

**PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF
DARI ALGA LAUT *Caulerpa sp.* TERHADAP AMP-KINASE, 11 β -
HSD1, DAN PTP1B**



**FAIZAL ABDILLAH
N011201076**



**Optimization Software:
www.balesio.com**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11 β - HSD1, DAN
PTP1B**

**FAIZAL ABDILLAH
N011201076**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**Optimization Software:
www.balesio.com**

**PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11β - HSD1, DAN
PTP1B**

**FAIZAL ABDILLAH
N011201076**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**Optimization Software:
www.balesio.com**

**PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11 β - HSD1, DAN
PTP1B**

FAIZAL ABDILLAH
N011201076

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI
PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11 β - HSD1, DAN PTP1B

FAIZAL ABDILLAH
N011201076

Skripsi,

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 10 Juni 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004



Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19780716 200312 2 001

Mengetahui:

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Abd. Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19771111 200812 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "PREDIKSI *in silico* INTERAKSI MOLEKUL - MOLEKUL BIOAKTIF DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11 β - HSD1, DAN PTP1B" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Muhammad Aswad S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. dan Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Juni 2024

Yang menyatakan,



Faizal Abdillah
N011201076



UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang, penulis ingin mengucapkan puji dan syukur atas karunia-Nya yang melimpah serta berkat kehidupan yang diberikan-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan tesis berjudul "Prediksi Interaksi Molekul Bioaktif dari Alga Laut *Caulerpa* sp. terhadap AMP-Kinase, 11 β -HSD1, dan PTP1B" dengan baik.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan penghargaan yang tulus kepada:

1. Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas dan sabar telah meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu dan arahan dalam penelitian dan membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. dan Ibu Rina Agustina, M.Pharm.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Nur Inda Yanti, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menempuh menjalani studi.
4. Teman-teman seperjuangan penulis tim *Caulerpa* sp. dan *Sargassum* sp. yang selalu menjadi tempat keluh kesah selama menulis skripsi ini hingga selesai. Teman-teman "Resolusi" yang selalu ada dikala susah maupun duka semenjak SMA hingga saat ini
5. Teman-teman "Chemist" atas segala *support*, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis. Lalu teman-teman UKM Pencak Silat yang senantiasa menemani latihan disela-sela pengerjaan skripsi
6. Teman-teman angkatan 2020 (HE20IN), atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Penulis sangat bersyukur atas dukungan dan doa dari orang tua penulis terutama ibu Hanelia dan bapak Aso Rauf yang selalu tanpa henti mendukung dan menyediakan seluruh kebutuhan penulis. Tanpa adanya kedua orang tua penulis, penulis tidak akan pernah bisa sampai dititik ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan dari berbagai pihak sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan ilmu pengetahuan dan dipergunakan sebaik-baiknya.

Makassar, 10 Juni 2024


Faizal Abdillah



ABSTRAK

FAIZAL ABDILLAH. **Prediksi *in silico* Interaksi Molekul - Molekul Bioaktif dari Alga Laut *Caulerpa* sp. terhadap AMP-Kinase, 11 β - HSD1, dan PTP1B** (dibimbing oleh Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. dan Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.).

