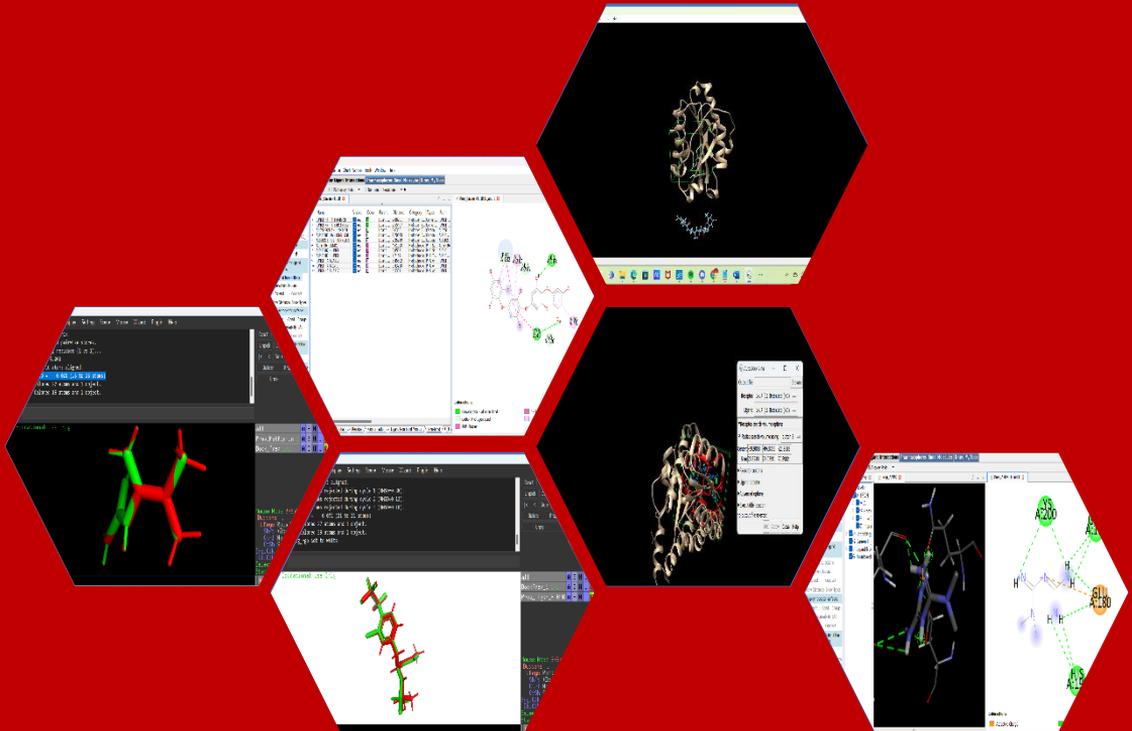


**PREDIKSI INSILICO INTERAKSI MOLEKUL-MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Sargassum* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11B-HSD1 DAN
PTP1B**



**SAMUEL PATA'DUNGAN
N011201038**



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

**PREDIKSI INSILICO INTERAKSI MOLEKUL-MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Sargassum* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11B-HSD1 DAN
PTP1B**

**SAMUEL PATA'DUNGAN
N011201038**



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

**PREDIKSI INSILICO INTERAKSI MOLEKUL-MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Sargassum* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11B-HSD1 DAN
PTP1B**

SAMUEL PATA'DUNGAN
N011201038

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

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

SKRIPSI
PREDIKSI INSILICO INTERAKSI MOLEKUL-MOLEKUL BIOAKTIF DARI
ALGA LAUT *Sargassum* sp. TERHADAP AMP-KINASE, 11B-HSD1 DAN
PTP1B

SAMUEL PATA'DUNGAN
N011201038

Skripsi

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 5
September 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada



Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc.,
Ph.D. Apt.
NIP. 19860516 200912 1 005

Mengetahui:

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan,

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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi yang berjudul "Prediksi Insilico Interaksi Molekul-Molekul Bioaktif Dari Alga Laut *Sargassum* Sp. Terhadap Amp-Kinase, 11 β -HSD1 Dan PTP1B" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D.Apt sebagai 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, 04-10-2024



