



KAJIAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP α -GLUCOSIDASE, DPP-4, DAN PPAR- γ



RIRY INDHANI KAYANGAN
N011 20 1078



PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024



**KAJIAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF
DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp. TERHADAP
 α -GLUCOSIDASE, DPP-4, DAN PPAR- γ**

**RIRY INDHANI KAYANGAN
N011201078**



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



**KAJIAN MOLECULAR DOCKING
SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp.
TERHADAP α -GLUCOSIDASE, DPP-4, DAN PPAR- γ**

RIRY INDHANI KAYANGAN
N011201078

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

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



SKRIPSI
KAJIAN MOLECULAR DOCKING
SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF DARI ALGA LAUT *Caulerpa* sp.
TERHADAP α -GLUCOSIDASE, DPP-4, DAN PPAR- γ

RIRY INDHANI KAYANGAN
N011201078

Skripsi,

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 17 Mei 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:
Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan, skripsi berjudul "Kajian Molecular Docking Senyawa-Senyawa Bioaktif Dari Alga Laut *Caulerpa* sp. Terhadap α -Glucosidase, DPP-4, dan PPAR- γ " adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing 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. 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, 17-05-2024

Yang menyatakan,



Riry Indhani Kayangan

N011201078



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Kajian Molecular Docking Senyawa-Senyawa Bioaktif Dari Alga Laut *Caulerpa* sp. Terhadap α -Glucosidase, DPP-4, dan PPAR- γ ” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, tetapi berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moral, materil, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya 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 Bapak Ismail, S.Si, M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menempuh menjalani studi.
4. Dekan dan para Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Teman-teman seperjuangan tercinta Amel, Sephia, dan Sherren yang selalu memberikan dukungan, doa, dan hiburan kepada penulis sehingga menjadi semangat untuk mengerjakan skripsi ini.
6. Teman-teman “Chemist” atas segala support, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis. Terkhusus kepada Pak Fandi atas nasihat, arahan, dan support yang diberikan kepada penulis selama menjadi asisten dan menempuh studi di Fakultas Farmasi.
7. Teman-teman angkatan 2020 (HE20IN), atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Ucapan terima kasih tak hentinya penulis sampaikan kepada orang tua terkasih papa Hendrik Kayangan dan mama Ery Tandung Padang, saudara saya terkasih Geodithra Hendrich dan Friditha Willa Nestha untuk semua doa, dukungan, energi positif, dan motivasi kepada penulis. Ucapan terima kasih tak lupa penulis berikan atas doa, dukungan, dan hiburan kepada penulis.

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.

Penulis, 17 Mei 2024

Riry Indhani Kayangan



ABSTRAK

RIRY INDHANI KAYANGAN. **Kajian *molecular docking* senyawa-senyawa bioaktif dari alga laut *Caulerpa* sp. terhadap α -glucosidase, DPP-4, dan PPAR- γ** (dibimbing oleh Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. dan Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.).