Latar belakang. Penggunaan obat diabetes melitus tipe II lebih banyak menggunakan obat sintesis. Namun penggunaan obat sintesis menimbulkan efek samping yang membuat kebanyakan masyarakat beralih ke tanaman herbal. Alternatif alami, seperti *Caulerpa* sp., berpotensi sebagai agen antidiabetes. Akan tetapi perlu adanya pengujian secara *in silico* sebagai tahapan awal dalam menentukan potensi *Caulerpa* sp.. **Tujuan.** Mengetahui potensi senyawa pada *Caulerpa* sp. terhadap AMP-Kinase, 11 β - HSD1, dan PTP1B menggunakan metode pengujian *in silico*. **Metode.** Uji *in silico* menggunakan tahapan preparasi sampel dan enzim, validasi menggunakan UCSF Chimera[®] 1.17.3 yang terintegrasi pada *Autodock Vina*, dan visualisasi hasil menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. **Hasil.** Terdapat 87 senyawa dengan energi bebas ikatan yang lebih rendah dari AMPK. Nilai ΔG terendah pada golongan fenolik (-5,7 kkal/mol), alkaloid (-6,7 kkal/mol), terpenoid (-5,9 kkal/mol), dan steroid (-5,9 kkal/mol). Racemosin C (-6,7 kkal/mol) memiliki interaksi *Conventional Hydrogen Bond* (HIS-198, LEU-195), *Carbon Hydrogen Bond* (GLU-180, LEU-195), *Pi-Cation*, dan *Pi-Anion* (LYS-178, ASP-185). Berdasarkan hasil visualisasi, pada enzim PTP1B, senyawa 44 memiliki interaksi secara *Conventional Hydrogen Bond* dan *Pi-cation* pada ARG-221 dan *Pi-sulfur* pada CYS-215. Pada enzim 11 β -HSD1, Caulerpin memiliki interaksi *Carbon Hydrogen Bond* (SER-170), *Pi-Donor Hydrogen Bond* (TYR-183), *Pi-Pi T-shaped* (TYR-177), dan *Pi-Pi Stacked* (TYR-177 dan TYR-183). **Kesimpulan.** Dari 91 senyawa, terdapat 87 senyawa dari *Caulerpa* sp. yang berpotensi untuk dijadikan obat anti diabetes melitus tipe II untuk enzim AMPK berdasarkan nilai energi bebas ikatan yang rendah. Berdasarkan hasil visualisasi, 15 senyawa diprediksi berpotensi terhadap enzim PTP1B dan 15 senyawa terhadap enzim 11 β -HSD1.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe II; *Caulerpa* sp.; *in silico*; energi bebas ikatan



ABSTRACT

FAIZAL ABDILLAH. ***In silico* prediction of Bioactive Molecules from Marine Algae *Caulerpa* sp. against AMP-Kinase, 11 β -HSD1, and PTP1B** (supervised by Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. and Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.).

Background: The treatment of type II diabetes mellitus often relies on synthetic drugs, which can cause adverse side effects, prompting many to seek herbal alternatives. Natural compounds, such as those from *Caulerpa* sp., have shown potential as antidiabetic agents. However, initial *in silico* testing is necessary to evaluate this potential. **Aims:** To assess the potential of compounds from *Caulerpa* sp. against AMP-Kinase, 11 β -HSD1, and PTP1B enzymes using *in silico* methods. **Methods:** The *in silico* tests involved sample and enzyme preparation, validation using UCSF Chimera[®] 1.17.3 integrated with Autodock Vina, and result visualization with Discovery Studio Visualizer. **Results:** A total of 87 compounds exhibited lower energy affinities for AMPK. The lowest ΔG values were observed in phenolic (-5.7 kcal/mol), alkaloid (-6.7 kcal/mol), terpenoid (-5.9 kcal/mol), and steroid (-5.9 kcal/mol) categories. Racemosin C (-6.7 kcal/mol) showed interactions through Conventional Hydrogen Bond (HIS-198, LEU-195), Carbon Hydrogen Bond (GLU-180, LEU-195), Pi-Cation, and Pi-Anion interaction (LYS-178, ASP-185). For the PTP1B enzyme, compound 44 showed interactions through Conventional Hydrogen Bond and Pi-cation at ARG-221 and Pi-sulfur at CYS-215. For the 11 β -HSD1 enzyme, Caulerpin exhibited interactions via Carbon Hydrogen Bond (SER-170), Pi-Donor Hydrogen Bond (TYR-183), Pi-Pi T-shaped (TYR-177), and Pi-Pi Stacked interaction (TYR-177 and TYR-183). **Conclusion:** Out of 91 compounds, 87 from *Caulerpa* sp. demonstrated potential as anti-type II diabetes mellitus drugs for the AMPK enzyme based on their low energy affinity values. Visualization results predict that 15 compounds have potential against the PTP1B enzyme and another 15 compounds against the 11 β -HSD1 enzyme.

