

PREDIKSI POTENSI ANTIDIABETES MELALUI MOLECULAR DOCKING KANDUNGAN PEPTIDE DAUN KARAMUNTING (*Rhodomirtus tomentosa*) MELALUI INHIBISI ENZIM α -GLUCOSIDASE

Ida Yuliana^{1,3*}, Eko Suhartono²

¹Divisi Histologi, Departmen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Department Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Wetland Center, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

*Email korespondensi: iyuliana@ulm.ac.id

ABSTRACT

Latar Belakang : potensi bahan alam untuk pengobatan diabetes melitus sangat menjanjikan untuk dieplorasi lanjut. Salah satunya daun karamunting sebagai bentuk arifan lokal di Kalimantan Selatan, Indonesia.

Tujuan Penelitian: mengetahui skor pengikatan ligan senyawa turunan peptida daun karamunting dengan protein α -glukosidase dan menemukan situs aktif pengikatan antara senyawa turunan peptida yang dapat berikatan dengan protein α -glukosidase dan memprediksi aktivitas sebagai antidiabetes.

Metode Penelitian: Metode in silico menggunakan software Chimera version 1.16, HDCC Server. Program database menggunakan uniprot, PDB (Protein Data Bank) (<https://www.rcsb.org/structure/2JKE>), dan online PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Hasil : Hasil prediksi PASS online way2todrug, peptide yang terdapat dalam daun karamunting mempunyai aktifitas antidiabetes melalui jalur insulin promoter. Docking peptide YP (docking score diatas -223, 52 dan confidence score 0,8131), YP (docking score -231, 42 dan confidence score 0,8360) dan VE (hasil docking score -238,70 dan confidence score 0,8550) artinya afinitas antara peptide dengan alpha glukosidase inhibitor cukup tinggi.

Diskusi : Hasil tes prediksi (way2drug) dari bahan metabolit primer peptide YP, YPY dan VE cukup besar peluang keberhasilan dikerjakan untuk dilanjutkan dalam studi in vivo di laboratorium dan hasil docking senyawa tersebut diketahui mempunyai potensi aktifitas antidiabetes menghambat enzim alpha glukosidase yang memicu kejadian hiperglikemia melalui jalur gluconeogenesis.

Kesimpulan: Studi in silico menunjukkan daun karamunting memiliki potensi antidiabetes melalui aktifitas pada insulin promoter dan memiliki afinitas yang kuat terhadap enzim α -glukosidase

Kata-Kata Kunci: in silico, PASS online, daun karamunting, alpha glukosidase

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang terjadi karena adanya masalah pada pengeluaran insulin, aksi insulin atau keduanya. Diabetes mellitus ditandai dengan kenaikan kadar gula darah yang melebihi batas normal akibat gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel β langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin. Hormon insulin mempunyai peran utama dalam mengatur kadar glukosa darah, kekurangan kadar insulin oleh karena menurunnya sensitifitas reseptor insulin menyebabkan terganggunya homeostasis glukosa darah, hiperglikemia yang terjadi dari waktu ke waktu dapat menyebabkan komplikasi seperti kerusakan berbagai sistem tubuh.¹⁰

Berdasarkan data International Diabetes Federation (2020), Indonesia menempati urutan ke 7 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Ada lebih dari 10,8 juta penderita diabetes di Indonesia. Prevalensi diabetes melitus menunjukkan peningkatan seiring bertambahnya usia penderita yang mencapai puncaknya pada usia 55-64 tahun.

Berbagai upaya pencegahan dan pengobatan diabetes terus dilakukan, termasuk mengembangkan berbagai jenis pengobatan. Salah satunya dengan mencari sumber obat baru dari bahan alam. Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan secara medis maupun tradisional. Indonesia sebagai merupakan negara dengan kekayaan vegetasi terbesar kedua di dunia menjadikan potensi besar mengembangkan modalitas terapi baru yang potensial. Penggunaan obat

tradisional dari herbal alami diyakini secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern¹

Salah satu pemanfaatan bahan herbal yang banyak digunakan masyarakat untuk mengobati diabetes mellitus yaitu daun Karamunting yang biasanya digunakan masyarakat Kalimantan sebagai obat penurun kadar gula darah⁹

