

## Uji Aktivitas Penghambatan *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) Senyawa dari Lima Tanaman Indonesia secara *In-silico*

Andri Prasetyo<sup>1\*</sup>, Shirly Kumala<sup>1</sup>, Esti Mumpuni<sup>1</sup>, Raymond R. Tjandrawinata<sup>2</sup>, Lilik Sulastr<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup>Universitas Katolik Atma Jaya, Tangerang, Indonesia

<sup>3</sup>Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, Bogor Indonesia

Article info	Abstrak
<p><b>History</b> Submission: 20-09-2022 Review: 19-01-2023 Accepted: 14-02-2023</p> <p><b>*Email:</b> <a href="mailto:andriprasetyo@univpancasila.ac.id">andriprasetyo@univpancasila.ac.id</a></p> <p><b>DOI:</b> 10.33096/jffi.v10i1.884</p> <p><b>Kata Kunci:</b> <i>docking</i>; <i>penghambat DPP-4</i>; <i>Tinospora crispa</i>; <i>Rheum palmatum</i></p>	<p>Teknik komputasi <i>virtual screening</i> dapat digunakan untuk memprediksi dan menjelaskan aktivitas senyawa apa yang berperan dalam penghambatan DPP-4. Lima tanaman Indonesia seperti <i>Caesalpinia sappan</i>, <i>Muntingia calabura</i>, <i>Rheum palmatum</i>, <i>Ficus religiosa</i> dan <i>Tinospora crispa</i> telah terbukti memiliki aktivitas penghambat <i>dipeptidyl-peptidase-4</i> (DPP-4) secara <i>in-vitro</i> akan tetapi belum ada penjelasan senyawa apa yang berperan terhadap aktivitas tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi dan menjelaskan senyawa-senyawa dari lima tanaman yang memiliki aktivitas penghambatan DPP-4 secara <i>In-silico</i>. Metode <i>docking</i> menggunakan perangkat lunak <i>Molegro Virtual Docker</i> dengan 16 protokol kombinasi pencarian <i>algoritma</i> dan fungsi nilai. Sebelum <i>Docking</i> dilakukan validasi metode dengan cara <i>redocking native ligand</i> protein penghambat DPP-4 dengan kode PDB 3G0B, kemudian dilanjutkan <i>docking</i> secara bersamaan 151 senyawa dari lima tanaman Indonesia dan satu ligan standar alogliptin dengan reseptor <i>dipeptidyl peptidase-4</i> (kode PDB: 3G0B) dengan metode <i>docking</i> yang valid. Hasil validasi metode menunjukkan 16 protokol kombinasi memberikan nilai RMSD &lt; 1 Å. Hasil <i>docking</i> berdasarkan <i>rerank score</i> paling rendah dan kemiripan interaksi residu asam amino dibandingkan ligan standar Alogliptin menunjukkan tiga senyawa 6'-O-Lactoyl Borapetoside B (<i>rerank score</i> -99.78 kcal/mol) dan Borapetoside A (<i>rerank score</i> -98.76 kcal/mol) dari tanaman <i>Tinospora crispa</i> dan Rhaponticin (<i>rerank score</i> -99.37) dari tanaman <i>Rheum Palmatum</i> sedangkan ligan standar Alogliptin memiliki <i>rerank score</i> -93.14 kcal/mol dengan interaksi residu asam amino Glu206, Glu206, Tyr547, Tyr632. Metode <i>docking</i> dengan <i>mvd</i> terbukti valid dan Physcion 8-gentiobioside, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, 61-O-Lactoyl borapetoside B, Rhaponticin dan Tinocrispol A diprediksi memiliki aktivitas penghambatan DPP-4.</p>
<p><b>Keywords:</b> <i>docking</i>; <i>DPP-4 inhibitors</i>; <i>Tinospora crispa</i>; <i>Rheum palmatum</i></p>	<p><b>Abstract</b> <i>Computational virtual screening techniques can be used to predict and explain the activity of what compounds play a role in DPP-4 inhibition. Five Indonesian plants, such as Caesalpinia sappan, Muntingia calabura, Rheum palmatum, Ficus religiosa, and Tinospora crispa have been shown to have inhibitory activity of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in vitro, but there is no explanation as to what compounds play a role in this activity. This study aims to predict and explain compounds from five plants that have DPP-4 inhibitory activity in-silico. The docking method uses the Molegro virtual docker software with 16 protocols, a combination of search algorithms, and score functions. Before docking, validation of the method was carried out by redocking the native ligand inhibiting protein DPP-4 with PDB code 3G0B, then continued docking simultaneously 151 compounds from five Indonesian plants and 1 standard Alogliptin ligand with the dipeptidyl peptidase-4 receptor (PDB code: 3G0B) with a docking method that valid. The results of the method validation showed that 16 combination protocols gave RMSD values &lt; 1 Å. Docking results</i></p>