Samuel Pata'dungan
N011201038

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada penulisan skripsi ini, penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak lepas dari banyak kekurangan dan keterbatasan serta adanya bantuan dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih, kepada Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D.Apt., selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dengan penuh keikhlasan dan kesabaran hingga penulisan skripsi ini selesai, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Prediksi Insilico Interaksi Molekul-Molekul Bioaktif Dari Alga Laut *Sargassum* Sp. Terhadap Amp-Kinase, 11 β -HSD1 Dan PTP1B “dengan baik.

Selain itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Bapak Marten Pata'dungan dan Ibu Ludia Manimpa selaku orang tua penulis dan saudara saya atas doa dan dukungannya dalam mengerjakan skripsi ini. Selain itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Isti Muria yang telah membantu dalam memberikan semangat dalam mengerjakan skripsi ini. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada Faizal, Putri Diah, Riry, Elsa, Marwa, dan juga kindi yang telah membantu penulis dalam mengerjakan skripsi ini, dan juga rekan-rekan penulis yakni Heroboyz, teman-teman angkatan 2020 (HE20IN), dan Asisten Kimia20. Serta penulis ingin berterima kasih kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam mengerjakan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan penulis skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan agar dapat menjadikan skripsi ini lebih baik. Penulis juga berharap skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan.

Penulis,

Samuel Pata'dungan

ABSTRAK

SAMUEL PATA'DUNGAN. **Prediksi *In silico* Interaksi Molekul-Molekul Bioaktif Dari Alga Laut *Sargassum* Sp. Terhadap Amp-Kinase, 11 β -HSD1 dan PTP1B** (dibimbing oleh Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. dan Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D.Apt).

Latar belakang. Pilihan obat anti diabetes untuk target AMP-Kinase, 11 β -HSD1 dan PTP1B terbatas sehingga perlu mencari alternatif dari bahan alam seperti *Sargassum* sp. **Tujuan.** mengetahui interaksi molekul-molekul bioaktif alga laut *Sargassum* sp. terhadap AMP-kinase, 11 β -HSD1, dan PTP1B sebagai obat anti-diabetes yang dilakukan secara *in silico*. **Metode.** Penelitian dilakukan dengan Uji *in silico* menggunakan tahapan 45 senyawa kandungan *Sargassum* sp. enzim, validasi menggunakan UCSF Chimera® 1.17.3 yang terintegrasi pada *Autodock Vina*, dan visualisasi hasil menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. **Hasil.** Terdapat 1 senyawa yaitu *Sargahydroquinoic acid* yang dapat berinteraksi dengan GLN262 dengan enzim PTP1B. Pada enzim 11 β - HSD1 terdapat 5 senyawa yaitu *7-phloroeckol* yang dapat berinteraksi dengan TYR183, *Dieckol* yang dapat berinteraksi dengan SER170, *Phlorofucofuroeckol A* yang dapat berinteraksi dengan TYR183 dan ALA 172, *Phlorofucofuroeckol B* yang dapat berinteraksi dengan TYR183, *8,8'-Biecko* yang dapat berinteraksi dengan ALA223. Pada enzim AMPK terdapat 4 senyawa yaitu *Dioxinodehydroeckol* yang dapat berinteraksi dengan LYS200, *Eckol* yang dapat berinteraksi dengan ALA194, *Sargafuran* yang dapat berinteraksi dengan MET202 DAN ALA194, *7-phloroeckol* yang dapat berinteraksi dengan LEU195 dan LYS200. **Kesimpulan.** Dari 45 senyawa *Sargassum* sp, terdapat senyawa *8,8'-Biecko* yang dapat berinteraksi dengan ALA223 berpotensi untuk dijadikan obat anti diabetes melitus tipe untuk enzim 11 β – HSD1, dan untuk enzim PTP1B berdasarkan hasil visualisasi pengujian *in silico* yaitu senyawa *Sargahydroquinoic acid* yang berinteraksi dengan residu asam amino GLN262. Pada enzim AMPK terdapat senyawa *7-phloroeckol* dengan nilai ikatan -10.8 kkal/mol yang berdasarkan hasil visualisasi pengujian *in silico* berinteraksi dengan residu asam amino LYS200, ALA194, dan LEU195.

