

Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) Sebagai Penghambat Dipeptidil Peptidase IV (DPP-4)

Molecular Binding of Secondary Metabolite Compounds of Dayak Onion (*Eleutherine bulbosa*) As Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) Inhibitors

Nur Ainah*, Mukti Priastomo, Angga Cipta Narsa

Laboratorium Penelitian dan pengembangan kefarmasian "farmaka tropis"

Kelompok bidang ilmu Farmakologi dan biomedik

Kelompok bidang ilmu farmasi

*Email : nur.nurainah13@gmail.com

Abstrak

Diabetes merupakan penyakit menakutkan yang mengancam kehidupan masyarakat, karena hampir setiap 10 detik di dunia, orang meninggal akibat komplikasi penyakit ini. Pendekatan pengobatan DM baru dalam sistem kreatinase yang menghambat dipeptidil peptidase IV (Dpp-4) telah dikembangkan, dan telah terbukti secara efektif meningkatkan sekresi insulin, menjaga integrasi β -pankreas, dan memperlambat pengosongan lambung. Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yaitu penghambatan pada enzim α -glukosidase pada salah satu senyawanya dan belum ditemukan dalam menghambat enzim Dpp-4. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa pada bawang dayak sebagai penghambat enzim Dpp-4. Metode yang digunakan adalah penambatan molekul atau secara *in silico* karena waktu penelitian yang singkat dan juga biaya yang digunakan lebih murah dibanding secara *in vitro* maupun *in vivo*. Perangkat lunak yang digunakan adalah *autodock* yang merupakan suatu perangkat yang dapat menambatkan molekul ligan pada makromolekul reseptor. Kemudian divisualisasikan menggunakan *discovery studio 2020* dan perangkat lain untuk menunjang penambatan seperti *chemdraw* dan *chimera 1.4*. *vidagliptin* sebagai antidiabetes yang memiliki aktivitas terhadap penghambatan Dpp-4 inhibitor digunakan sebagai standar. Grid diletakkan pada ligan alami dengan ukuran kotak $52\text{\AA} \times 28\text{\AA} \times 26\text{\AA}$ dan center $40.926\text{\AA} \times 50.522\text{\AA} \times 35.031\text{\AA}$ dengan spacing 0.375\AA . Berdasarkan docking yang telah dilakukan senyawa metabolit sekunder pada bawang Dayak memiliki nilai ikatan energi yang rendah, dengan nilai terendah $-8,46$ kkal/mol dan yang tertinggi $-5,54$ dengan perbedaan nilai konstanta inhibisi dan bentuk ikatan. *Eleuthoside C* memiliki ikatan energi yang paling rendah yaitu $-8,46$ dan memiliki interaksi yang paling mirip dengan ligan alami. Ikatan yang terjadi adalah jenis ikatan hidrogen pada residu Phe357, Arg125, Arg358, Tyr666, Tyr662, dan Glu205. Dengan ini maka Bawang dayak memiliki aktivitas Antidiabetes namun masih harus dilakukan docking lebih lanjut untuk melihat senyawa lain pada bawang dayak sebagai penghambat Dpp-4.