based on the lowest rerank score and the similarity of amino acid residue interactions compared to the standard Alogliptin ligand showed three compounds 6'-O-Lactoyl Borapetoside B (rerank score -99.78 kcal/mol) and Borapoteside A (rerank score -98.76 kcal/mol) from *Tinospora crispera* and Rhaponticin (rerank score -99.37) from *Rheum Palmatum*, while the standard ligand alogliptin had a rerank score of -93.14 kcal/mol with the interaction of amino acid residues Glu206, Glu206, Tyr547, Tyr632. The docking method with MVD proved to be valid and compounds Physcion 8-gentiobioside, Luteolin 4'-metil eter 7-glucoside, 61-O-Lactoyl borapetoside B, Rhaponticin dan Tinocrispol A were predicted to have DPP-4 inhibitory activity.

## I. Pendahuluan

Diabetes mellitus adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021). Saat ini diabetes menjadi masalah kesehatan utama di dunia dari sisi jumlah penderita dan tingkat kematian (International Diabetes Federation, 2019).

Obat antidiabetes oral penghambat DPP-4 memiliki profil keamanan yang baik seperti resiko terjadinya hipoglikemia yang rendah dan juga cukup efektif dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien gangguan ginjal yang kronis (Marín-Peñalver *et al.*, 2016), tetapi memiliki harga yang cukup mahal dan saat ini belum ada obat penghambat DPP-4 yang berasal dari alam.

Penelitian ekstrak tanaman yang berkhasiat sebagai penghambat DPP-4 telah dilakukan tetapi penelitian tersebut tidak dapat menjelaskan senyawa apa yang berperan dalam aktivitas tersebut. Penelitian uji *in-vitro* yang dilakukan tahun 2020 (Setyaningsih, Saputri and Mun'im, 2019) terhadap ekstrak tanaman asli Indonesia menunjukkan 3 tanaman yang memiliki aktivitas penghambatan DPP-4 tertinggi yaitu *Caesalpinia sappan*, *Muntingia calabura* dan *Rheum palmatum* dengan konsentrasi akhir 100µg/mL memberikan presentase penghambatan enzim DPP-4 sebesar 84.25; 74.12 dan 72,67. Penelitian lain yang dilakukan tahun 2016 (Riyanti, Suganda and Sukandar, 2016) terhadap ekstrak tanaman obat asli Indonesia menunjukkan 2 tanaman yang memiliki aktivitas penghambat DPP-4 tertinggi yaitu *Ficus religiosa* dan *Tinospora crispera* dengan konsentrasi akhir 2.5 µg/mL memberikan persentase penghambatan enzim DPP-4 sebesar 68.98 dan 65.86.

Teknik komputasi *virtual screening* salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk memprediksi senyawa yang berperan dalam aktivitas penghambatan enzim DPP-4 secara efektif dan efisien (Lavecchia and Giovanni, 2013). *Molegro virtual docker* (MVD) adalah program simulasi *docking* protein-ligan yang memungkinkan untuk melakukan simulasi *docking* dalam paket komputasi yang terintegrasi penuh (Bitencourt-Ferreira and de Azevedo, 2019). Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan (Prasetyo *et al.*,

2022) menunjukkan validasi internal (*redocking*) metode *docking* menggunakan *molegro virtual docker* memberikan nilai RMSD 0,43Å.