Latar belakang. Diabetes melitus tipe II merupakan gangguan metabolisme dengan peningkatan paling tajam di Indonesia. Pengobatan diabetes mellitus tipe II menggunakan senyawa bahan alam seperti *Caulerpa* sp. dengan efek samping minimum perlu dikaji menggunakan metode analisis *molecular docking*. **Tujuan.** Mengetahui interaksi senyawa kandungan *Caulerpa* sp. dengan situs pengikatan α -glucosidase, DPP-4, dan PPAR- γ secara *molecular docking*. **Metode.** Analisis interaksi secara molekular 91 senyawa kandungan *Caulerpa* sp. terhadap α -glucosidase, DPP-4, dan PPAR- γ dilakukan dengan menggunakan *software UCSF Chimera*[®] 1.16 terintegrasi dengan *Autodock Vina*. **Hasil.** Senyawa kandungan *Caulerpa* sp. yang berpotensi berinteraksi dengan DPP-4, yaitu golongan alkaloid (6 senyawa), golongan fenolik (4 senyawa), dan golongan terpenoid (26 senyawa). Senyawa dengan nilai ΔG terendah, yaitu senyawa 73 (-7 kkal/mol) berinteraksi dengan TYR547, HIS740, TRP629, dan LYS554. Senyawa yang berpotensi berinteraksi dengan α -glucosidase, yaitu senyawa 16 (-8,5 kkal/mol) dari golongan fenolik membentuk interaksi dengan ARG526, ASP203, ASP542, ASP443, dan TYR299. Senyawa yang berpotensi berinteraksi dengan PPAR- γ , yaitu golongan alkaloid (3 senyawa), golongan terpenoid (1 senyawa), dan golongan steroid (5 senyawa). Senyawa dengan nilai ΔG terendah, yaitu senyawa 2 dari golongan alkaloid berpotensi bertindak sebagai *partial agonist* didasarkan pada interaksinya terhadap ARG288, SER342, CYS265, dan GLU343. **Kesimpulan.** Senyawa kandungan *Caulerpa* sp. yang berpotensi berinteraksi dengan DPP-4 sebanyak 36 senyawa dengan nilai ΔG terendah sebesar -7 kkal/mol membentuk interaksi dengan TYR547, HIS740, TRP629, dan LYS554. Senyawa kandungan *Caulerpa* sp. yang berpotensi berinteraksi dengan α -glucosidase, yaitu senyawa 16 (-8,5 kkal/mol) berinteraksi dengan ARG526, ASP203, ASP542, ASP443, dan TYR299. Senyawa kandungan *Caulerpa* sp. yang berpotensi berinteraksi dengan PPAR- γ sebanyak 9 senyawa dengan nilai ΔG terendah sebesar -9,1 kkal/mol. Senyawa tersebut berpotensi bertindak sebagai parsial agonis PPAR- γ didasarkan pada interaksinya dengan ARG288, SER342, CYS265, dan GLU343.

Kata kunci: *Caulerpa* sp.; diabetes melitus tipe II; *molecular docking*



ABSTRACT

RIRY INDHANI KAYANGAN. **Molecular docking analysis of bioactive compounds from *Caulerpa* sp. alga against α -glucosidase, DPP-4, and PPAR- γ** (supervised by Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. and Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt.).

Background. Diabetes mellitus type II is a metabolic disorder that is rapidly increasing in Indonesia. The treatment of diabetes mellitus type II using natural compounds such as *Caulerpa* sp. with minimum side effects needs to be analyzed using molecular docking. **Aim.** To determine the interaction of compounds from *Caulerpa* sp. with α -glucosidase, DPP-4, and PPAR- γ binding sites by molecular docking. **Methods.** Molecular interaction analysis of 91 compounds from *Caulerpa* sp. with α -glucosidase, DPP-4, and PPAR- γ analyzed using UCSF Chimera® 1.16 software integrated with Autodock Vina. **Results.** Compounds from *Caulerpa* sp. having potency to interact with DPP-4 are alkaloids (6 compounds), phenolics (4 compounds), and terpenoids (26 compounds). The compound having lowest ΔG value is compound 73 (-7 kcal/mol) interacts with TYR547, HIS740, TRP629, and LYS554. Compound from *Caulerpa* sp. having potency to interact with α -glucosidase is compound 16 (-8.5 kcal/mol) from phenolic, interacts with ARG526, ASP203, ASP542, ASP443, and TYR299. Compounds from *Caulerpa* sp. having potency to interact with the PPAR- γ are alkaloids (3 compounds), terpenoids (1 compound), and steroids (5 compounds). The compound having lowest ΔG value is compound 2 (-9,1 kkal/mol), having potency to act as a partial agonist based on the interaction with ARG288, SER342, CYS265, and GLU343. **Conclusion.** Compounds from *Caulerpa* sp. having potency to interact with DPP-4 are 36 compounds, in which the lowest ΔG value compound about -7 kcal/mol. The compound interacts with TYR547, HIS740, TRP629, and LYS554 at the binding pocket. Compound from *Caulerpa* sp. having potency to interact with α -glucosidase is compound 16, in which the ΔG value about -8.5 kcal/mol. The compound interacts with ARG526, ASP203, ASP542, ASP443, and TYR299 at the binding pocket. Compounds from *Caulerpa* sp. having potency to interact with the PPAR- γ are 9 compounds, in which the lowest ΔG value compound about -9,1 kkal/mol. The compound having potency to act as a PPAR- γ partial agonist based on the interaction with ARG288, SER342, CYS265, and GLU343.

