

**IDENTIFIKASI FITOKIMIA TANAMAN HERBAL INDONESIA SEBAGAI
PENGHAMBAT *DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4* UNTUK TERAPI DIABETES
MELITUS TIPE 2 DENGAN *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



PRATHITA NITYASEWAKA

G0012161

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

Surakarta

commit to user
2015

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan Judul: Identifikasi Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* untuk Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 dengan *Molecular Docking*

Prathita Nityasewaka, NIM: G0012161, Tahun: 2015

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Pada Hari Senin, 14 Desember 2015

Pembimbing Utama

Nama : Dono Indarto, dr., M.Biotech.St., Ph.D., AIFM

NIP : 19670104 199601 1 001

Pembimbing Pendamping

Nama : Yuliana Heri Suselo, dr., M.Sc.

NIP : 19800718 200604 2 001

Penguji Utama

Nama : Ratna Kusumawati, dr., M.Biomed

NIP : 19810401 200501 2 001

Penguji Pendamping

Nama : Balgis, dr., M.Sc., CM, FM

NIP : 19640719 199903 2 003

Surakarta, _____

Ketua Tim Skripsi

Ketua Program Studi

Kusmadewi Eka Damayanti, dr., M.Gizi

NIP 19830509 200801 2 005 *commit to user*

Sinu Andhi Jusup, dr., M.Kes.

NIP 19700607 200112 1 002

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Surakarta, 14 Desember 2015

Prathita Nityasewaka

NIM. G0012161

ABSTRAK

Prathita Nityasewaka, G0012161, 2015. Identifikasi Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* untuk Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 dengan *Molecular Docking*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Pendahuluan: Prevalensi Diabetes Melitus (DM) meningkat dalam satu dekade terakhir. Edukasi, pengaturan diet, dan aktivitas fisik merupakan penatalaksanaan DM yang direkomendasikan. Namun, angka keberhasilannya rendah sehingga terapi DM tetap menyandarkan pada penggunaan obat antidiabetik. Penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4) merupakan obat baru yang digunakan untuk terapi DM tipe 2 karena banyak pasien yang tidak dapat mencapai kadar glukosa darah normal dengan menggunakan metformin, sulfonilurea, *meglitinide*, *thiazolidinedione*, dan penghambat *α -glucosidase*. Saat ini, banyak tanaman herbal Indonesia yang digunakan sebagai terapi alternatif DM tetapi belum ditemukan senyawa aktifnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi fitokimia tanaman herbal Indonesia yang memiliki aktivitas sebagai penghambat DPP-4.

Metode Penelitian: Penelitian ini adalah penelitian bioinformatika dengan metode *molecular docking*. Struktur tiga dimensi DPP-4 diunduh dari *Protein Data Bank* dengan kode akses PDB 3F8S. Sitagliptin merupakan salah satu penghambat aktivitas DPP-4 yang digunakan sebagai senyawa standar. Struktur tiga dimensi sitagliptin diperoleh dari *ZINC database* dengan kode akses ZINC22007143. Sampel penelitian adalah seluruh fitokimia tanaman herbal Indonesia yang memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five* dan memiliki struktur tiga dimensi yang terdaftar di *database* HerbalDB dan *Pubchem*. Uji *molecular docking* dilakukan sebanyak tiga kali dengan menggunakan *software AutoDock Vina 1.1.2*. Visualisasi hasil uji *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan *software PyMol 1.7* dan *Chimera 1.9*.

Hasil Penelitian: Sebanyak 422 fitokimia tanaman herbal Indonesia didockingkan dengan DPP-4. *Actinodaphnine* mampu berinteraksi dengan dua residu *catalytic triad* (Ser 630 dan His 740) dan memiliki tiga kesamaan lokasi interaksi dengan sitagliptin pada residu Glu205, Glu 206, dan Tyr 662. *Coreximine* dan *oxonantenine* berinteraksi dengan dua residu yang sama dengan sitagliptin, yaitu pada residu Glu 205 dan Glu 206. Ketiga fitokimia tersebut memiliki energi ikatan lebih rendah dari sitagliptin.

Simpulan Penelitian: *Actinodaphnine*, *coreximine*, dan *oxonantenine* merupakan fitokimia yang kemungkinan memiliki aktivitas sebagai penghambat DPP-4 lebih baik daripada sitagliptin secara komputasional. Penelitian lanjutan secara *in vitro* perlu dilakukan untuk membuktikan aktivitas fitokimia tersebut sebagai penghambat DPP-4.

Kata kunci: diabetes melitus, DPP-4, *molecular docking*, sitagliptin, fitokimia
commit to user

ABSTRACT

Prathita Nityasewaka, G0012161, 2015. Identification of Indonesian Phytochemicals as *Dipeptidyl Peptidase-4* Inhibitor for Diabetes Therapy Using *Molecular Docking*. Mini Thesis. Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

Background: The prevalence of diabetes is increasing in the last decade. Education, diet, and physical activity are recommended as diabetes therapy. However, the success rate is low so that diabetes therapy remains rely on the use of antidiabetic drugs. DPP-4 inhibitor is a new diabetic drug for patients with type 2 diabetes who do not achieve normal blood glucose levels using standard drugs such as metformin, sulfonylurea, meglitinide, thiazolidinedione, and α -glucosidase inhibitor. So far, Indonesian herbal plants have been used as an alternative therapy for diabetes but their active compounds have been unknown. The aim of this study was to identify phytochemicals derived from Indonesian herbal plants with DPP-4 inhibitor activity.