Keywords: Type II diabetes mellitus; *Caulerpa* sp.; *in silico*, energy affinity



DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG

| Lambang/singkatan | Arti dan penjelasan |
|---|---|
| 11 β -HSD1 | Enzim 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1, bertanggung jawab untuk mengubah kortisol menjadi kortison dan sebaliknya dalam metabolisme steroid. |
| Å | Simbol Ångström, digunakan untuk mengukur panjang ikatan atau jarak antara atom dalam skala nano. |
| <i>Active site</i> | Bagian dari sebuah enzim di mana substrat terikat dan reaksi kimia terjadi. |
| Alkaloid | Alkaloid adalah senyawa organik yang mengandung nitrogen dalam cincin heterosikliknya, sering ditemukan dalam tumbuhan, dan memiliki beragam aktivitas biologis seperti efek psikoaktif atau analgesik. |
| AMPK | <i>Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase</i> , enzim yang berperan dalam mengatur metabolisme energi dalam sel. |
| Fenolik | Senyawa fenolik adalah senyawa organik yang mengandung gugus fenol (-OH) yang terikat pada cincin aromatik, memiliki sifat antioksidan yang kuat, dan berperan dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan radikal bebas. |
| <i>Gridbox</i> | Kotak tiga dimensi yang digunakan dalam pemodelan molekuler untuk membatasi area pencarian dalam <i>docking</i> molekuler. |
| <i>in silico</i> | Pendekatan penelitian yang dilakukan secara komputerisasi atau simulasi dalam perangkat lunak atau sistem komputer. |
| Inhibitor | Senyawa yang menghambat aktivitas enzim atau proses biologis lainnya. |
| Ligan alami | Senyawa kimia yang ditemukan secara alami dalam organisme, biasanya memiliki aktivitas biologis. |
| Muatan parsial | Sejumlah muatan listrik sebagian yang dimiliki oleh sebuah atom dalam molekul. |
| <i>Overlay</i> | Teknik untuk menumpuk struktur molekuler yang berbeda untuk membandingkan kesamaan dan perbedaan di antara kedua struktur tersebut. |
| PDB | <i>Protein data bank</i> adalah standar format file yang digunakan untuk menyimpan data yang terkait dengan struktur tiga dimensi dari komponen biologis. |
| PTP1B | <i>Protein Tyrosine Phosphatase 1B</i> , enzim yang terlibat dalam regulasi sinyal seluler. |
|  | Prosedur dalam molecular docking di mana sebuah ligand dimasukkan kembali ke dalam situs aktif enzim untuk memvalidasi metode docking. |
| | Bagian dari rantai polipeptida yang terbentuk dari asam amino yang terhubung. |
| | <i>Root Mean Square Deviation</i> , ukuran statistik untuk membandingkan perbedaan antara struktur molekuler |

| Lambang/singkatan | Arti dan penjelasan |
|-----------------------------------|--|
| | yang berbeda. |
| Situs katalitik | Bagian dari sebuah enzim di mana reaksi kimia terjadi. |
| SMILES | <i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i> , representasi linear dari struktur molekuler yang digunakan dalam komputasi kimia. |
| Steroid | Steroid adalah senyawa organik dengan struktur dasar cincin siklopentanoperhidrofenantren, berperan sebagai hormon, komponen membran sel, dan sering digunakan dalam pengobatan antiinflamasi dan hormonal. |
| Terpenoid | Terpenoid adalah senyawa yang terdiri dari unit-terpena, banyak ditemukan dalam minyak esensial tumbuhan, dan memiliki berbagai aktivitas biologis seperti sebagai agen antimikroba atau antiinflamasi. |
| ΔG | ΔG atau energi bebas ikatan (kkal/mol), apabila nilainya semakin negatif maka senyawa tersebut memiliki ikatan yang kuat antara ligan atau senyawa uji terhadap protein target begitupun sebaliknya. |
| <i>Alkyl</i> | Sebuah gugus fungsional dalam kimia organik yang terdiri dari atom karbon dan atom hidrogen yang berikatan satu sama lain. |
| <i>Amide-Pi Stacked</i> | Interaksi non-kovalen antara cincin pi dari ikatan amida dan struktur pi lainnya. |
| <i>Attractive Charge</i> | Interaksi elektrostatik antara muatan yang berlawanan yang menarik satu sama lain. |
| <i>Carbon Hydrogen Bond</i> | Ikatan kimia antara atom karbon dan atom hidrogen, salah satu ikatan paling umum dalam molekul organik. |
| <i>Conventional Hydrogen Bond</i> | Interaksi antara atom hidrogen dan atom elektronegatif lainnya, seperti oksigen atau nitrogen. |
| <i>Pi-Alkyl</i> | Interaksi non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan gugus alkil dari molekul lainnya. |
| <i>Pi-Anion</i> | Interaksi non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan ion anion. |
| <i>Pi-Cation</i> | Interaksi non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan ion kation. |
| <i>Pi-Donor Hydrogen Bond</i> | Interaksi hidrogen non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan atom hidrogen dari molekul lainnya. |
| <i>Pi-Pi Stacked</i> | Interaksi non-kovalen antara dua cincin pi yang berada dalam orientasi sejajar. |
| <i>Pi-Pi T-shaped</i> | Interaksi non-kovalen antara dua cincin pi yang berada dalam orientasi yang membentuk pola "T". |
| | Interaksi non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan orbital sigma dari molekul lainnya. |
| | Interaksi non-kovalen antara orbital pi dari suatu molekul dan atom sulfur dari molekul lainnya. |
| | Interaksi elektrostatik antara ion positif dan ion negatif dalam molekul yang membentuk garam. |
| | Interaksi yang tidak menguntungkan antara dua atom atau molekul yang bertindak sebagai penerima ikatan |