Kata kunci: Penambatan molekuler, Diabetes Milletus, Dpp-4, Bawang Dayak

Abstract

Diabetes is a frightening disease that threatens people's lives, because almost every 10 seconds in the world, people die from complications of this disease. A new DM treatment approach in the creatinase system that inhibits dipeptidyl peptidase IV (Dpp-4) has been developed, and has been shown to effectively increase insulin secretion, maintain pancreatic -integration, and slow gastric emptying. antidiabetic, namely inhibition of the -glucosidase enzyme in one of its compounds and has not been found to inhibit the Dpp-4 enzyme. This study aims to determine the potential of the compounds in Dayak onions as inhibitors of the Dpp-4 enzyme. The method used is molecular anchoring or in silico because the research time is short and the cost is cheaper than in vitro or in vivo. The software used is autodock which is a device that can attach ligand molecules to receptor macromolecules. Then visualized using discovery studio 2020 and other devices to support tethering such as chemdraw and chimera 1.4. vidagliptin as an antidiabetic which has activity against inhibiting Dpp-4 inhibitors was used as a standard. The grid is placed on natural ligands with a box size of $52\text{\AA} \times 28\text{\AA} \times 26\text{\AA}$ and a center of $40,926\text{\AA} \times 50,522\text{\AA} \times 35,031\text{\AA}$ with a spacing of 0.375\AA . Based on the docking that has been done, the secondary metabolite compounds in Dayak onions have a low bond energy value, with the lowest value being -8.46 kcal/mol and the highest -5.54 with different values of inhibition constant and bond form. Eleuthoside C has the lowest bond energy of -8.46 and has the most similar interaction with natural ligands. The bond that occurs is the type of hydrogen bonding at the residues of Phe357, Arg125, Arg358, Tyr666, Tyr662, and Glu205. With this, Dayak onions have antidiabetic activity but further docking still needs to be done to see other compounds in Dayak onions as Dpp-4 inhibitors.

Keywords: Molecular anchoring, Diabetes Milletus, Dpp-4, Dayak Onion

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v13i1.458>

1 Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif, yang menyebabkan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak (WHO, 2015). . Diabetes (DM) merupakan masalah kesehatan utama. Data penelitian global menunjukkan jumlah penderita diabetes pada tahun 2016 mencapai 420 juta. Jika tidak ada tindakan yang diambil, angka ini diharapkan meningkat menjadi 552 juta pada tahun 2030 . Diabetes tipe 2 (DMT2), dengan prevalensi tertinggi jenis, disebabkan oleh resistensi insulin dan sekresi insulin kompensasi yang tidak mencukupi Tanggapan

(ADA,2017) Sulfonilurea, biguanides, meglitinide, thiazolidinedione (TZD), -glucosidase inhibitor, Penghambat kotransporter glukosa natrium (SGLT2) dan penghambat dipeptidil peptidase IV (DPP IV) Agen hipoglikemik oral yang dominan (Chaudhury *et al.*, 2017). Penghambat DPP intravena lebih baik untuk orang tua dan jantung Dibandingkan dengan obat lain, penderita penyakit ini memiliki kejadian hipoglikemia yang lebih rendah. (Lahrita,, 2015). Penghambat DPP intravena termasuk sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin dan allogliptin. Sayangnya, dalam uji klinis, Gliptin telah menyebabkan reaksi merugikan yang umum seperti sakit kepala, nasofaringitis dan infeksi saluran pernapasan bagian atas [2]. Dari perkembangan inhibitor DPP IV Produk

alami dibutuhkan untuk mendapatkan obat yang lebih aman.

Istilah insilico sering digunakan untuk eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer atau biasa disebut dengan molecular docking. Pengujian komputer dapat digunakan untuk menemukan interaksi antara senyawa dan molekul target (salah satunya adalah reseptor). Interaksi antara senyawa dan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan farmakofor senyawa dapat ditentukan (Setiawan and Istyastono, 2015)