Salah satu strategi terapi diabetes tipe 2 adalah menargetkan terapi pada penghambatan α -Glucosidase yang bekerja pada metabolisme glukosa dengan cara menghambat kerja enzim tersebut dalam usus untuk memecah karbohidrat sehingga memperlambat penyerapan glukosa.¹¹ Sudah banyak studi mengeksplorasi potensi daun karamunting sebagai antidiabetes melalui jalur penghambatan kerja enzim α -Glucosidase melalui metabolit sekunder dari kandungan metabolit sekunder yaitu golongan fenol, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid.^{2,5,6,7,8,12,14} Sementara eksplorasi potensi antidiabetes daun Karamunting melalui senyawa metabolit primernya belum banyak dilakukan namun sebenarnya sangat menjanjikan untuk di pelajari lebih lanjut khususnya kandungan proteinnya. Senyawa metabolit primer adalah senyawa yang dihasilkan oleh makhluk hidup yang bersifat esensial pada proses metabolisme sel dan keseluruhan proses sintesis dan perombakan zat-zat ini yang dilakukan oleh organisme untuk kelangsungan hidupnya.³ Senyawa metabolit primer terdiri dari karbohidrat, protein dan lemak.⁴ Protein merupakan

molekul makro yang mempunyai berat molekul antara 5000 hingga beberapa juta. Protein terdiri atas rantai-rantai panjang asam amino, yang terikat satu sama lain dalam ikatan peptida. Unsur nitrogen adalah unsur utama protein. Karena terdapat didalam semua protein, yang memiliki proporsi 16% dari total protein.³

Penerapan metode kimia komputasi dalam menemukan dan mengembangkan senyawa obat baru telah menjadi populer. Hal ini dikarenakan metode *in silico* menawarkan strategi ekonomi dan upaya yang efektif untuk menemukan obat baru dengan memanfaatkan kemampuan komputer dalam melakukan simulasi, perhitungan dan aktivitas prediktif seperti optimalisasi aktivitas, geometri, dan reaktivitas sebelum senyawa disintesis secara eksperimental.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui skor pengikatan ligan senyawa turunan peptida daun karamunting dengan protein α -glukosidase dan menemukan situs aktif pengikatan antara senyawa turunan peptida yang dapat berikatan dengan protein α -glukosidase dan memprediksi aktivitas sebagai antidiabetes.

Metode Penelitian

Dalam penelitian ini metode penapisan yang digunakan untuk mencari potensi aktivitas bahan alam menggunakan metabolit primer (peptide) yaitu menggunakan aplikasi Way2drug dan dilanjutkan pendocking antara peptide tersebut dengan protein target sesuai target menggunakan website berikut:

(<https://uniprot.org>), <https://biochemia.uwm.edu.pl/biopep-uwm/>,

<http://www.swisstargetprediction.ch/>,
<https://www.rcsb.org/> dan
<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>. dan Chimera 1.14.

Berikut metode prosedur penelitian yang dilakukan :

A. Preparasi protein

1. Ditentukan Sumber protein daun karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) yang diperoleh dari database pada (<https://uniprot.org>). Protein yang dipilih adalah NAD(P)H-quinone oxidoglucosidase subunit I, chloroplastic dengan 161 asam amino (kode A0A4Y6A362_9MYR).
2. Dilakukan download sequence protein dari peptide tersebut, didapatkan hasil berikut:
MFPMVTGFMNYGQQTVRAVRY
IGQGFMITLSHANRLPVTIQYPY
EKLITSERFRGRIHFEDKCIACE
VCVRVCPIDLPVVDWKLETGIR
KKRLLNYSIDFGICIFCGNCVEY
CPTNCLSMTEEYELSTYDRHELN
YNQIALGRLPMSVINDYTIRTISN
S
3. Kemudian dilakukan pencarian bioaktif peptide melalui situs <https://biochemia.uwm.edu.pl/biopep-uwm/> dengan cara memasukan sequences protein sebelumnya
4. Didapatkan beberapa aktivitas dari protein dan dipilih nama peptide sintesis peptide dengan aktivitas pada alfa glukosidase inhibitor dengan kode YP (lokasi 43-44), YPY (lokasi 42-44), dan VE (lokasi 113-114).