Methods: This study was a bioinformatic study with a molecular docking method. Three-dimensional structure of DPP-4 was downloaded from Protein Data Bank with access code PDB 3F8S. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, was used as a standard ligand and was obtained from ZINC database with access code ZINC22007143. HerbalDB and Pubchem databases were used to search three-dimensional structures of Indonesian phytochemicals. Before running molecular docking, all phytochemicals were selected using Lipinski's rule of five criteria. Molecular docking of these phytochemicals with DPP-4 was performed three times using Autodock Vina 1.1.2. Results of molecular docking were visualized using PyMol 1.7 and Chimera 1.9.

Results: 422 Indonesian phytochemicals were docked with DPP-4. Actinodaphnine interacts with two residues of catalytic triad (Ser 630 and His 740) and has three similar sites of interaction with sitagliptin at Glu 205, Glu 206, dan Tyr 662 residues. Coreximine and oxonantenine have two similar sites of interaction with sitagliptin at Glu 205 and Glu 206 residues. In addition, actinodaphnine, coreximine, and oxonantenine have binding affinity scores less than sitagliptin.

Conclusion: Actinodaphnine, coreximine, dan oxonantenine which are Indonesian phytochemicals may computationally become a candidate of DPP-4 inhibitor. In vitro study is needed to verify whether or not actinodaphnine, coreximine, and oxonantenine can inhibit DPP-4.

Keywords: diabetes, DPP-4, *molecular docking*, sitagliptin, phytochemicals

commit to user

PRAKATA

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala berkah, rahmat, serta karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Identifikasi Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* untuk Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 dengan *Molecular Docking*” ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini tidak lepas dari kerjasama dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat, penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Dono Indarto, dr.,M.Biotech.St.,Ph.D.,AIFM selaku pembimbing utama dan Yuliana Heri Suselo, dr., M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan saran, bimbingan, dan motivasi bagi penulis.
3. Ratna Kusumawati, dr.,M.Biomed. selaku penguji utama dan Balgis, dr., M.Sc., CM, FM selaku penguji pendamping yang telah memberikan bimbingan, kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
4. Kusmadewi Eka Damayanti, dr., M.Gizi selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS, Yulia Sari, S.Si, M.Si selaku Sekretaris Tim Skripsi FK UNS, Atik Maftuhah, dr. selaku penguji dari Tim Skripsi beserta Sri Enny Narbrietty, S.H., M.H. dan Bp. Sunardi selaku Sekretariat Tim Skripsi FK UNS
5. Ayahanda Dwi Hargono, Ibunda Widi Astuti, Bias Ayu Pakarti, Lugas Satuhu Winasis, beserta seluruh keluarga besar yang senantiasa mendoakan, memberikan dukungan dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.
6. Rafi Amanda RA, Asti Swari P, kelompok A9, dan seluruh sahabat rekan sejawat Pendidikan Dokter 2012 FK UNS atas segala kebersamaan dan bantuannya selama ini.
7. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang turut membantu proses penelitian ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini. Saran, koreksi, dan tanggapan dari semua pihak sangat penulis harapkan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Surakarta, 14 Desember 2015

Prathita Nityasewaka

DAFTAR ISI

PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II LANDASAN TEORI	7
A. Tinjauan Pustaka	7
1. Diabetes Melitus Tipe	7
a. Gambaran umum.....	7
b. Penatalaksanaan DM Tipe 2	8
c. Target Terapi DM Tipe 2	18
2. Peran Insulin dan Glukagon dalam Homeostasis Glukosa Darah.....	19
a. Insulin.....	19
b. Glukagon.....	23

commit to user

3. DPP-4.....	23
a. Struktur DPP-4.....	23
b. Fungsi DPP-4.....	26
c. Penghambat DPP-4.....	26
4. Tanaman Herbal Indonesia.....	29
5. <i>Molecular Docking</i>	31
a. Gambaran Umum.....	31
b. Metode <i>Molecular Docking</i>	33
c. Contoh Aplikasi <i>Molecular Docking</i> pada Pengembangan Obat.....	34
d. <i>AutoDock Vina</i>	36
e. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	36
B. Kerangka Pemikiran.....	38
BAB III METODE PENELITIAN.....	39
A. Jenis Penelitian.....	39
B. Lokasi Penelitian.....	39
C. Sampel Penelitian.....	39
D. Rancangan Penelitian.....	41
E. Instrumen Penelitian.....	42
F. Cara Kerja.....	43
G. Teknik Analisis Data.....	46
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	47
A. Validasi DPP-4 dengan Sitagliptin.....	47