| Lambang/singkatan | Arti dan penjelasan |
|--------------------------------------|---|
| | hidrogen. |
| <i>Unfavorable Donor-Donor</i> | Interaksi yang tidak menguntungkan antara dua atom atau molekul yang bertindak sebagai donor ikatan hidrogen. |
| <i>Unfavorable Positive-Positive</i> | Interaksi yang tidak menguntungkan antara dua muatan positif. |
| <i>van der Waals</i> | Interaksi non-kovalen antara molekul yang disebabkan oleh fluktuasi sementara dalam distribusi muatan. |
| ALA | <i>Alanine</i> adalah asam amino nonesensial yang penting untuk sintesis protein. Ini juga berperan dalam penyeimbangan nitrogen dan glukoneogenesis. |
| ARG | <i>Arginine</i> adalah asam amino semi-esensial yang berperan dalam sintesis protein dan merupakan prekursor bagi nitric oxide, yang memiliki peran dalam pengaturan fungsi pembuluh darah. |
| ASN | <i>Asparagine</i> adalah asam amino yang membantu dalam menyimpan dan mengangkut nitrogen dalam tubuh. Ini juga penting untuk sintesis protein dan neurotransmitter. |
| ASP | <i>Aspartic acid</i> adalah asam amino yang terlibat dalam pembentukan senyawa seperti aspartat dan aspartil fosfat. Ini juga berperan dalam transmisi sinyal saraf. |
| CYS | <i>Cysteine</i> membentuk ikatan disulfida yang penting untuk struktur dan stabilitas protein. Ini juga merupakan prekursor bagi glutathione, antioksidan penting dalam tubuh. |
| GLN | <i>Glutamine</i> adalah asam amino yang berperan dalam menyediakan energi bagi sel-sel usus dan sistem kekebalan tubuh. Ini juga berperan dalam sintesis protein dan glukoneogenesis. |
| GLU | <i>Glutamic acid</i> adalah asam amino yang penting untuk fungsi sistem saraf, sebagai neurotransmitter utama dalam otak. |
| GLY | <i>Glycine</i> adalah asam amino sederhana yang berperan dalam sintesis protein dan dalam pembentukan kolagen, otot, dan jaringan tubuh lainnya. |
| HIS | <i>Histidine</i> adalah asam amino yang penting dalam penyusunan histamin dan dalam fungsi enzim sebagai gugus prostetik. |
| ILE | <i>Isoleucine</i> adalah asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein dan sebagai sumber energi dalam metabolisme. |
| | <i>Leucine</i> adalah asam amino penting untuk sintesis protein dan merupakan sumber energi dalam otot. |
| | <i>Lysine</i> adalah asam amino esensial yang penting untuk sintesis protein, pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan, serta penyerapan kalsium. |
| | <i>Methionine</i> adalah asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein dan sebagai prekursor bagi |