5. Download kode smile dari masing-masing kode peptide untuk bisa menggunakan kode SMILE tersebut masuk ke dalam aplikasi Way2drug

- Kode smiles YP :
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)O

- Kode smiles YPY :
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)O

- Kode smiles VE :
N[C@@]([H])(C(C)C)C(=O)N[C@@]([H])(CCC(=O)O)C(=O)O

B. Metode penapisan aktifitas potensi bahan alam daun karamunting (*Rhodomirtus Tomentosa*) sebagai antidiabetes menggunakan aplikasi Way2drug menggunakan peptide

- Kode smiles YP :
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)O

Pa sebagai insulin promoter = 0,702

- Kode smiles YPY :
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)O

Pa sebagai insulin promoter = 0,768

- Kode smiles VE :
N[C@@]([H])(C(C)C)C(=O)N[C@@]([H])(CCC(=O)O)C(=O)O

- Pa sebagai insulin promoter = 0,670

C. Metode docking molecular untuk penambatan molekul protein ligan dan protein target

1. protein target diprediksi melalui <http://www.swisstargetprediction.ch/>. Hasil prediksi protein target kemudian dilakukan pencarian pada database

<https://www.rcsb.org/>, Didapat *alpha glucosidase inhibitor*

2. Studi biokomputasi dilakukan dengan menggunakan penambatan molekul menggunakan aplikasi berbasis web dengan alamat <http://hdock.phys.hust.edu.cn/>.

3. Hasil terbaik penambatan molekul ditunjukkan dengan nilai docking score dan confidence skor.

4. Prose pembuatan struktur senyawa protein target dan ligan hasil preparasi divualisasikan dengan program Chimera 1.14

5. Preparasi ligan yang meliputi minimize structure, penambahan hidrogen, dan pengaturan muatan dilakukan dengan program Chimera 1.14.

6. Hasil preparasi ligan disimpan dalam file dengan format *.pdb untuk persiapan docking molecular.

Hasil dan Pembahasan

Berikut hasil tes prediksi melalui aplikasi PASS way2drug dan docking

melalui HDOC Server didapatkan hasil berikut yaitu:

A. Metode penapisan aktifitas potensi bahan alam daun karamunting (*Rhodomirtus Tomentosa*) sebagai antidiabetes menggunakan aplikasi PASS Way2drug menggunakan komponen peptide

- Kode smiles YP :

```
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)O
```

Pa sebagai insulin promoter = 0,702

- Kode smiles YPY :

```
N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)N1[C@@]([H])(CCC1)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=C(C=C1)O)C(=O)O
```

Pa sebagai insulin promoter = 0,768

- Kode smiles VE :

```
N[C@@]([H])(C(C)C)C(=O)N[C@@]([H])(CCC(=O)O)C(=O)O
```

- Pa sebagai insulin promoter = 0,670

Interpretasi nilai Pa terbagi atas 3 kelompok yaitu :

a. Jika nilai $Pa < 0,3$ artinya peptide tersebut diperkirakan hampir tidak memiliki aktifitas sesuai yang diharapkan

b. Jika nilai $Pa < 0,3 - 0,7$ artinya peptide tersebut diperkirakan mempunyai peluang $> 50\%$ mempunyai aktifitas sesuai yang diharapkan

c. Jika nilai $Pa < 0,7$ artinya peptide tersebut diperkirakan mempunyai peluang mempunyai aktifitas sesuai yang diharapkan baik sesuai hasil di komputasi dan laboratorim

Berdasarkan hasil prediksi PASS online waytodrug, peptide yang terdapat dalam daun karamunting mempunyai aktifitas antidiabetes melalui jalur insulin promoter .