Keywords: *Caulerpa* sp.; diabetes mellitus type II; molecular docking



DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
ΔG	Energi bebas ikatan merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan enzim
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i> merupakan ukuran yang digunakan dalam geometri 3 Dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul
Å	Angstrom, satuan panjang, sama dengan 10^{-10} meter, atau 0,1 nanometer.
Residu asam amino	Bagian unik dari masing-masing asam amino yang berikatan membentuk protein
<i>Active site</i>	<i>Active site</i> terdiri atas sejumlah residu asam amino terdapat situs katalitik dan pengikatan yang berperan mempengaruhi kerja suatu enzim
Situs katalik	Kumpulan residu asam amino yang berperan dalam proses reaksi
Struktur streokimia	Struktur tiga dimensi molekul, yang mencakup tiga aspek, yaitu isomer geometri, konformasi, dan kiralitas molekul
Ligan alami	Ligan alami merupakan ligan yang telah tertambat langsung pada enzim
Muatan parsial	Muatan parsial ditambahkan dengan tujuan menyesuaikan ligan dengan lingkungan penambatan molekul sehingga dapat dilakukan penambatan dan membantu dalam melakukan perhitungan atau <i>scoring</i> pada saat melakukan <i>redocking</i>
Validasi	Validasi metode <i>docking</i> terhadap ligan asli dilakukan untuk mencari konformasi ligan asli
<i>Gridbox</i>	Berfungsi untuk menentukan daerah enzim yang akan ditambatkan berdasarkan koordinat x, y, dan z
DPP-4	<i>Dipeptidil Peptidase IV</i> (DPP-IV) merupakan enzim prolil oligopeptidase dari protease serin salah satu target terapi diabetes melitus tipe 2, sebab berperan dalam sekresi hormon inkretin dan homeostasis glukosa
<i>α-glucosidase</i>	<i>α-glucosidase</i> merupakan golongan enzim hidrolase yang berperan dalam hidrolisis ikatan 1,4 α -glikosida yang berada pada polisakarida
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ</i> merupakan suatu reseptor yang banyak terdapat pada jaringan adiposa, makrofag, dan sel pembuluh darah. Selain itu, PPAR- γ berperan dalam adipogenesis dan homeostasis glukosa dan lipid
<i>Molecular docking</i>	Suatu metode komputasi yang untuk memprediksi interaksi suatu ligan terhadap target biologis



Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
<i>In silico</i>	Suatu eksperimen yang memanfaatkan teknologi komputasi dan <i>database</i>
GLY	Glisin atau asam aminoetanoat adalah asam amino alami paling sederhana
ALA	Alanin atau asam 2-aminopropanoat berperan dalam proses pembentukan glukosa dari protein
VAL	Valin merupakan asam amino esensial yang berfungsi mengoptimalkan koordinasi otot, fokus mental, dan ketenangan
LEU	Leusin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam mengatur kesetimbangan nitrogen
ILE	Isoleusin merupakan asam amino esensial berperan dalam pembentukan otot
SER	Serin merupakan asam amino yang berperan dalam proses biosintesis senyawa purin, piridin, dan metabolit lainnya
THR	Treonin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam modulasi metabolisme nutrisi, biosintesis makromolekul, dan homeostasis usus
ASP	Asam aspartat berperan dalam pembangkit neurotransmisi di otak dan saraf otot
GLU	Asam glutamat berperan dalam mendukung fungsi otak dan metabolisme, seperti produksi energi dan biosintesis protein
ASN	Asparagin merupakan asam amino yang dibutuhkan sistem saraf untuk menjaga kesetimbangan dan dalam transformasi asam amino
GLN	Glutamin merupakan asam amino yang berperan dalam menjaga sistem kekebalan dan pencernaan tubuh
LYS	Lisin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam pertumbuhan dan perbaikan jaringan tubuh
ARG	Arginin merupakan asam amino yang berperan dalam sistem daya tahan tubuh, penyembuhan luka, sekresi hormon, sirkulasi pembuluh darah dan fungsi endotel
HIS	Histidin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam pertumbuhan dan perbaikan jaringan tubuh serta memproduksi sel darah merah.
CYS	Sistein berperan dalam produksi protein seperti kolagen dan fungsi metabolik lainnya
MET	Metionin merupakan asam amino esensial, dengan kandungan sulfur, yang berperan mengatur proses metabolisme dan sistem kekebalan tubuh
PRO	Prolin berperan dalam sintesis dan struktur protein, serta penyembuhan luka, reaksi antioksidan, dan respons imun



Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
PHE	Fenilalanin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein
TYR	Tirosin berperan dalam stimulasi metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak dalam sel
TRP	Triptofan merupakan asam amino esensial yang berperan dalam sintesis serotonin dan melatonin dalam otak. Melatonin membantu mengatur siklus tidur-bangun, dan serotonin dianggap membantu mengatur nafsu makan, tidur, suasana hati, dan rasa sakit
PDB	<i>Protein data bank</i> merupakan suatu format file standar untuk menyimpan informasi terkait struktur tiga dimensi suatu komponen biologis
<i>Overlay</i>	Merupakan penyatuan beberapa komponen untuk meninjau posisi tumpang tindih antar setiap komponen
<i>Redocking</i>	Merupakan penambatan kembali suatu ligan terhadap suatu protein pada daerah pengikatannya
Alkaloid	Merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang bersifat basa dengan satu atau dua atom nitrogen yang umumnya siklik
Terpenoid	Merupakan senyawa metabolit sekunder yang tersusun dari kerangka isopren, yaitu rantai dengan lima atom karbon bercabang metil pada karbon nomor 2 atau kelipatannya
Fenolik	Merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki satu atau lebih gugus hidroksi yang terikat pada cincin aromatik
Steroid	Steroid merupakan metabolit sekunder dengan struktur siklopentana perhidrofenantren, yaitu tiga cincin sikloheksana dan sebuah cincin siklopentana
Inhibitor	Merupakan suatu senyawa yang bekerja menghambat atau menurunkan laju reaksi
<i>Conventional hydrogen bond</i>	Ikatan yang terbentuk antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki keelektronegatifan lebih tinggi seperti nitrogen (N), oksigen (O), dan fluor (F)
<i>Attractive charge</i>	Interaksi yang terjadi pada suatu muatan membentuk gaya tarik menarik muatan berlawanan (salah satunya + atau -) dan bersifat menolak ketika muatan sama (keduanya + atau keduanya -)
π -alkyl	Interaksi awan elektron pi- pada gugus aromatik dan gugus elektron dari gugus alkil.
<i>Salt bridge</i>	Interaksi yang terjadi karena adanya kombinasi dua interaksi non-kovalen: ikatan hidrogen dan ikatan ionik
π -sulfur	Interaksi yang terjadi antara awan elektron pi dari cincin aromatik dengan pasangan awan elektron dari atom sulfur
<i>Alkyl</i>	Merupakan interaksi rantai alkil-alkil antara donor/akseptor



Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
π -sigma	Interaksi yang terjadi antara awan elektron pi dari cincin aromatik dengan <i>overlap</i> atom
Amide- π stacked	Interaksi <i>Amide-Pi Stacked</i> merupakan interaksi pi pada amida, biasanya interaksi ini adalah tipe <i>favorable interaction</i>
Amide- π T-stacked	Interaksi antara amida dengan elektron pi pada gugus aromatik dalam bentuk T, yaitu awan elektron samping dari 1 cincin dan awan elektron kepala dari cincin lainnya
π - π T-shape	Interaksi awan elektron pi antara dua gugus aromatik tetapi dalam bentuk T, interaksi yang terjadi ketika sebuah cincin aromatik mendekati molekul lain secara miring, membentuk bentuk seperti huruf T
π - π stacked	Interaksi pi nonkovalen antara ikatan pi cincin aromatik.
π - anion	Interaksi yang terjadi pada gugus aromatik yang kaya elektron dan anion yang kekurangan elektron
Sulfur-X	Interaksi antara sulfur divalen (kehilangan dua elektron) dan atom N, O, atau S
Carbon hydrogen bond	Ikatan yang terbentuk antara atom karbon dengan atom hidrogen
Unfavorable Donor-Donor	Interaksi antara molekul donor yang menghambat pembentukan kompleks protein-ligan yang stabil



DAFTAR ISI

Halaman

UCAPAN TERIMA KASIH	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
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 PENELITIAN	3
2.1 Alat dan Bahan	3
2.2 Metode Kerja	3
2.2.1 Penentuan dan Preparasi Senyawa Kandungan <i>Caulerpa</i> sp.	3
2.2.2 Penentuan Protein Reseptor	3
2.2.3 Preparasi Ligand an Reseptor Target	3
2.2.4 Validasi dan Simulasi <i>Molecular Docking</i>	4
2.2.5 Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	4
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	5
3.1 Hasil	5
3.2 Pembahasan	32
3.2.1 <i>Active site</i> enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	32
3.2.2 Validasi metode <i>molecular docking</i>	33
3.2.3 Interaksi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. dengan enzim DPP-4	34
3.2.4 Interaksi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. dengan enzim α -glucosidase	36
3.2.5 Interaksi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. dengan enzim PPAR- γ	37
BAB IV KESIMPULAN	39
DAFTAR PUSTAKA	40



LAMPIRAN.....45



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Tipe ikatan, jenis interaksi dan jarak ikatan ligan alami vildagliptin, acarbose, dan rosiglitazone	7
2. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan alkaloid dengan enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	7
3. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan fenolik dengan enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	8
4. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan terpenoid dengan enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	8
5. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan steroid dengan enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	10
6. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) dan jenis interaksi antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan steroid dengan enzim DPP-4	11
7. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) dan jenis interaksi antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. dengan enzim α -glucosidase	16
8. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) dan jenis interaksi antara senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. dengan enzim PPAR- γ	17
9. Struktur 2 dimensi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan alkaloid	46
10. Struktur 2 dimensi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan fenolik	46
11. Struktur 2 dimensi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan terpenoid	47
12. Struktur 2 dimensi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp. golongan steroid	50



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Interaksi ligan alami (vildagliptin) dengan enzim DPP-4 visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B)	5
2. Interaksi ligan alami (acarbose) dengan enzim α -glucosidase visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B)	5
3. Interaksi ligan alami (rosiglitazone) dengan enzim PPAR- γ visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B)	6
4. Hasil <i>overlay</i> ligan hasil redocking dengan ligan alami vildagliptin (A), acarbose (B), rosiglitazone (C).....	6
5. Interaksi senyawa 73 dengan enzim DPP-4	20
6. Interaksi senyawa 17 dengan enzim DPP-4	20
7. Interaksi senyawa 4 dengan enzim DPP-4	20
8. Interaksi senyawa 10 dengan enzim DPP-4	20
9. Interaksi senyawa 9 dengan enzim DPP-4	21
10. Interaksi senyawa 13 dengan enzim DPP-4	21
11. Interaksi senyawa 12 dengan enzim DPP-4	21
12. Interaksi senyawa 3 dengan enzim DPP-4	21
13. Interaksi senyawa 6 dengan enzim DPP-4	22
14. Interaksi senyawa 56 dengan enzim DPP-4	22
15. Interaksi senyawa 63 dengan enzim DPP-4	22
16. Interaksi senyawa 2 dengan enzim DPP-4	22
17. Interaksi senyawa 34 dengan enzim DPP-4	23
18. Interaksi senyawa 45 dengan enzim DPP-4	23
19. Interaksi senyawa 55 dengan enzim DPP-4	23
20. Interaksi senyawa 58 dengan enzim DPP-4	23
21. Interaksi senyawa 65 dengan enzim DPP-4	24
22. Interaksi senyawa 20 dengan enzim DPP-4	24
23. Interaksi senyawa 59 dengan enzim DPP-4	24
24. Interaksi senyawa 62 dengan enzim DPP-4	24
25. Interaksi senyawa 64 dengan enzim DPP-4	25
26. Interaksi senyawa 72 dengan enzim DPP-4	25
27. Interaksi senyawa 15 dengan enzim DPP-4	25
28. Interaksi senyawa 22 dengan enzim DPP-4	25