Tujuan penelitian ini adalah melakukan simulasi *docking* antara senyawa dari lima tanaman Indonesia yaitu *Caesalpinia sappan*, *Muntingia calabura*, *Rheum palmatum*, *Ficus religiosa* dan *Tinospora crispera* dengan protein penghambat enzim DPP-4 dengan reseptor kode 3G0B menggunakan *Molegro virtual docker* untuk memprediksi/menjelaskan senyawa-senyawa dari lima tanaman Indonesia yang diduga memiliki aktivitas penghambat DPP-4.

## II. Metode Penelitian

### II.1 Bahan

Ligan uji yang digunakan adalah senyawa-senyawa dalam tanaman *Tinospora crispera* (Lam *et al.*, 2012; Ahmad, Jantan and Bukhari, 2016), *Caesalpinia sappan* (Cuong *et al.*, 2012; Nirmal *et al.*, 2015), *Ficus religiosa* (Panchawat, 2012; Singh *et al.*, 2016), *Rheum palmatum* (Zheng *et al.*, 2013) dan *Muntingia calabura* (Mahmood *et al.*, 2014), ligan pembandingan alogliptin, reseptor *dipeptidyl peptidase -4 inhibitor* (Kode PDB: 3G0B) seperti yang terlihat pada Tabel 1.

### II.2 Alat

Komputer, Intel® Core™ i5-9400F CPU@2.90GHz 2.90GHz, RAM 16.0 Gb, NVIDIA GeForce GTX 1660. Microsoft Windows 10 Pro 64-bit, Molegro Virtual Docker (MVD) 6.0, ChemBioDraw Professional 16.0, ChemBio3D Professional (PerkinElmer Inc. Cambridge, MA, USA), Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

### II.3 Metode Kerja

#### II.3.1 Validasi internal (*Redocking*)

Dilakukan validasi internal dengan melakukan *redocking* ligan *native* pada struktur kristal enzim DPP-4 (kode PDB 3G0B) menggunakan software MVD. *Molegro Virtual Docking* diatur *default* dimana atom hidrogen yang hilang yang sesuai ditambahkan, dan ikatan yang hilang ditetapkan, muatan parsial ditambahkan jika perlu dan torsi fleksibel pada ligan terdeteksi. Identifikasi lima rongga/ *cavities* sebagai situs pengikatan potensial. Namun, hanya satu rongga

yang digunakan untuk studi *ligan-docking*. Pengulangan lima pose dengan tiga kali ulangan menggunakan enam belas kombinasi dari empat algoritma pencarian dan empat fungsi penilaian.

### II.3.2 Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa/Ligan Uji

Preparasi struktur 3D dilakukan pada 151 senyawa uji yang sudah dilaporkan peneliti sebelumnya dari tanaman batang *Tinospora crispa* (Ahmad, Jantan and Bukhari, 2016), kayu *Caesalpinia sappan* (Ks and HI, 2021), daun *Ficus religiosa* (Singh *et al.*, 2016), daun *Rheum palmatum* (Zheng *et al.*, 2013) dan daun *Mutingia calabura* (Mahmood *et al.*, 2014) serta senyawa pembeding. Senyawa tersebut diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, kemudian dicopy program Chem3D 16.0. Struktur yang diperoleh belum stabil, sehingga perlu dilakukan meminimalkan energi dengan cara klik MMF94 sehingga didapatkan bentuk yang paling stabil. Kemudian file tersebut disimpan dalam MDLMolFile(\*.mol).