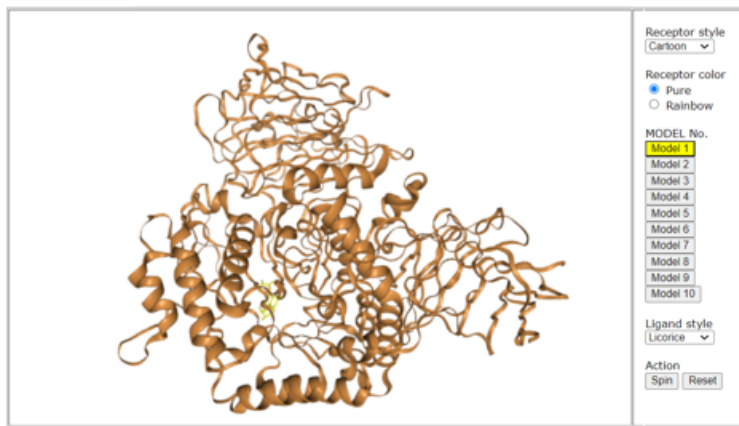
Sedangkan dari proses docking didapatkan hasil visual pada Gambar 1-3 dan berikut interpretasi datanya. Interpretasi hasil menggunakan HDOC Server ditentukan dari nilai docking score dan confidence score.

- Docking peptide YP dengan alpha glucosidase inhibitor didapatkan hasil docking score - 223, 52 dan dan confidence score 0,8131 artinya afinitas antara keduanya cukup tinggi karena confidence score $> 0,5$

- Docking peptide YPY dengan alpha glucosidase inhibitor didapatkan hasil docking score - 231, 42 dan dan confidence score 0,8360 artinya afinitas antara keduanya cukup tinggi

- Docking peptide VE dengan alpha glucosidase inhibitor didapatkan hasil docking score - 238,70 dan dan confidence score 0,8550 artinya afinitas antara keduanya cukup tinggi

α -glucosidase inhibitor dengan peptide YPY



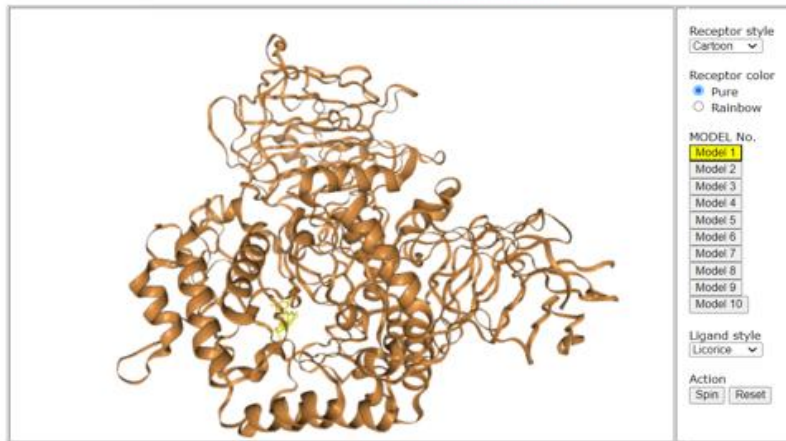
Receptor interface residue(s):

ASP	203A	3.234
THR	204A	4.656
THR	205A	4.362
TYR	299A	2.922
ASP	327A	2.446
ILE	328A	4.728
ILE	364A	4.197
TRP	406A	2.594
TRP	441A	2.941
ASP	443A	3.712
MET	444A	4.166
SER	448A	4.627
PHE	450A	2.999
ARG	526A	3.298
TRP	539A	2.355
ASP	542A	2.509
PHE	575A	3.806
ARG	598A	4.144
HIS	600A	3.511
GLN	603A	3.104

Complex Template Information ([Click to Show](#))

Summary of the Top 10 Models										
Rank	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Docking Score	-231.42	-208.38	-205.44	-204.12	-199.50	-194.51	-189.50	-186.49	-181.67	-178.29
Confidence Score	0.8360	0.7627	0.7519	0.7469	0.7291	0.7089	0.6878	0.6748	0.6533	0.6378
Ligand rmsd (Å)	23.50	22.98	23.59	23.53	23.12	22.79	35.05	23.83	24.18	23.94
Interface residues	model_1	model_2	model_3	model_4	model_5	model_6	model_7	model_8	model_9	model_10