29. Interaksi senyawa 39 dengan enzim DPP-4	26
30. Interaksi senyawa 43 dengan enzim DPP-4	26
31. Interaksi senyawa 61 dengan enzim DPP-4	26
32. Interaksi senyawa 36 dengan enzim DPP-4	26
33. Interaksi senyawa 40 dengan enzim DPP-4	27
34. Interaksi senyawa 42 dengan enzim DPP-4	27
35. Interaksi senyawa 24 dengan enzim DPP-4	27
36. Interaksi senyawa 28 dengan enzim DPP-4	27
37. Interaksi senyawa 35 dengan enzim DPP-4	28
38. Interaksi senyawa 38 dengan enzim DPP-4	28
39. Interaksi senyawa 49 dengan enzim DPP-4	28
40. Interaksi senyawa 50 dengan enzim DPP-4	28
41. Interaksi senyawa 16 dengan enzim α -glucosidase.....	29
42. Interaksi senyawa 2 dengan enzim PPAR- γ	29
43. Interaksi senyawa 4 dengan enzim PPAR- γ	29
44. Interaksi senyawa 69 dengan enzim PPAR- γ	29
45. Interaksi senyawa 74 dengan enzim PPAR- γ	30
46. Interaksi senyawa 5 dengan enzim PPAR- γ	30
47. Interaksi senyawa 76 dengan enzim PPAR- γ	30
48. Interaksi senyawa 68 dengan enzim PPAR- γ	30
49. Interaksi senyawa 81 dengan enzim PPAR- γ	31
50. Interaksi senyawa 88 dengan enzim PPAR- γ	31
51. Interaksi senyawa 89 dengan enzim PPAR- γ	31
52. Proses Penentuan dan Preparasi senyawa kandungan <i>Caulerpa</i> sp.	51
53. Proses Pengunduhan Enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ	51
54. Preparasi Ligan dan Enzim Target.....	51
55. Proses Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	51
56. Proses Analisis <i>Molecular Docking</i> Senyawa Kandungan <i>Caulerpa</i> sp.	51
57. Visualisasi Menggunakan <i>Discovery Studio Analysis</i>	51

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor Urut	Halaman
1. Skema Kerja.....	45
2. Senyawa Kandungan <i>Caulerpa</i> sp.	46
3. Dokumentasi Penelitian	51
4. <i>Curriculum Vitae</i>	52



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe II merupakan gangguan metabolisme yang menyebabkan kadar gula darah meningkat. Insulin pada penderita diabetes melitus tipe II diproduksi secara normal, akan tetapi sel-sel tubuh secara bertahap kehilangan kemampuan untuk menyerap dan menggunakan insulin (Lebovitz, 2020; Rao dan Hariprasad, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), diabetes melitus tipe II diderita oleh 10,8% penduduk di tahun 2021, sehingga menempatkan Indonesia di antara 10 negara teratas dengan prevalensi diabetes melitus tipe II tertinggi dengan peningkatan paling tajam (IDF, 2021).