### II.3.3 Docking Molecular

Sebanyak 151 senyawa uji dan alogliptin *didocking* secara bersamaan dalam struktur kristal enzim DPP-IV (Kode PDB 3G0B). Daerah situs pengikatan ligan kristalografi terikat dengan ukuran sumbu X: 42,21Å, Y: 34,47Å, dan Z: 14,97Å (Prasetyo *et al.*, 2022). *Docking molecular* menggunakan pengaturan default dari MVD yaitu pencarian algoritma *MolDock SE* dan fungsi scoring *Moldock Score (Grilde)*, untuk masing-masing dari 5 poses independen, jumlah maksimum 1500 iterasi dijalankan pada satu populasi yang terdiri dari 50 individu. Docking lima pose dengan tiga ulangan menjalankan kombinasi terbaik dari algoritma pencarian *MolDock SE* dan fungsi penilaian *Moldock score grilde*.

**Tabel 1.** Daftar senyawa uji dan senyawa pembeding

No	Tanaman	Senyawa uji
1	<i>Tinospora crispa</i>	(-) – Litcubinine, 2-O-lactoylborapetoside B, 6'-O-Lactoyl borapetoside B, Adenin, Adenosine, Apigenin, Borapetol A, Borapetol B, Borapetoside A, Borapetoside B, Borapetoside C, Borapetoside D, Borapetoside E, Columbamine, Columbin, Cycloecalenol, Cycloecalenone, Dihydrodiscretamin, Diosmetin, Genkwanin, Higenamine, Jatrorrhizine, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, Lysicamine, Makisterone C, N-acetylanonaine, N-acetylornuciferine, N-cis-feruloyltyramin, N-demethyl-N-formyldehydronornuciferine, N-formylanonaine, N-trans-caffeoyltyramine, N-trans-feruloyltyramine, Palmatine, Paprazine, Rumphioside A, Rumphioside B, Rumphioside C, Rumphioside F, Rumphioside I, Salsolinol, Secoisolariciresinol, Syringaresinol, Syringin, Tinocrispol A, Uridine
2	<i>Caesalpinia sappan</i>	(+)-lyoniresinol, 2,4,5-Trihydroxybenzaldehyde, 3'-Deoxy-4-O-methylepisappanol, 3-Deoxysappanchalcone, 3'-Deoxysappanol, 3-Deoxysappanone B, 3'-O-Methylbrazilin, 10,11-Dihydroxydracaenone C, Brazilein, Brazilin, Caesalpin J, Caesalpiniaphenol A, Caesalpiniaphenol B, Caesalpiniaphenol C, Caesalpiniaphenol D, Episappanol, Euxanthone, Protosappanin A, Protosappanin B, Sappanchalcone, Sappanol, Sappanone A, Sappanone B
3	<i>Ficus religiosa</i>	Alanine, Arginine, Aspartic acid, Bergapten, Beta amyirin, Campesterol, Glycine, Isofucosterol, Isoleucine, Lanosterol, Leucine, Lupeol, Methionine, Myricetin, Proline, Serine, Serotonin
4	<i>Rheum palmatum</i>	1,6-Bis-O-galloyl-beta-D-glucose, 1-Hydroxy-2(1H)-quinolinone, 5-Hydroxytryptamine, 5-Methoxytryptamine, Alizarin, Aloe-emodin, Catechin, Chrysazin, Chrysophanein, Chrysophanol, Emodin, Gallic acid, Physcion 8-gentiobioside, Physcion 8-glucoside, Physcion, Piceid, Rhaponticin, Rhein, Rheumone A, Tryptamine
6	<i>Mutingia calabura</i>	(2r,3r) - (-)-3,5-Dihydroxy-6,7-dimethoxyflavanone, (2R,3R)-7-Methoxy-3,5,8-trihydroxyflavanone, (2s) - (-)-5'-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavanone, (2S)-5'-Hydroxy-7,8,3',4'-tetramethoxyflavan, (2S)-7,8,3',4',5'-Pentamethoxyflavan, (2S)-7-Hydroxyflavanone, 2,3-Dihydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxydihydrochalcone, 2',4'-dihydroxy-3'-methoxychalcone, 2',4'-Dihydroxychalcone, 2',4'-Dihydroxydihydrochalcone, 2alpha,3beta-dihydroxy-olean-12-en-28-oic acid, 3,4,5-Trihydroxybenzoic acid, 3,5-Dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone, 3,5-Dihydroxy-7-methoxyflavone, 3,7-Dimethoxy-5-hydroxyflavone, 4,2',4'-Trihydroxy-3-methoxydihydrochalcone, 4'-hydroxy-7-methoxyflavanone, 5,4'-