α -glucosidase inhibitor dengan YP



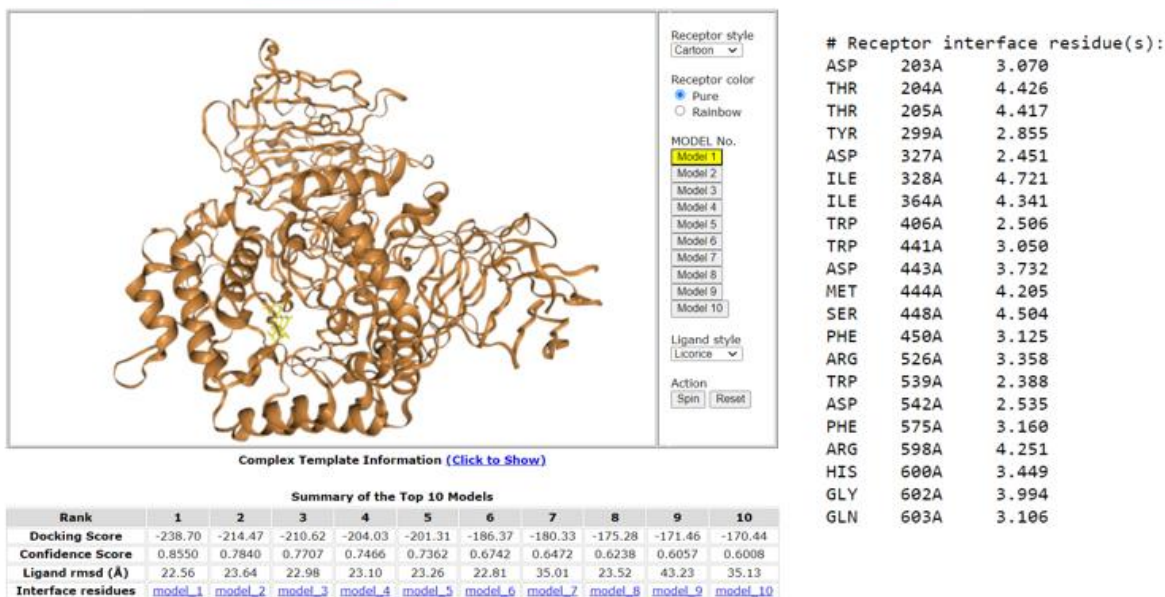
Receptor interface residue(s):

ASP	203A	3.164
THR	204A	4.510
THR	205A	4.387
TYR	299A	2.672
ASP	327A	2.549
ILE	328A	4.681
ILE	364A	4.145
TRP	406A	2.536
TRP	441A	2.931
ASP	443A	3.355
MET	444A	4.185
PHE	450A	3.445
ARG	526A	3.360
TRP	539A	2.468
ASP	542A	2.595
PHE	575A	3.824
ARG	598A	4.579
HIS	600A	3.708
GLN	603A	3.143

Complex Template Information ([Click to Show](#))

Summary of the Top 10 Models										
Rank	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Docking Score	-223.52	-209.69	-198.36	-179.55	-179.24	-178.31	-176.43	-174.90	-171.15	-169.67
Confidence Score	0.8131	0.7674	0.7246	0.6436	0.6422	0.6379	0.6292	0.6220	0.6042	0.5971
Ligand rmsd (Å)	22.28	24.69	22.49	57.26	23.58	55.31	22.68	21.23	40.07	42.91
Interface residues	model_1	model_2	model_3	model_4	model_5	model_6	model_7	model_8	model_9	model_10

α -glucosidase dengan peptide VE



Penutup

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan simpulan sebagai berikut :

1. Hasil tes prediksi (way2drug) untuk mengetahui potensi aktifitas antidiabetes Daun Karamunting (rhodomyrtus Tomentosa) dari bahan metabolit primer berupa peptide YP, YPY dan VE cukup besar peluang keberhasilan dikerjakan untuk dilanjutkan dalam studi in vivo di laboratorium
2. Hasil docking senyawa peptide YP, YPY dan VE untuk mengetahui potensi aktifitas antidiabetes Daun Karamunting (Rhodomyrtus Tomentosa) dalam menghambat enzim alpha glucosidase yang memicu kejadian hiperglikemia melalui jalur gluconeogenesis di hepar diperkirakan cukup besar tingkat penambatan antara masing-masing senyawa tersebut

3. Berdasarkan hasil studi in silico dapat disimpulkan bahwa Daun Karamunting (Rhodomyrtus Tomentosa) melalui metabolit primer berupa peptidanya mempunyai potensi sebagai kandidat antidiabetes terbaru.