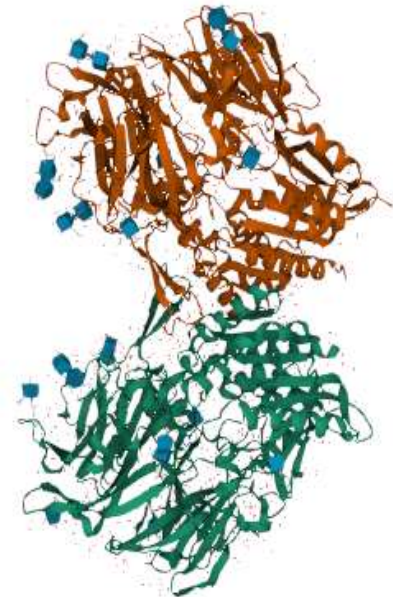
Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) (L) (Merr) merupakan tanaman khas Kalimantan, Indonesia. Dayak telah memanfaatkannya sebagai obat berbagai penyakit, antara lain kanker payudara, kanker usus besar, dan darah tinggi. Diabetes, mencegah stroke dan penyakit menurunkan kolesterol. Diketahui bahwa bawang dayak mengandung metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, glikosida dan saponin dengan aktivitas hipoglikemik yang sangat bermanfaat untuk pengobatan DM (Ahmad, 2016). Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) merupakan tanaman khas Kalimantan. Daun hijau tanaman ini memiliki bunga berwarna putih dan umbi merah mirip dengan umbi bawang merah. Secara tradisional, air rebusan atau sari umbi dayak memiliki khasiat ganda, antara lain sebagai pengobatan kanker payudara, tekanan darah tinggi (hipertensi), kencing manis (kencing manis), kolesterol dan maag (Galingging, 2009). Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi dari bawang dayak sebagai penghambat DPP IV.

2 Metode Penelitian

2.1 Preparasi ligan asli dan makro molekul

Pengunduhan struktur DPP IV inhibitor (Kode PDB: 1X70) di www.Rscb.org/pdb dalam bentuk pdb. Selanjutnya ligan dan makromolekul dipisahkan di Autodock Tools. Molekul air dihilangkan dari setiap reseptor protein, menghasilkan hanya reseptor protein, yang kemudian dapat berinteraksi dengan ligan dan kemudian memprotonasinya sehingga atom-atom tersebut bermuatan dan dapat berinteraksi. Kemudian, gunakan

program Alat AutoDock untuk mengubah ligan asli dan reseptor protein ke dalam format PDBQT (.pdbqt). Pada gambar 1 menunjukkan 1X70 pada situs RSCB



Gambar 1. Visualisasi 1X70 pada RSCB

2.2 Verifikasi ligan asli

Ligan asli yang telah disiapkan untuk menentukan validitas dilakukan docking kembali parameter yang akan digunakan untuk merapat senyawa uji. Tempatkan bingkai pada ligan asli, ukuran kotak adalah $52\text{\AA} \times 28\text{\AA} \times 26\text{\AA}$, bagian tengah adalah $40.926\text{\AA} \times 50.522\text{\AA} \times 35.031\text{\AA}$, dan jarak tanam adalah $0,375\text{\AA}$. Docking diselesaikan menggunakan Algoritma Genetika Lamarck (LGA), dan 100 runs dilakukan.

2.3 Persiapan senyawa uji

Struktur senyawa metabolit sekunder bawang dayak dibuat sebagai ligan uji. Untuk membangun struktur 2D untuk setiap senyawa, gunakan program Chem Draw. Kemudian, gunakan program Chem3D Pro 15 untuk mengubahnya menjadi struktur 3D, dan gunakan medan gaya MMFF94 untuk meminimalkannya, dan simpan dalam format PDB (.pdb).

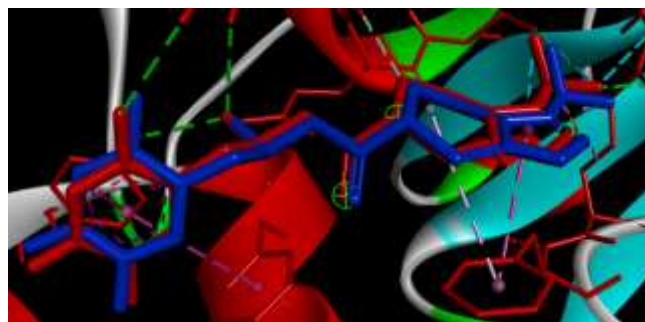
2.4 Simulasi pengikatan molekul

Docking molekuler dilakukan menggunakan program alat AutoDock. Digunakan program AutoDock Tools 1.5.6 untuk membuka file ligan dan reseptor, dan kemudian susun kotak kisi grid box sesuai dengan verifikasi ligan asli. Kemudian simpan dalam format .gpf. Parameter docking dapat diatur dengan memilih algoritma genetika dan disimpan dalam format .dpf. Kemudian gunakan *command prompt* untuk membuka Autogrid 4, dan beberapa file yang akan digunakan saat docking akan muncul. Docking Autodock4 pada *command prompt* untuk menghasilkan file format .dlg.