Beberapa obat yang digunakan dalam penanganan diabetes melitus tipe II, yaitu *acarbose* yang bekerja spesifik pada reseptor α -*glucosidase*, sitagliptin yang bekerja menghambat enzim DPP-4, dan pioglitazon meningkatkan kerja enzim PPAR- γ (Fan *et al.*, 2022; Sajal *et al.*, 2022; Variya *et al.*, 2017). Akan tetapi, penggunaan *acarbose* dapat menyebabkan gangguan pada sistem gastrointestinal seperti kembung, diare, dan radang usus bila digunakan jangka panjang (Li *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2022). Obat-obat golongan inhibitor DPP-4 seperti sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin dapat menyebabkan efek samping seperti hipoglikemia, gangguan terhadap sistem pernapasan, infeksi saluran kemih, sakit kepala, dan pankreatitis akut (Sajal *et al.*, 2022). Penggunaan rosiglitazone dan pioglitazone, agonis PPAR- γ , pada pasien dengan riwayat gagal jantung, edema, dan anemia membutuhkan perhatian khusus, sebab dapat menyebabkan gangguan pada fungsi hati dan efek buruk pada sistem kardiovaskular (Variya *et al.*, 2017; Trang dan Le, 2012; Rao dan Hariprasad, 2021).

Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan obat antidiabetes menjadi salah satu pemicu penemuan dan pengembangan obat antidiabetes baru yang diharapkan memiliki efek samping yang lebih rendah (Sajal *et al.*, 2022). Senyawa aktif yang berasal dari tumbuhan, mikroba, dan sumber laut telah banyak digunakan untuk tujuan terapeutik sejak dahulu kala. Rumput laut yang merupakan bagian penting dari ekosistem perairan, banyak digunakan sebagai makanan dan obat. *Caulerpa* sp. merupakan rumput laut hijau yang banyak tersebar di perairan Indonesia dengan keragaman terbesar di perairan Indonesia, memiliki banyak manfaat sebab kaya akan protein, mineral, serat pangan, vitamin, asam lemak tak jenuh serta senyawa bioaktif yang berperan sebagai anti kanker, anti oksidatif, anti diabetes, dan juga membantu pengurangan kolesterol, mencegah penyakit kardiovaskular (Paul *et al.*, 2013). Akan tetapi, analisis secara ekstensif sebagai terapi farmakologi pada diabetes melitus tipe II belum diselidiki.

Analisis aktifitas senyawa kandungan *Caulerpa* sp. dengan enzim DPP-4, α -*glucosidase*, dan PPAR- γ yang terlibat dalam mengatasi diabetes mellitus tipe II, dapat dilakukan dengan *molecular docking*. Analisis ini memprediksikan interaksi



ligan dengan reseptor melalui parameter energi bebas ikatan (kkal/mol), ikatan hidrogen, maupun ikatan hidrofobik (Cavas dan Pohnert, 2010; Nusantoro dan Fadlan, 2020; Rendi *et al.*, 2021). Analisis *in silico* secara *molecular docking* dengan meninjau energi bebas ikatan dan parameter lainnya terbukti menghasilkan prediksi yang akurat. Selain itu, analisis menggunakan metode *molecular docking* dapat menghemat waktu dan biaya yang dibutuhkan dalam penelitian (Sajal *et al.*, 2022).

Berdasarkan uraian di atas, maka pada penelitian ini akan dilakukan analisis menggunakan metode *molecular docking* pada enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ yang terlibat dalam mengatasi diabetes melitus tipe II dengan ligan yang berasal dari senyawa kandungan *Caulerpa* sp..

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana prediksi interaksi senyawa kandungan *Caulerpa* sp. terhadap enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ secara *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui interaksi senyawa kandungan *Caulerpa* sp. dengan situs pengikatan enzim DPP-4, α -glucosidase, dan PPAR- γ secara *molecular docking*.