	dihydroxy-3,7-dimethoxyflavone, 5,7-dihydroxy-3,8-dimethoxyflavone, 5-Hydroxy-7-methoxyflavone, 7-Hydroxy-8-methoxyflavanone, 7-Hydroxyflavanone, 7-Hydroxyflavone, 7-Hydroxyisoflavone, 7-Methoxyflavone, Alpha-Tocopherolquinone, Alpha-Tocospiro A, Beta-Amyrenone, Cabreuvin, Chrysin, Ermanin, Galangin, Gnaphaliin, Isoliquiritigenin, Isovanillic acid, Lupenone, Methyl gallate, Pinobanksin, Pinocebrin, Pinostrobin, p-nitrophenol
7 Ligan pembanding	Alogliptin

### III. Hasil dan Pembahasan

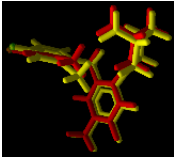
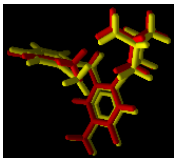
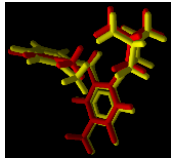
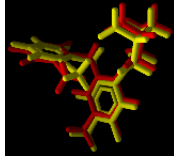
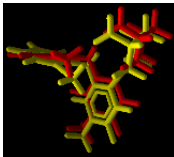

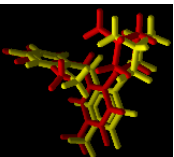
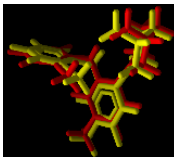
Validasi internal pada penelitian ini menggunakan struktur kristal inhibitor *DPP-4* dengan kode PDB 3G0B yang terikat pada native ligand (Zhang *et al.*, 2011), Protein 3G0B dipilih karena memiliki nilai resolusi dibawah 2.25 Å, belum terjadi mutasi dan memiliki *native ligand* yang mengandung obat penghambat *DPP-4* yang sudah beredar dipasaran yaitu alogliptin. Validasi internal metode *docking* dilakukan dengan melakukan *redocking native ligand* dengan penghambat *DPP-4* menggunakan 16 protokol kombinasi dari empat algoritma pencarian dan empat fungsi *scoring*. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) adalah ukuran kuantitatif yang paling umum digunakan dari kesamaan antara dua koordinat atom yang ditambahkan (Kufareva and Abagyan, 2012). Kriteria penerimaan untuk mengevaluasi keberhasilan *redocking* adalah nilai *root mean-square deviasi* (RMSD) antara posisi kristalografi untuk ligan dan pose yang dihasilkan oleh *MVD* kurang dari 2,0 Å (Kufareva and Abagyan, 2012).


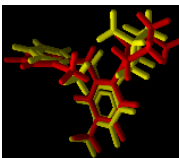
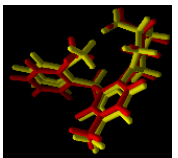
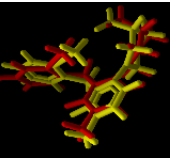
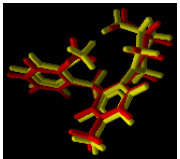
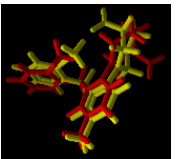
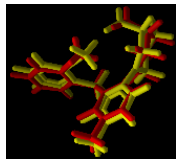
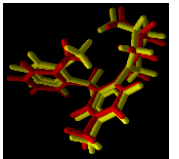
Nilai RMSD dari *redocking native ligand* dengan protein kode PDB 3G0B menunjukkan nilai RMSD < 2 Å pada semua protokol kombinasi *docking* seperti terlihat ditabel 2 bahwa enam belas protokol kombinasi *docking* dapat secara akurat

memposisikan inhibitor *DPP-4* pada situs pengikatan.