3 Hasil dan Pembahasan

Pada uji ini, dilakukan pengujian untuk mengetahui potesi senyawa metabolit sekunder sebagai penghambat DPP IV dalam interaksi ligan asli dan metabolit sekunder dari bawang dayak pada makromolekul DPP IV inhibitors (Kode PDB : 1X70)

Hasil *docking* dari ligan asli memiliki nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yaitu 0.480 Å (<2), yang berarti hasil *docking* adalah valid dengan nilai ikatan energi (ΔG) yaitu -8.77 kcal/mol dan cluster 59% untuk total 100 kali *running*. Pada Gambar 2, menunjukkan posisi antara ligan asli dan hasil *docking* tidak memiliki posisi yang signifikan berbeda

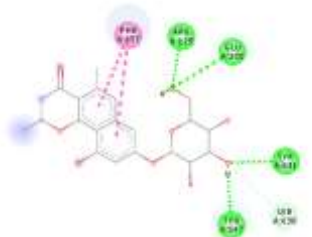
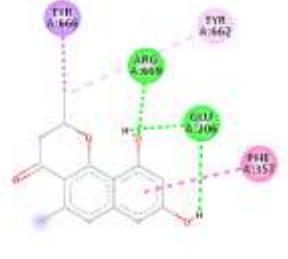
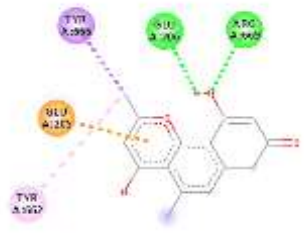

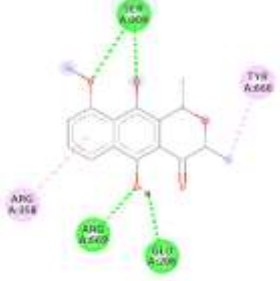
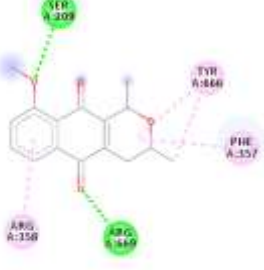


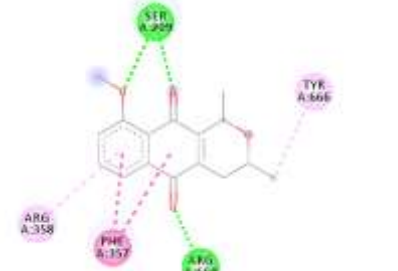

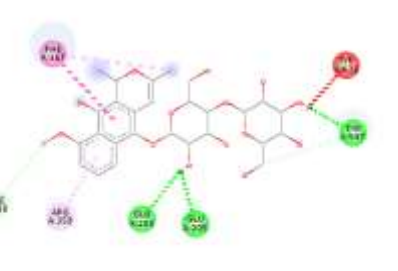
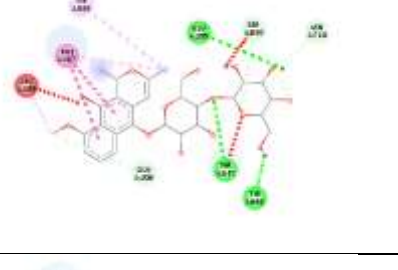
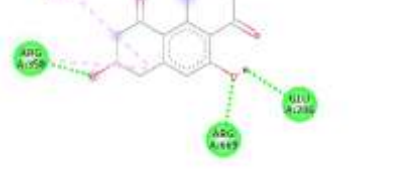
Gambar 1. Visualisasi perbedaan posisi antara ligan asli (merah) dan hasil *docking* (biru).