Kata kunci: *Sargassum* Sp.; diabetes melitus tipe II; *molecular docking*

ABSTRACT

SAMUEL PATA'DUNGAN. **Insilico Prediction of Bioactive Molecules from the Marine Algae *Sargassum* Sp. Against Amp-Kinase, 11 β -HSD1 and PTP1B** (supervised by Muhammad Aswad, S.Si., M.Si, Ph.D., Apt. and Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D. Apt).

Background. The choice of anti-diabetic drugs for the targets AMP-Kinase, 11 β -HSD1 and PTP1B is limited, so it is necessary to look for alternatives from natural ingredients such as *Sargassum* sp. **Objective.** To determine the interaction of bioactive molecules from the marine algae *Sargassum* sp. with AMP-kinase, 11 β -HSD1, and PTP1B as anti-diabetic drugs through in silico testing. **Method.** The study was conducted using in silico testing of 45 compounds found in *Sargassum* sp. enzymes. Validation was performed using UCSF Chimera® 1.17.3 integrated with Autodock Vina, and results were visualized using Discovery Studio Visualizer. **Results.** One compound, Sargahydroquinonic acid, was found to interact with GLN262 in the PTP1B enzyme. In the 11 β -HSD1 enzyme, five compounds showed interactions: 7-phloroecol with TYR183, Dieckol with SER170, Phlorofucofuroeckol A with TYR183 and ALA172, Phlorofucofuroeckol B with TYR183, and 8,8'-Biecko with ALA223. For the AMPK enzyme, four compounds showed interactions: Dioxinodehydroeckol with LYS200, Eckol with ALA194, Sargafuran with MET202 and ALA194, and 7-phloroecol with LEU195 and LYS200. **Conclusion.** Among the 45 compounds from *Sargassum* sp., 8,8'-Biecko, which interacts with ALA223, has the potential to be developed into an anti-diabetic drug for the 11 β -HSD1 enzyme. For the PTP1B enzyme, Sargahydroquinonic acid interacting with GLN262 shows promise based on in silico visualization results. For the AMPK enzyme, 7-phloroecol, with a binding energy of -10.8 kcal/mol, interacts with LYS200, ALA194, and LEU195, indicating potential as an anti-diabetic agent

Keywords: *Sargassum* Sp.; diabetes mellitus type II; molecular docking

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Penjelasan
ALA	Alanin merupakan asam amino non-esensial yang berperan dalam berbagai fungsi tubuh, termasuk pembentukan protein dan sintesis neurotransmitter
ARG	Arginin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam memperkuat sistem imun
ASN	Asparagin merupakan asam amino non-esensial yang dapat berperan dalam pembentukan protein.
ASP	Asam aspartat merupakan asam amino non-esensial yang dapat berperan dalam sintesis neurotransmitter dan produksi energi.
CYS	Sistein merupakan asam amino non-esensial yang dapat dibuat oleh tubuh dan berperan dalam Sintesis protein dan antioksidan
GLY	Glisin merupakan asam amino non-esensial yang dapat berperan dalam membantu metabolisme glukosa.
GLU	Asam Glutamat merupakan asam amino non-esensial yang dapat berperan dalam sintesis neurotransmitter.
GLN	Glutamin merupakan asam amino non-esensial yang berperan sebagai pengatur keseimbangan asam-basa melalui produksi amonia urin; pembawa nitrogen antar jaringan; dan prekursor penting asam nukleat, nukleotida, gula amino, dan protein.
HIS	Histidin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam Sintesis histamin, membantu penyerapan zat besi, dan berperan dalam fungsi saraf.
ILE	Isoleusin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam metabolisme protein dan berperan dalam regulasi glukosa darah.
LEU	Leusin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam metabolisme protein dan membantu pemulihan otot.
LYS	Lisin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein dan membantu pembentukan kolagen.
MET	Metionin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam metabolisme dan detoksifikasi di dalam tubuh.
PHE	Felanin merupakan asam amino esensial yang berperan penting dalam menjaga kesehatan jantung dan hati, serta meningkatkan fungsi sistem kekebalan tubuh dan sistem saraf pusat