Daftar Pustaka

1. Amir , Mochamad Arief Soendjoto. (2018) The Plants Utilized as Medicine by Dayak Bakumpai Community Living at the Karau Riverside, Muara Plantau Village, Barito Timur Regency, Kalimantan Tengah, Indonesia. Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah, Volume 3 Nomor 1 Halaman 127-132 April 2018
2. Alfani Y, A, Siva Hamdani, Hesti Renggana (2021). Aktivitas Antidiabetes Dari Tanaman Famili Myrtaceae Dengan Induksi Aloksan. Jurnal Farmasi Juli 2021;13(1):20-26. ISSN : 2502-9444 (Electronic); 2085-

- 4714 (Printed) Journal Homepage : [Http://Jurnal.Farmasi.Umi.Ac.Id/Index.Php/As-Syifaa](http://Jurnal.Farmasi.Umi.Ac.Id/Index.Php/As-Syifaa)
3. Almatsier, S. (2009). Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
 4. Darmono. (1995). Logam dalam sistem biologi makhluk hidup. Bogor: Universitas Indonesia
 5. Dona Rahma, Mustika Furi, Fitri Suryani. (2020) Determination of Total Phenolic Content, Total Flavonoid And Antioxidant Activity Test Of Extract And Fraction Of Karamunting Leaves (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Aiton) Hassk). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 29(2)
 6. Dwicahmi P, Siti Khotimah, Pandu Indra Bangsawan. (2015) Antibacterial Activity Test of 70% Ethanol Extract of Karamunting Leaves (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Ait.) Hassk) Against *Vibrio Cholerae* Bacterial Growth In Vitro. *Jurnal Pendidikan Dokter Kalbar*, 3 (1)
 7. Febriyanto Geri, Mgs. Irsan Saleh, Theodorus. (2021) The Antidiabetic Effectiveness of Karamunting Leaf Water Fraction (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Ait.) Hassk.) on Blood Glucose Levels and Insulin Secretion in Diabetes Model Rats. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 10(1): 57-70
 8. Lukačínová1, j. Mojžiš, r. Beňačka, j. Keller, t. Maguth, p. Kurila, l. Vaško4,o. Rác, f. Ništiar. (2008) Preventive Effects of Flavonoids on Alloxan-Induced Diabetes Mellitus in Rats. *ACTA VET. BRNO*, 77: 175-182; doi:10.2754/avb200877020175
 9. Ningrum, R., Purwanti, E., & Sukarsono, S. (2016). Alkaloid compound identification of *Rhodomyrtus tomentosa* stem as biology instructional material for senior high school X grade. *JPBI (Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia)*. 2(3), 231–236. <https://doi.org/10.22219/jpbi.v2i3.3863>
 10. O. O. Oguntibeju. (2019) Type 2 Diabetes Mellitus, Oxidative Stress And Inflammation: Examining The Links. *International Journal Of Physiology, Pathophysiology And Pharmacology*, Vol. 11, no. 3, pp. 45–63
 11. PERKENI. (2021) Management and prevention of adult type 2 diabetic in Indonesia.
 12. Tapas, DM Sakarkar, and RB Kakde. (2008) Flavonoids as Nutraceuticals: A Review . *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (3): 1089-1099
 13. Yin, Z., Zhang, W., Feng, F., Zhang, Y., & Kang, W. (2014). α -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. *Food Science and Human Wellness*. 3(3), 136–174. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.11.003>
 14. Yulina Ida, Asnawati, Maria Ulfah, Eko Suhartono (2021) Antidiabetic Potential Of Karamunting Leaves Ethanolic Extract As A Natural Herb: Blood Glucose Levels And Pancreatic Islets Histomorphology On Diabetic Rats Model. *JKKI*, 12(3):250-256 DOI: 10.20885/JKKI.Vol12.Iss3.art