| Lambang/singkatan | Arti dan penjelasan |
|-------------------|---|
| | pembentukan senyawa seperti <i>S-adenosyl methionine</i> (SAM), yang penting dalam metilasi biologis. |
| PHE | <i>Phenylalanine</i> adalah asam amino esensial yang merupakan prekursor bagi neurotransmitter seperti <i>dopamine</i> , <i>epinephrine</i> , dan <i>norepinephrine</i> . |
| SER | <i>Serine</i> adalah asam amino yang berperan dalam sintesis protein dan berfungsi sebagai prekursor bagi pembentukan fosfolipid dan asam amino lainnya. |
| THR | <i>Threonine</i> adalah asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein dan merupakan prekursor bagi pembentukan glikoprotein dan asam amino lainnya. |
| TYR | <i>Tyrosine</i> adalah asam amino yang merupakan prekursor bagi neurotransmitter seperti <i>dopamine</i> dan adrenalin, serta prekursor bagi hormon tiroid. |
| VAL | <i>Valine</i> adalah asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein dan sebagai sumber energi dalam otot. |



DAFTAR ISI

| | halaman |
|--|---------|
| UCAPAN TERIMA KASIH | i |
| ABSTRAK | ii |
| ABSTRACT | iii |
| DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG | iv |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR TABEL | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 2 |
| BAB II. METODE KERJA | 3 |
| 2.1 Alat dan Bahan | 3 |
| 2.2 Metode Kerja | 3 |
| 2.2.1 Penentuan Senyawa Uji <i>Caulerpa</i> sp. | 3 |
| 2.2.2 Penentuan Protein target | 3 |
| 2.2.3 Preparasi Ligan dan protein Target | 3 |
| 2.2.4 Simulasi Pengujian <i>in silico</i> | 4 |
| 2.2.5 Uji Pengujian <i>in silico</i> | 4 |
| PEMBAHASAN | 5 |
| Optimization Software: www.balesio.com | 5 |



| | |
|-------------------|----|
| 3.2 Pembahasan | 35 |
| BAB IV KESIMPULAN | 44 |
| DAFTAR PUSTAKA | 45 |
| LAMPIRAN | 49 |



DAFTAR TABEL

| Nomor urut | Halaman |
|--|---------|
| 1. Hasil Penentuan <i>Gridbox</i> masing-masing Enzim | 5 |
| 2. Hasil <i>Redocking</i> Ligan Alami terhadap Protein Target pada Validasi | 5 |
| 3. Nilai Energi Bebas Ikatan Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. Golongan Fenolik pada enzim AMPK, PTP1B dan 11 β -HSD1 | 5 |
| 4. Nilai Energi Bebas Ikatan Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. Golongan Alkaloid pada enzim AMPK, PTP1B dan 11 β -HSD1 | 6 |
| 5. Nilai Energi Bebas Ikatan Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. Golongan Terpenoid pada enzim AMPK, PTP1B dan 11 β -HSD1 | 6 |
| 6. Nilai Energi Bebas Ikatan Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. Golongan Steroid pada enzim AMPK, PTP1B dan 11 β -HSD1 | 8 |
| 7. Interaksi Residu Asam Amino hasil pengujian <i>in silico</i> pada Ketiga Protein Target | 9 |
| 8. Interaksi Residu Asam Amino hasil pengujian <i>in silico</i> Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. terhadap enzim AMPK | 9 |
| 9. Interaksi Residu Asam Amino hasil pengujian <i>in silico</i> Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. terhadap enzim PTP1B | 12 |
| 10. Interaksi Residu Asam Amino hasil pengujian <i>in silico</i> Senyawa-Senyawa <i>Caulerpa</i> sp. terhadap enzim 11 β -HSD1 | 16 |
| 11. Struktur 2 dimensi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan Fenolik | 50 |
| si senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan alkaloid | 51 |
| si senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan terpenoid | 52 |
| si senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan steroid | 59 |