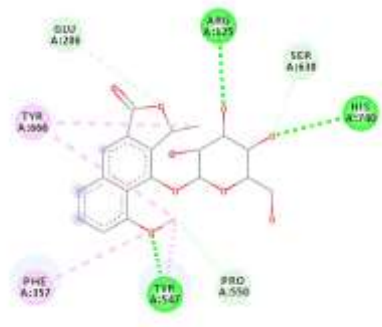
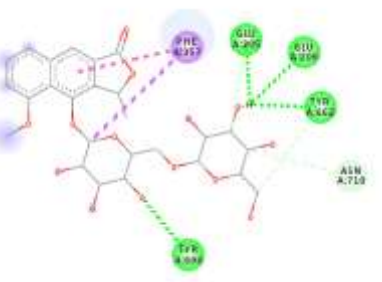
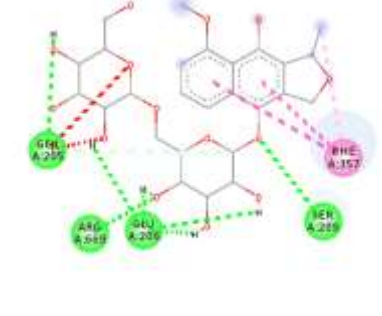
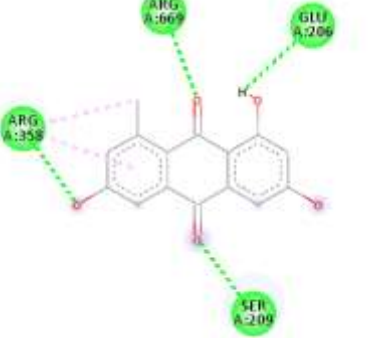
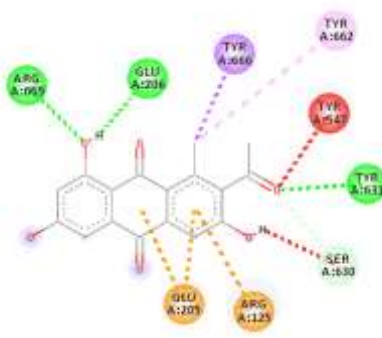
Pada tabel 1 menunjukan interaksi ikatan pada reseptor, ligan alami dan senyawa pada Bawang dayak. Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa prediksi dari senyawa metabolit sekunder bawang dayak bisa dikatakan memiliki potensi aktivitas sebagai penghambat DPP-IV. ΔG senyawa uji memiliki nilai yang mirip atau dekat dengan ligan asli yaitu pada senyawa 10 ia juga memiliki interaksi ikatan hidrogen yang mirip dengan ligan asli dan vidagliptin. pada senyawa 7 memiliki nilai ΔG (-8,46 kcal/mol) dan miliki nilai konstanta inhibisi sebesar 0,626 μm . Tetapi, akan lebih baik jika dilakukan uji lebih banyak pada senyawa metabolit sekunder bawang dayak agar didapatkan hasil yang lebih baik dan bisa memastikan bahwa bawang dayak memiliki aktivitas dalam menghambat DPP-IV.

Tabel 1. Visualisasi interaksi hasil *docking* antara senyawa metabolit sekunder cempedak dengan makromolekul DPP-IV

No.	Nama Senyawa	Gambar Interaksi
1.	Vidagliptin	

2.	<p>(2S) dihydroeleutherinol-8-O-β-D-glucopyranoside</p> 
3.	<p>Dihydroeleutherinol</p> 
4.	<p>Eleutherinol</p> 
5.	<p>Eleutherinoside A</p> 
6.	<p>hongconin</p> 
7.	<p>Eleutherin</p> 