Lambang/Singkatan	Arti dan Penjelasan
SER	Serin merupakan asam amino non-esensial yang berperan dalam neurotransmitter dan membantu metabolisme lemak.
THR	Tirosin merupakan asam amino esensial yang berperan sintesis kolagen, protein penting untuk struktur jaringan ikat.
TYR	Tirosin merupakan asam amino esensial yang dapat berperan dalam neurotransmitter.
VAL	Valin merupakan asam amino esensial yang berperan dalam metabolisme energi dan membantu pemulihan otot.
Attractive Charge	Gaya tarik-menarik yang terjadi antara muatan listrik yang berbeda, misalnya, antara muatan positif dan negatif.
Salt Bridge	Interaksi elektrostatik antara dua muatan yang berlawanan, biasanya antara ion positif (kation) dan ion negatif (anion)
Conventional Hydrogen Bond	Jenis interaksi non-kovalen di mana atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif (seperti oksigen, nitrogen, atau fluor)
Carbon-Hydrogen Bond	Ikatan kovalen yang terbentuk antara atom karbon dan atom hidrogen.
Unfavorable Donor-Donor	Interaksi antara molekul donor yang menghambat pembentukan kompleks protein-ligan yang stabil
Alkyl	Gugus fungsional dalam kimia organik yang terdiri dari Atom karbon dan atom hidrogen yang berikatan satu sama lain.
Pi-Cation	Interaksi non-kovalen yang terjadi antara muatan positif dan sebuah senyawa aromatik.
Pi-Alkyl	Gaya tarik-menarik antara sistem pi dari molekul aromatik dan kelompok alkyl
Pi-Pi Stacked	Gaya tarik-menarik antara sistem pi dari dua atau lebih molekul aromatik

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT.....	iii
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II METODE PENELITIAN.....	4
2.1 Alat dan Bahan.....	4
2.2 Metode kerja.....	4
2.2.1 Penentuan dan Preparasi Senyawa Kandungan <i>Sargassum</i> sp.....	4
2.2.2 Penentuan Enzim.....	4
2.2.3 Preparasi Ligan dan Enzim Target.....	4
2.2.4 Validasi dan Simulasi Molecular Docking.....	5
2.2.5 Visualisasi Hasil Pengujian in silico.....	5
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	6
3.1 Hasil.....	6
3.1.1 Senyawa terpilih dari <i>Sargassum</i> sp.....	6
3.1.2 Hasil Visualisasi ligan Alami.....	8
3.1.3 Hasil Simulasi Molekular Docking Senyawa <i>Sargassum</i> sp.....	12
3.1.4 Visualisasi 2D <i>Sargassum</i> sp. Pada Enzim AMP-Kinase, 11 β -HSD1, PTP1B..	16

3.2 Pembahasan.....	20
3.2.1 Active site AMPK, PTP1B, dan 11 β -HSD1.....	21
3.2.2 Validasi Molecular docking.....	22
3.2.3 Interaksi Senyawa sargassum sp. Dengan enzim 11 β -HSD1.....	22
3.2.4 Interaksi Senyawa sargassum sp. Dengan enzim AMPK.....	23
3.2.5 Interaksi Senyawa sargassum sp. Dengan enzim PTP1B.....	24
BAB IV KESIMPULAN	26
DAFTAR PUSTAKA.....	27
LAMPIRAN.....	30