Dari hasil validasi internal tersebut menunjukkan *Software Molegro Virtual Docker* dapat memposisikan secara akurat inhibitor *DPP-4* pada situs pengikatan di 16 protokol kombinasi *docking*. Hasil dari *redocking* dengan *MVD* menunjukkan orientasi optimal inhibitor yang ditempatkan kembali pada binding site pada cavities 1 (volume 6722.56), pada center X : 42.21Å, Y : 34.47Å dan 14.97Å, radius 10Å. pada penelitian selanjutnya yaitu proses *docking molecular* menggunakan pengaturan *default* dari *MVD* yaitu pencarian algoritma *MolDock SE* dan fungsi *scoring* *Moldock Score* (Grinde). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan akurasi *docking* dari MolDock pada penambatan ligan fleksibel terhadap 77 target protein. MolDock mampu mengidentifikasi *binding mode* secara akurat dari 87% kompleks. Sebagai perbandingan, akurasi Glide dan Surflex masing-masing adalah 82% dan 75% (Thomsen and Christensen, 2006).

**Tabel 2.** Nilai RMSD protein kode 3G0B pada 16 protokol kombinasi *docking*

3G0B	Moldock Optime	Moldock SE	Itereted Simplex	CUDA
Moldock Score	RMSD 0.426198 	RMSD 0.427122 	RMSD 0.419647 	RMSD 0.481346 
Moldock Score (Grinde)	RMSD 0.681261 	RMSD 0.837322 	RMSD 0.839168 	RMSD 0.524575 

Plant Score	RMSD 0.485012	RMSD 1.47719	RMSD 0.440174	RMSD 0.587267
				
Plant Score (Gride)	RMSD 0.385091	RMSD 1.49972	RMSD 0.382469	RMSD 0.512077
				

Hasil analisa penambatan molekular dari 151 senyawa uji yang berasal dari 5 tanaman seperti terlihat pada Tabel 3, menunjukkan 14 senyawa yaitu Physcion 8-gentiobioside, 1,6-Bis-O-galloyl-beta-D-glucose, Rumphioside B, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, 6'-O-Lactoyl borapetoside B, Rhaponticin, Rumphioside A, Borapetoside D, Borapetoside A, Rumphioside C, Caesalpiniafenol D, Syringaresinol, Tinocrispol A dan 2-O-lactoylborapetoside B memiliki nilai *Rerank score* yang lebih rendah di dibandingkan dengan senyawa standar Alogliptin. Alogliptin dipilih sebagai ligan standar adalah pada protein dengan kode 3G0B terikat *native ligan* alogliptin (Nabeno *et al.*, 2013)

dan juga alogliptin adalah salah satu obat penghambat enzim DPP-4 yang sudah beredar di Indonesia. *Rerank Score (RS)* menggambarkan ikatan ligan dengan reseptornya. Nilai RS adalah nilai yang mencerminkan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptornya, dengan demikian dapat diprediksi aktivitasnya. Semakin rendah *rerank score* semakin stabil ikatan antara ligan dengan reseptor, maka aktivitas senyawa dengan nilai RS yang paling rendah diprediksi semakin tinggi aktivitasnya. Atas dasar tersebut, diprediksi 14 senyawa tersebut memiliki aktivitas yang baik.