DAFTAR GAMBAR

| Nomor urut | Halaman |
|--|---------|
| 1. Visualisasi <i>Overlay</i> Hasil Validasi Metode <i>in silico</i> ID PDB 1ZON (Enzim AMPK) | 20 |
| 2. Visualisasi Tumpang Tindih Hasil Validasi Metode <i>in silico</i> ID PDB 4Y14 (Enzim PTP1B) | 20 |
| 3. Visualisasi Tumpang Tindih Hasil Validasi Metode <i>in silico</i> ID PDB 1XU7 (Enzim 11 β -HSD1) | 21 |
| 4. Visualisasi 2 Dimensi dan 3 Dimensi Interaksi Asam-Asam Amino pada Enzim AMPK | 21 |
| 5. Visualisasi 2 Dimensi dan 3 Dimensi Interaksi Asam-Asam Amino pada Enzim PTP1B | 22 |
| 6. Visualisasi 2 Dimensi dan 3 Dimensi Interaksi Asam-Asam Amino pada Enzim 11 β -HSD1 | 22 |
| 7. Interaksi Senyawa 1 pada enzim AMPK | 23 |
| 8. Interaksi Senyawa 2 pada enzim AMPK | 23 |
| 9. Interaksi Senyawa 3 pada enzim AMPK | 23 |
| 10. Interaksi Senyawa 5 pada enzim AMPK | 23 |
| 11. Interaksi Senyawa 7 pada enzim AMPK | 23 |
| 12. Interaksi Senyawa Caulerpin pada enzim AMPK | 24 |
| 13. Interaksi Senyawa Caulersin pada enzim AMPK | 24 |
| 14. Interaksi Senyawa Racemosin A pada enzim AMPK | 24 |
| 15. Interaksi Senyawa Racemosin B pada enzim AMPK | 24 |
| 16. Interaksi Senyawa Racemosin C pada enzim AMPK | 24 |



a 51 pada enzim AMPK

25

a 54 pada enzim AMPK

25

a 55 pada enzim AMPK

25

a 59 pada enzim AMPK

25

| | |
|--|----|
| 21. Interaksi Senyawa 60 pada enzim AMPK | 25 |
| 22. Interaksi Senyawa 65 pada enzim AMPK | 25 |
| 23. Interaksi Senyawa 66 pada enzim AMPK | 26 |
| 24. Interaksi Senyawa 70 pada enzim AMPK | 26 |
| 25. Interaksi Senyawa 74 pada enzim AMPK | 26 |
| 26. Interaksi Senyawa 78 pada enzim AMPK | 26 |
| 27. Interaksi Senyawa 80 pada enzim AMPK | 26 |
| 28. Interaksi Senyawa 1 pada enzim PTP1B | 27 |
| 29. Interaksi Senyawa 3 pada enzim PTP1B | 27 |
| 30. Interaksi Senyawa 5 pada enzim PTP1B | 27 |
| 31. Interaksi Senyawa 6 pada enzim PTP1B | 27 |
| 32. Interaksi Senyawa 7 pada enzim PTP1B | 27 |
| 33. Interaksi Senyawa Caulerpin pada enzim PTP1B | 28 |
| 34. Interaksi Senyawa Racemosin A pada enzim PTP1B | 28 |
| 35. Interaksi Senyawa Racemosin B pada enzim PTP1B | 28 |
| 36. Interaksi Senyawa Racemosin C pada enzim PTP1B | 28 |
| 37. Interaksi Senyawa 11 pada enzim PTP1B | 28 |
| 38. Interaksi Senyawa 18 pada enzim PTP1B | 29 |
| 39. Interaksi Senyawa 22 pada enzim PTP1B | 29 |
| 40. Interaksi Senyawa 44 pada enzim PTP1B | 29 |
| 41. Interaksi Senyawa 54 pada enzim PTP1B | 29 |
| 42. Interaksi Senyawa 56 pada enzim PTP1B | 29 |
| 43. Interaksi Senyawa 57 pada enzim PTP1B | 29 |
| 44. Interaksi Senyawa 58 pada enzim PTP1B | 29 |
| 45. Interaksi Senyawa 59 pada enzim PTP1B | 29 |
| 46. Interaksi Senyawa 60 pada enzim PTP1B | 29 |
| 47. Interaksi Senyawa 65 pada enzim PTP1B | 30 |
| 48. Interaksi Senyawa 66 pada enzim PTP1B | 30 |
| 49. Interaksi Senyawa 67 pada enzim PTP1B | 30 |
| 50. Interaksi Senyawa 68 pada enzim PTP1B | 30 |
| 51. Interaksi Senyawa 69 pada enzim PTP1B | 30 |
| 52. Interaksi Senyawa 70 pada enzim PTP1B | 30 |
| 53. Interaksi Senyawa 71 pada enzim PTP1B | 30 |
| 54. Interaksi Senyawa 72 pada enzim PTP1B | 30 |
| 55. Interaksi Senyawa 73 pada enzim PTP1B | 30 |
| 56. Interaksi Senyawa 74 pada enzim PTP1B | 30 |
| 57. Interaksi Senyawa 75 pada enzim PTP1B | 30 |
| 58. Interaksi Senyawa 76 pada enzim PTP1B | 30 |
| 59. Interaksi Senyawa 77 pada enzim PTP1B | 30 |
| 60. Interaksi Senyawa 78 pada enzim PTP1B | 30 |