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Hasil analisis redocking, jenis interaksi, dan jarak ikatan ligan alami.....	11
2. Nilai energi bebas ikatan (kkal/mol) antara senyawa kandungan <i>Sargassum</i> sp.....	12
3. Interaksi antar senyawa dan energi bebas ikatan hasil pengujian in silico Senyawa-Senyawa <i>Sargassum</i> sp. terhadap enzim PTP1B.....	14
4. Interaksi antar senyawa dan energi bebas ikatan hasil pengujian in silico Senyawa-Senyawa <i>Sargassum</i> sp. terhadap enzim 11 β -HSD1.....	15
5. Interaksi antar senyawa dan energi bebas ikatan hasil pengujian in silico Senyawa-Senyawa <i>Sargassum</i> sp. terhadap enzim AMPK.....	16

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Senyawa <i>aurantiamide acetate</i> (A), <i>Sargahydroquinoic acid</i> (B), <i>sargaquinoic acid</i> (C), <i>tetraphlorethol</i> C (D), <i>Thunbergol B</i> (E) pada enzim PTP1B.....	6
2. Senyawa <i>8,8'-Bieckol</i> (A), <i>Phlorofucofuroeckol B</i> (B), <i>Phlorofucofuroeckol A</i> (C), <i>Dieckol</i> (D), <i>7-phloroeckol</i> (E) pada enzim 11 β - HSD1.....	7
3. Senyawa <i>7-phloroeckol</i> (A), <i>Eckol</i> (B), <i>Sargafuran</i> (C), <i>Liquiritigenin</i> (D), <i>Dioxinodehydroeckol</i> (E) pada enzim AMP-Kinase.....	7
4. Interaksi ligan alami (NDP) dengan enzim 11 β -HSD1 visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B).....	8
5. Interaksi ligan alami (Metformin) dengan enzim AMPK visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B).....	9
6. Interaksi ligan alami (COA) dengan enzim PTP1B visualisasi dua dimensi (A) visualisasi tiga dimensi (B).....	10
7. Hasil overlay ligan hasil redocking dengan ligan alami (A) NDP, (B) Metformin, (C) COA.....	11
8. Interaksi senyawa <i>7-phloroeckol</i> (A), <i>Dioxinodehydroeckol</i> (B), <i>Eckol</i> (C), <i>Liquiritigenin</i> (D), <i>Sargafuran</i> (E) dengan enzim AMPK.....	18
9. Interaksi senyawa <i>7-phloroeckol</i> (A), <i>8,8'-Bieckol</i> (B), <i>Phlorofucofuroeckol B</i> (C), <i>Phlorofucofuroeckol A</i> (D), <i>Dieckol</i> (E) dengan enzim PTP1.....	20
10. Interaksi senyawa <i>aurantiamide acetate</i> A (A), <i>Sargahydroquinoic acid</i> (B), <i>Thunbergol B</i> (C), <i>Thunbergol B</i> (D), <i>tetraphlorethol</i> C (E) dengan enzim 11 β - HSD1.....	21
11. Proses mendapatkan smiles.....	35
12. Pemilihan ID PDB protein target.....	35
13. Preparasi enzim dan ligan alam.....	35
14. Preparasi senyawa.....	35
15. Penentuan Gridbox.....	35
16. Proses Memperoleh Hasil RMSD.....	35
17. Visualisasi menggunakan Discovery Studio Visualizer.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja.....	30
2. Senyawa <i>Sargassum</i> sp.....	31
3. Dokumentasi Penelitian.....	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jumlah penderita diabetes pada tahun 2021, menurut International Diabetes Federation (IDF) penderita diabetes pada usia 20-79 tahun sebanyak 537 juta orang. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Penderita diabetes melitus terbanyak ditemukan di wilayah pasifik barat sebanyak 206 juta orang dan 90 juta orang di wilayah Asia Tenggara. Diperkirakan jumlah penderita diabetes melitus pada orang dewasa di Asia Tenggara akan meningkat mencapai 113 juta orang pada tahun 2030 dan 152 juta orang pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2022).