8.	Isoeleutheri	
9.	Eleuthoside C	
10.	Eleutherinoside C	
11.	Eleutherinoside B	
12.	(R)-7-acetyl-3,6-dihydroxy-8-methyltetralone	

13.	Eleuthoside A	
14.	Eleuthoside B	
15.	Eleutherinoside D	
16.	3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone	
17.	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl-antraquinone	

Tabel 2. Hasil *docking* ligan asli dan senyawa metabolit sekunder bawang dayak

No	Ligan	Energi bebas ikatan ΔG (kkal/mol)	Konstanta inhibisi, Ki (μm)	interaksi dengan binding site pada DPP-IV							
				Phe 357	Arg 125	Arg 358	Tyr 666	Tyr 662	Glu 206	Glu 205	Val 207
1	Ligan alami	-8,77	0,372	00	00	00	00	00	00	00	00
2	Vidagliptin	-9,23	171,95	00	00	-	00	00	00	00	-
3	(2S) dihydroeleutherinol-8-O- β -D-glucopyranoside	-8	1,36	00	00	-	-	-	-	00	-
4	Dihydroeleutherinol	-6,47	18,1	00	-	-	00	00	00	-	-
5	Eleutherinol	-5,74	62,5	-	-	-	00	00	00	00	-
6	Eleutherinoside A	-6,25	26,19	00	-	-	-	00	-	-	-
7	hongconin	-6,53	16,43	-	-	00	00	-	00	-	-
8	Eleutherin	-5,71	65,11	00	-	00	00	-	-	-	-
9	Isoeleutheri	-5,92	46,11	00	-	00	00	-	-	-	-
10	Eleuthoside C	-8,46	0,626	00	00	00	00	00	-	00	-
11	Eleutherinoside C	-5,97	42,17	00	-	00	-	-	00	00	-
12	Eleutherinoside B	-5,88	48,76	00	-	-	00	-	00	00	-
13	(R)-7-acetyl-3,6-dihydroxy-8-methyltetralone	-5,81	55,25	00	-	00	-	-	00	-	-
14	Eleuthoside A	-6,58	14,91	00	00	-	00	-	00	-	-
15	Eleuthoside B	-7,01	7,22	00	-	-	00	00	00	00	-
16	Eleutherinoside D	-7,66	2,45	00	-	-	-	-	00	00	-
17	3,6,8-trihydroxy-1-methylantraquinone	-5,54	87,08	-	-	00	-	-	00	-	-
18	2-acetyl-3,6,8-trihydroxy-1-methyl-antraquinone	-6,13	31,99	-	00	-	00	00	-	00	-

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang didapat dari 16 senyawa yang dilakukan docking dengan Berdasarkan nilai Binding Energy (Kkal/mol), nilai konstanta inhibisi (Ki) dan juga kemiripan pada interaksi binding site pada DPP-IV inhibitor adalah senyawa 7 yaitu eleuthoside C.

5 Daftar Pustaka

- [1] Ahmad, I., Arifuddin, M. and Rijai, L. (2016) 'The Effect of Extraction Methods of Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia L. MERR) Against TLC Profiles and Sunscreen Activities', *Article in International Journal of PharmTech Research*, 9(9), pp. 428-436. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/309792464>.
- [2] Chaudhury, A. *et al.* (2017) 'Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management', *Frontiers in Endocrinology*, 8(January). doi: 10.3389/fendo.2017.00006.
- [3] Galingging, R. . (2009) 'Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia) sebagai tanaman obat multifungsi', *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*, 15(3), pp. 2-4.
- [4] Lahrita, L., Kato, E. and Kawabata, J. (2015) 'Uncovering potential of Indonesian medicinal plants on glucose uptake enhancement and lipid suppression in 3T3-L1 adipocytes', *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier, 168, pp. 229-236. doi: 10.1016/j.jep.2015.03.082.
- [5] Setiawan, F. F. and Istyastono, E. P. (2015) 'Uji in Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa', *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 12(2), pp. 77-80.