commit to user

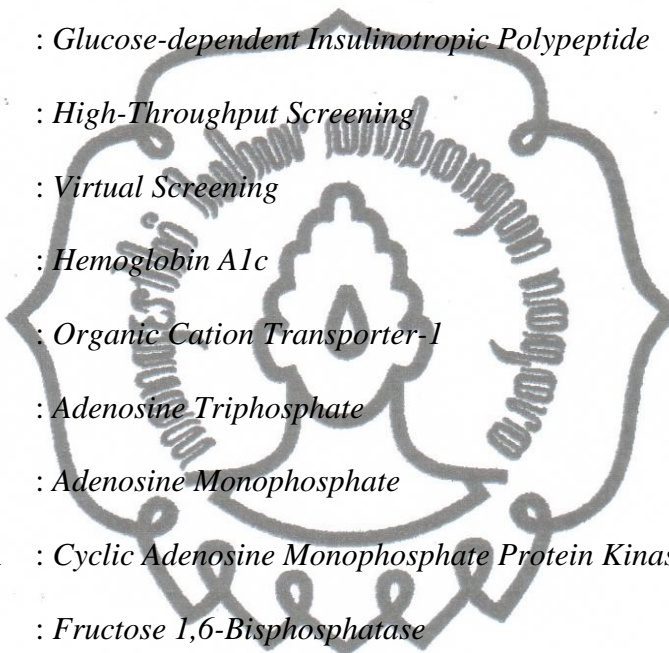
B. Analisis Skor dan Lokasi Ikatan pada Fitokimia Hasil <i>Molecular Docking</i>	48
C. Analisis Jenis Interaksi pada Fitokimia Hasil <i>Molecular Docking</i> ...	53
D. Analisis Nilai Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada Fitokimia Hasil <i>Molecular Docking</i>	54
BAB V PEMBAHASAN	56
A. Analisis Hasil Uji <i>Molecular Docking</i>	56
B. Keterbatasan Penelitian	62
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	63
A. Simpulan	63
B. Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi DM	7
Tabel 2.2. Perbandingan Fungsi Utama GLP-1 dan GIP pada Pankreas dan di Luar Pankreas	26
Tabel 4.1. Skor <i>Molecular Docking</i> /Energi Ikatan Hasil <i>Molecular Docking</i> dan Lokasi Ikatan antara DPP-4 dan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia yang Memenuhi Kriteria <i>Lipinski's rule of five</i>	49
Tabel 4.2. Lokasi Ikatan dan Jenis Interaksi antara Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia dengan Residu pada <i>Binding Site</i> DPP-4	53
Tabel 4.3. Nilai Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> antara Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia Hasil <i>Molecular Docking</i> dengan Sitagliptin.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Kerja Metformin pada Sel Hepar	11
Gambar 2.2. Mekanisme Sekresi Insulin.....	20
Gambar 2.3. <i>Insulin Signaling Pathway</i>	22
Gambar 2.4. <i>Ribbon Diagram</i> Struktur Homodimer DPP-4	24
Gambar 2.5. <i>Active site/Binding Pocket DPP-4</i>	25
Gambar 2.6. Mekanisme Kerja Penghambat DPP-4	28
Gambar 4.1. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> antara DPP-4 dan Sitagliptin	47
Gambar 4.2. Hasil Visualisasi antara <i>Actinodaphnine</i> , <i>Coreximine</i> , dan <i>Oxonantenine</i> Dibanding Sitagliptin.....	52

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
DPP-4	: <i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>
GLP-1	: <i>Glucagon-like Peptide-1</i>
GIP	: <i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
HTS	: <i>High-Throughput Screening</i>
VS	: <i>Virtual Screening</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
OCT-1	: <i>Organic Cation Transporter-1</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
cAMP-PKA	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate Protein Kinase A</i>
FBPase	: <i>Fructose 1,6-Bisphosphatase</i>
AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate–Kinase</i>
PPAR- γ	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ</i>
RXR	: <i>Retinoic X Receptor</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
SGLT2	: <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i>
KATP	: <i>ATP-sensitive K⁺</i>
IRSs	: <i>Insulin Receptor Substrates</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PDK	: <i>Phosphoinositide-Dependent protein Kinase</i>

commit to user

PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
PKC $\lambda\zeta$: <i>Protein Kinase C $\lambda\zeta$</i>
PTPs	: <i>Protein Tyrosine Phosphatases</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and tension homologue deleted on chromosome 10</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
Ser	: <i>Serine</i>
Asp	: <i>Aspartate</i>
His	: <i>Histidine</i>
Tyr	: <i>Tyrosine</i>
Val	: <i>Valine</i>
Trp	: <i>Tryptophan</i>
Glu	: <i>Glutamate</i>
Arg	: <i>Arginine</i>
Phe	: <i>Phenylalanine</i>
Pro	: <i>Proline</i>
Asn	: <i>Asparagine</i>
LBVS	: <i>Ligan-Based Virtual Screening</i>
SBVS	: <i>Structure-Based Virtual Screening</i>
QSAR	: <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>

commit to user

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Sampel Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia	76
Lampiran 2. Hasil Visualisasi Fitokimia dengan <i>Software Chimera</i> 1.9.....	82



commit to user