Di Indonesia menurut Data Rikes Kesehatan Dasar pada tahun 2022, diperkirakan populasi diabetes melitus dewasa yang berusia antara 20-79 tahun adalah sebanyak 19.465.100 orang. Sementara itu, total populasi dewasa berusia 20-79 tahun adalah 179.720.500, sehingga bila dihitung dari kedua angka ini maka diketahui prevalensi diabetes pada usia antara 20-79 tahun adalah 10,6%. Dari data tersebut dapat dikatakan bahwa pada kelompok usia 20-79 tahun ditemukan 1 dari 9 orang diantaranya menderita penyakit diabetes (Riskesdas, 2023).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah akibat rusaknya pankreas sebagai penghasil hormon insulin sehingga menimbulkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dapat menyebabkan berbagai keluhan dan masalah. Pada diabetes tipe I, pankreas tidak dapat memproduksi insulin sehingga seluruh hidupnya bergantung pada insulin dari luar dan biasanya terjadi pada usia < 40 tahun. Sementara itu, diabetes tipe II biasanya terjadi pada usia > 40 tahun dengan kondisi pankreas yang masih mampu memproduksi insulin. Diabetes tipe ini sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan yang mempengaruhi pola hidup penderita (Irwan, 2016).

Obat metformin dan sulfonilurea yang bekerja pada reseptor AMP-Kinase digunakan untuk penghambat dipeptidil peptidase-4, agonis reseptor gamma yang diaktifkan oleh peroksisom (PPARc), penghambat α -glukosidase, insulin, dan analog peptida mirip glukagon (GLP-1). Namun Obat-obat tersebut sering kali gagal mempertahankan kontrol glikemik dalam jangka panjang dan mengalami masalah seperti durasi yang pendek, risiko hipoglikemia dan kenaikan berat badan yang stabil, gagal jantung, patah tulang. Efek samping yang lebih jarang terjadi adalah mual, kelainan kulit seperti eritema multiforme, dermatitis eksfoliatif dan fotosensitifitas, kelainan fungsi hati, infark miokard, dan penyakit neoplastik (Momtaz et al., 2019). Obat golongan inhibitor PTP1B Trodusquemine adalah inhibitor molekul kecil yang utamanya berikatan secara reversibel. Secara struktural, trodusquemine berperan sebagai inhibitor non-kompetitif PTP1B. Dua molekul inhibitor dapat

berikatan dengan PTP1B secara kooperatif dan menyebabkan perubahan konformasi yang signifikan dalam protein, mekanisme yang telah divalidasi melalui simulasi dinamika molekuler dengan energi terendah. Namun obat ini memiliki aktivitasnya yang rendah dan bioavailabilitas yang buruk (Liu et al., 2022). 11 β -HSD1 adalah enzim yang bergantung pada nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) yang terutama diekspresikan di hati dan jaringan lemak dan bertanggung jawab untuk reduksi kortison menjadi bentuk aktif kortisol. Obat golongan inhibitor 11 β -HSD1 dalam konteks ini, karbenoksolon turunan asam glisirrhetic adalah penghambat 11 β -HSD1. Meskipun tidak selektif, obat ini menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan sensitivitas terhadap insulin hati dan menurunkan produksi glukosa, yang merupakan bukti jelas potensi manfaat metabolik dari penghambatan 11 β -HSD1 pada pengendalian diabetes melitus tipe 2, ketidakseimbangan elektrolit adalah efek samping serius dari karbenoksolon (Almeida, 2021).