| | |
|---|----|
| 46. Interaksi Senyawa 81 pada enzim PTP1B | 30 |
| 47. Interaksi Senyawa 83 pada enzim PTP1B | 30 |
| 48. Interaksi Senyawa 1 pada enzim 11 β -HSD1 | 31 |
| 49. Interaksi Senyawa 2 pada enzim 11 β -HSD1 | 31 |
| 50. Interaksi Senyawa 3 pada enzim 11 β -HSD1 | 31 |
| 51. Interaksi Senyawa 5 pada enzim 11 β -HSD1 | 31 |
| 52. Interaksi Senyawa 7 pada enzim 11 β -HSD1 | 31 |
| 53. Interaksi Senyawa Caulerpin pada enzim 11 β -HSD1 | 32 |
| 54. Interaksi Senyawa Caulersin pada enzim 11 β -HSD1 | 32 |
| 55. Interaksi Senyawa Racemosin A pada enzim 11 β -HSD1 | 32 |
| 56. Interaksi Senyawa Racemosin B pada enzim 11 β -HSD1 | 32 |
| 57. Interaksi Senyawa Racemosin C pada enzim 11 β -HSD1 | 32 |
| 58. Interaksi Senyawa 21 pada enzim 11 β -HSD1 | 33 |
| 59. Interaksi Senyawa 22 pada enzim 11 β -HSD1 | 33 |
| 60. Interaksi Senyawa 23 pada enzim 11 β -HSD1 | 33 |
| 61. Interaksi Senyawa 29 pada enzim 11 β -HSD1 | 33 |
| 62. Interaksi Senyawa 60 pada enzim 11 β -HSD1 | 33 |
| 63. Interaksi Senyawa 66 pada enzim 11 β -HSD1 | 34 |
| 64. Interaksi Senyawa 69 pada enzim 11 β -HSD1 | 34 |
| 65. Interaksi Senyawa 70 pada enzim 11 β -HSD1 | 34 |
| 66. Interaksi Senyawa 71 pada enzim 11 β -HSD1 | 34 |
| 67. Interaksi Senyawa 82 pada enzim 11 β -HSD1 | 34 |



DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor urut | Halaman |
|--|---------|
| 1. Skema Skema Kerja | 49 |
| 2. Senyawa Kandungan <i>Caulerpa</i> sp. | 50 |
| 3. Dokumentasi Penelitian | 63 |



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus atau dikenal sebagai kencing manis adalah penyakit yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau insulin yang dihasilkan tidak dapat digunakan dengan baik oleh tubuh karena adanya gangguan atau kerusakan. Insulin adalah hormon yang mengatur kadar glukosa dalam darah (Aminuddin *et al.*, 2023; Murtiningsih *et al.*, 2021). Saat ini, diabetes telah mencapai hampir setengah miliar kasus di dunia, dengan perkiraan akan meningkat menjadi 1,3 miliar orang dalam 30 tahun mendatang (The Lancet. 2023).

Dalam pengaturan metabolisme glukosa dan gangguan metabolit, aktivasi AMPK dapat meningkatkan penyerapan glukosa. Salah satu contoh obat yang dapat mengaktifkan AMPK adalah metformin, namun penggunaan metformin dapat memberikan efek samping pada gastrointestinal (Dayarathne *et al.*, 2021; Tarry-Adkins *et al.*, 2021). Selain metformin, TZDs (*Thiazolidinediones*) dapat memengaruhi sensitivitas insulin, namun obat ini dapat memberikan efek samping seperti retensi cairan dan risiko kanker kandung kemih (Hurren and Dunham. 2021).

