R., Mardhiah, M., Mardianingrum, R., & Novitriani, K. 2015. Sintesis Dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-M'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohidrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta*. Vol. 3(2).
- Shivanika, C., Deepak, K. S., Venkataraghavan, R., Pawan, T., Sumitha, A., Brindha, D.P. 2020. Molecular Docking, Validation, Dynamics Simulations, and Pharmacokinetic Prediction of Natural Compounds Against The SARS-CoV-2 Main-Protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Vol. 40(2) : 585-611.
- Sumekar, D. W., dan Fauzia, S. 2016. Efektivitas Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni*) Sebagai Pengobatan Diabetes Melitus. *Jurnal Majority*. Vol. 5(3) : 168-172.
- Wijayanti, A. N. 2022. Efektivitas Kapsul Ekstrak Buah Mengkudu Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit. *Jurnal Kesehatan Farmasi*. Vol. 4(1) : 68-73.
- WHO. 2023. Diabetes. Tersedia online : https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 [Diakses pada 16 Mei 2023].