Dalam penelitian ini menggunakan sampel rumput laut *Sargassum* sp. *Sargassum* sp. adalah salah satu genus dari kelompok rumput laut coklat yang merupakan genus terbesar dari famili sargassaceae (Wiraningtyas, 2020). Jenis *Sargassum* sp. yang umum dijumpai di perairan di Indonesia yaitu *S. duplicatum*, *S. histrix*, *S. echinocarpum*, *S. gracilimum*, *S. obtusifolium*, *S. binderi*, *S. polycystum*, *S. crassifolium*, *S. microphyllum*, *S. aquofillum*, *S. vulgare*, dan *S. polyceratium*. *Sargassum* sp. memiliki sebaran yang sangat luas di wilayah Indonesia mulai dari Sumatera, Jawa, Sulawesi, Bali dan Nusa Tenggara, Maluku, dan Papua. *Sargassum* sp. kaya kandungan seperti polifenol, seperti fucol, fucophlorethol, fucodiphloroethol G, ergosterol serta florotanin. Pengobatan penyakit ini umumnya menggunakan obat-obat sintesis yang memiliki efek samping. Polifenol merupakan salah satu senyawa aktif yang dapat menjadi solusi alternatif untuk menangani penyakit degeneratif seperti hiperglikemia dan hiperlipidemia. Polifenol merupakan senyawa fenolik (cincin aromatik dengan hidroksil) golongan L-fenilalanin. Beberapa contoh senyawa polifenol antara lain tannin, florotanin, flavonoid. Senyawa polifenol memiliki kemampuan sebagai antioksidan sehingga banyak dimanfaatkan untuk meningkatkan kondisi pengidap diabetes melitus. Berbagai penelitian membuktikan bahwa polifenol mampu menghambat kerja enzim penghidrolisis karbohidrat, α -amilase dan α -glukosidase. Perlambatan pemecahan karbohidrat ini dapat menjadi kunci mengontrol hiperglikemia postprandial (Pawestri, 2021).

Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian tingkat komputasi untuk memprediksi aktivitas anti-diabetes menggunakan metode *in silico* terhadap senyawa aktif dari *sargassum* sp. seperti rhamnose, fucose, galactose, fucoxanthin, phlorofucofuroeckol A, phloroglucinol dan phlorotannin (Zaidan, 2019).

Penelitian ini menggunakan doking yang merupakan suatu metode identifikasi energi terendah dari proses interaksi ligan atau yang biasa disebut dengan molekul kecil yang memiliki sisi sifat makromolekul protein yang strukturnya telah diketahui

(Siswandono, 2016). Docking molekul bertujuan untuk memprediksi kompleks ligan-reseptor melalui metode berbasis komputer. Proses docking melibatkan dua langkah utama yang meliputi pengambilan sampel ligan dan memanfaatkan fungsi penilaian. Algoritma pengambilan sampel membantu mengidentifikasi konformasi ligan yang paling disukai secara energetik dalam situs aktif protein, dengan mempertimbangkan pengikatannya. Docking molekuler banyak digunakan dalam identifikasi penemuan obat yang dapat membantu dalam mengidentifikasi kandidat obat potensial dengan memprediksi afinitas pengikatan molekul kecil ke protein atau reseptor yang diinginkan. Proses docking bisa digunakan untuk menyaring sejumlah besar molekul kecil dalam database, dengan tujuan mengidentifikasi molekul yang mampu terikat pada protein tertentu dengan kekuatan ikatan yang tinggi. (Agu et al., 2023).

Dalam penelitian ini dilakukan pengumpulan data senyawa yang terkandung dalam *Sargassum* sp melalui pencarian di beberapa artikel yang diakses dari PubMed yang kemudian dilakukan uji *in silico* untuk menghasilkan nilai energi ikatan. Energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana Interaksi molekul-molekul bioaktif dari *Sargassum* sp. terhadap AMP-kinase, 11 β -HSD1, dan PTP1B?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menentukan interaksi molekul-molekul bioaktif alga laut *Sargassum* sp. terhadap AMP-kinase, 11 β -HSD1, dan PTP1B menggunakan simulasi molecular docking

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Autodoc Vina*[®], *Chemdraw Pro* 12.0, *Chimera*[®] 1.16, dan *BIOVIA Discovery studio 2021*, laptop dengan spesifikasi Asus dengan sistem operasi Windows 10 dan spesifikasi prosesor Intel[®] Core i3. Dilengkapi dengan 4,00 GB RAM.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa yang terdapat pada *Sargassum* sp yang dapat dilihat pada tabel lampiran, kemudian diunduh dalam format file (.pdb) dari (<https://www.rcsb.org/>). Protein target yang dipilih, PTP1B (ID pdb: 4Y14), AMPK (ID pdb: 1ZON), dan 11 β -HSD1 (ID pdb: 1XU7).