Walaupun terdapat enzim yang bisa meningkatkan penyerapan glukosa, terdapat pula enzim yang menghambat metabolisme penyerapan glukosa seperti PTP1B. PTP1B (*Protein Tyrosine Phosphatase 1B*) termasuk target pengobatan diabetes melitus tipe II karena dapat menurunkan regulasi sinyal insulin dengan cara mendefosforilasi residu tirosin dari subunit reseptor insulin dan substrat reseptor insulin. Selain itu, PTP1B pada penelitian sebelumnya, apabila enzim ini dihambat di hati atau otot terbukti mengembalikan pengaturan sensitivitas insulin, metabolisme lipid, dan homeostasis glukosa. Namun penelitian yang banyak dilaporkan hingga saat ini belum ada senyawa yang disetujui oleh FDA dan senyawa-senyawa seperti MSI-1436, K1-791, dan ISIS-PTP1BRX masih dalam pengujian klinis (Luo *et al.*, 2020).

Selain enzim AMPK dan PTP1B, enzim 11β -HSD1 juga menjadi kandidat pengobatan diabetes melitus tipe dua karena enzim ini akan mengubah kortison menjadi kortisol yang apabila produksi kortisol tidak terkontrol dapat menyebabkan resistensi insulin (Liu *et al.*, 2019). Penghambat 11β -HSD1 (*11\beta*-hydroxysteroid dehydrogenase type 1), seperti INCB13739, memiliki potensi sebagai agen antidiabetes tetapi berisiko menyebabkan sakit kepala, infeksi saluran pernapasan (Rosenstock *et al.*, 2010). Oleh karena itu, saat ini banyak penelitian yang berfokus pada kebanyakan beralih ke bahan alam seperti *Caulerpa* sp., yang memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat-obatan konvensional (Liu *et al.*, 2020).

Caulerpa atau anggur laut, tumbuh di perairan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Tanaman ini kaya akan protein, mineral, serat, dan antioksidan, tanaman ini telah



menjadi fokus penelitian potensial sebagai agen antidiabetes berkat senyawa seperti caulerpin, caulersin, dan caulerpenne (Rushdi *et al.*, 2020). Selain senyawa-senyawa tersebut, *Caulerpa* sp. juga mengandung alkaloid dan senyawa fenol seperti gallokatekin, epikatekin, dan katekin, yang memiliki sifat antioksidan (Rengasamy *et al.*, 2019; Yogi and Komalasari. 2022). Penelitian sebelumnya terkait efek *Caulerpa racemosa* sebagai antidiabetes, terbukti menghambat PTP1B (Yang *et al.*, 2015). Akan tetapi penelitian tersebut belum menjelaskan bagaimana senyawa-senyawa pada *Caulerpa racemosa* berinteraksi dengan target-targetnya sehingga dikatakan bisa menjadi kandidat obat diabetes. Hal ini perlu dilakukan penelitian secara *in silico* untuk dapat memprediksikan afinitas ikatan dan aktifitas senyawa dari *Caulerpa* sp. terhadap target yang berguna sebagai skrining senyawa obat potensial (Matsuzaka and Yashiro. 2022).

Penelitian terhadap *Caulerpa* sp. dapat menentukan seluruh senyawa yang terkandung dapat berhasil atau berpotensi sebagai obat antidiabetes. Pengujian secara *in silico* akan menjadi tahap awal dalam pengembangan obat baru dari senyawa yang diamati. Penelitian ini akan difokuskan pada pengujian *in silico* untuk mengevaluasi potensi tanaman alga hijau sebagai kandidat obat untuk diabetes tipe II (Khaerunnisa *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi senyawa pada *Caulerpa* sp. terhadap AMP-Kinase, 11β - HSD1, dan PTP1B menggunakan metode pengujian *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui potensi senyawa pada *Caulerpa* sp. terhadap AMP-Kinase, 11β - HSD1, dan PTP1B menggunakan metode pengujian *in silico*.