2.2 Metoda Kerja

2.2.1 Penentuan dan Preparasi Senyawa Kandungan *Sargassum* sp.

Senyawa kandungan *Sargassum* sp. diperoleh dengan melakukan studi literatur dari sejumlah artikel ilmiah yang diperoleh dari google scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed[®] (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan Elsevier (<https://www.elsevier.com/en-xs>). Senyawa hasil penelusuran yang kemudian akan dianalisis secara molecular docking disimpan dalam format (.pdb.) setelah diperoleh struktur streokimianya dengan menggunakan Chem3D 15.0, struktur senyawa kandungan *Sargassum* sp. terlampir pada lampiran.

2.2.2 Penentuan Enzim

Struktur enzim yang menjadi target yang dipilih seperti PTP1B (ID pdb: 4Y14), AMPK (ID pdb: 1ZON), dan 11 β -HSD1 (ID pdb: 1XU7). Setelah diperoleh protein target melalui RCSB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics*) PDB (Protein Data Bank), kemudian disimpan dalam format (.pdb) (Butt et al., 2020; Rao dan Hariprasad. 2021).

2.2.3 Preparasi Ligan dan Enzim Target

Protein target yang telah dipilih, PTP1B (ID pdb: 4Y14), AMPK (ID pdb: 1ZON) dan 11 β -HSD1 (ID pdb: 1XU7), protein target dan ligan alami dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera[®] 1.16. Setelah dipreparasi, hasil disimpan dalam format file (.pdb). Untuk preparasi ligan uji, terlebih dahulu dicari struktur tiga dimensinya pada situs web Pubchem Compound kemudian dilakukan pemisahan protein reseptor dengan ligan alami, untuk memperoleh ligan alami yang diinginkan Sedangkan untuk senyawa *Sargassum* sp., struktur dua dimensinya dibuat terlebih dahulu menggunakan aplikasi *Chemdraw Pro* 12.0, kemudian diubah

ke bentuk tiga dimensi dengan aplikasi *Chemdraw 3D*. Selanjutnya, dilakukan dengan metode yang sama dengan preparasi ligan proses dilakukan dengan dengan perangkat lunak UCSF *Chimera*® 1.16 dan hasilnya disimpan dalam format file (.pdb.) (Morris and Lim-wilby, 2008).

2.2.4 Validasi dan Simulasi Molecular Docking

Proses validasi metode dilakukan dengan menggunakan UCSF *Chimera*® 1.16 terintegrasi dengan *Autodock Vina* antara ligan alami dan reseptor yang telah dipreparasi. Validasi dilakukan dengan tujuan menentukan gridbox atau batas-batas dalam proses docking molekuler, dan situs aktif reseptor akan ditutup untuk meningkatkan efisiensi docking. daerah penambatan yang merupakan bagian aktif dari reseptor. Metode validasi yang digunakan dinyatakan valid apabila diperoleh hasil nilai *root mean square deviation* (RMSD) sebesar $< 2\text{\AA}$. Hasil molecular docking yang diperoleh, yaitu nilai energi bebas ikatan (kcal/mol). Nilai energi bebas ikatan apabila semakin negatif menunjukkan bahwa senyawa aktif tersebut memiliki kekuatan interaksi antara ligan dengan protein reseptor yang tinggi (Rendi *et al.*, 2021).

2.2.4 Visualisasi Hasil Pengujian *in silico*

Hasil penambatan antara molekul dengan enzim PTP1B, AMP-Kinase, dan 11 β -HSD1 divisualisasi menggunakan software *Discovery Studio Visualizer*. Visualisasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer* juga dapat memperlihatkan hasil interaksi senyawa uji dan residu asam amino pada enzim yang juga memperlihatkan interaksi ikatan yang terbentuk pada masing-masing residu asam amino dan senyawa uji seperti ikatan van der Waals, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik. Hasil yang diperlihatkan dalam bentuk tiga dimensi maupun dua dimensi (Morris and Lim-wilby, 2008)