Tabel 3. *Rerank Score* penambatan ligan dengan reseptor penghambat DPP-4

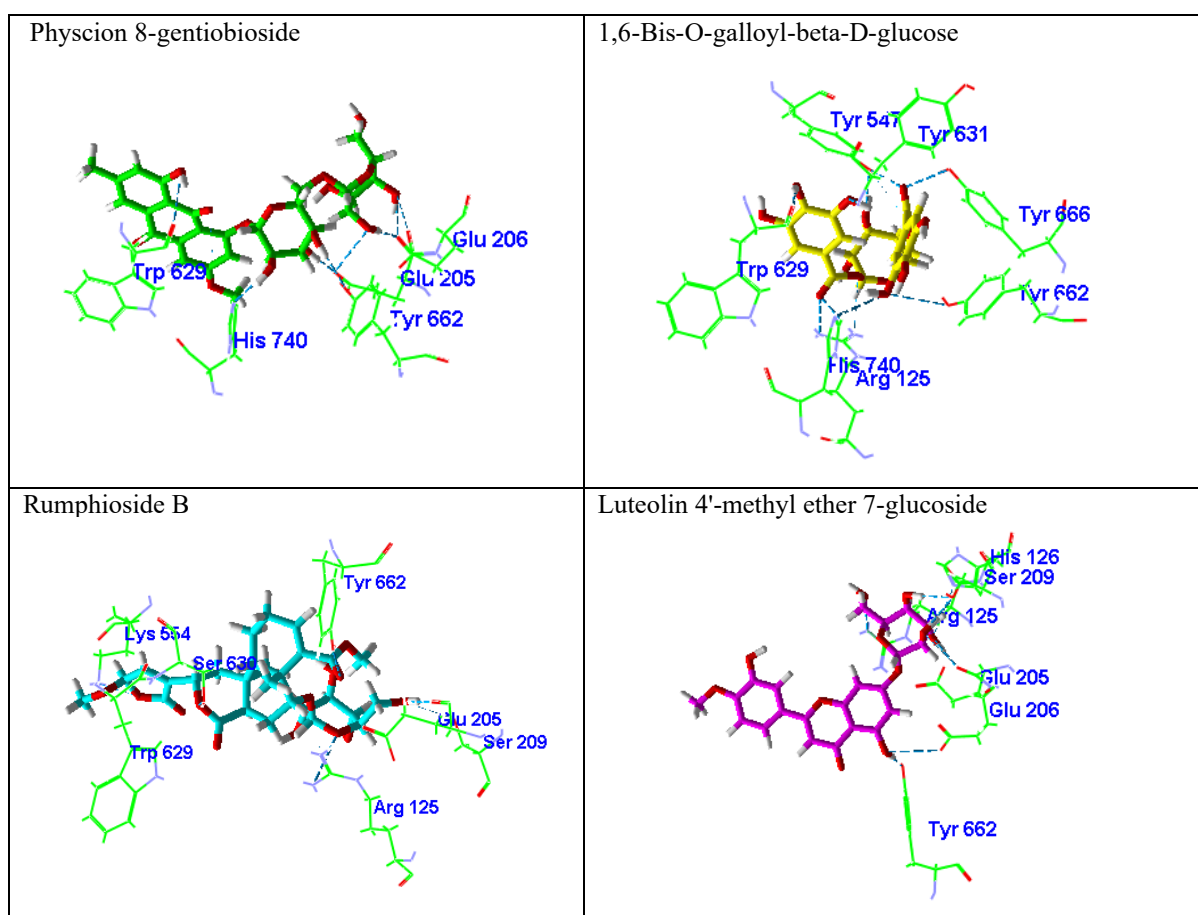
No	Tanaman	Senyawa	Nilai Rerank (Kcal/mol)
1	<i>Rheum Palmatum</i>	Physcion 8-gentiobioside	-121.14
2	<i>Rheum Palmatum</i>	1,6-Bis-O-galloyl-beta-D-glucose	-104.08
3	<i>Tinospora crispa</i>	Rumphioside B	-102.79
4	<i>Tinospora crispa</i>	Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida	-101.87
5	<i>Tinospora crispa</i>	6'-O-Lactoyl borapetoside B	-99.78
6	<i>Rheum Palmatum</i>	Rhaponticin	-99.37
7	<i>Tinospora crispa</i>	Rumphioside A	-98.76
8	<i>Tinospora crispa</i>	Borapetoside D	-98.27
9	<i>Tinospora crispa</i>	Borapetoside A	-97.4
10	<i>Tinospora crispa</i>	Rumphioside C	-96.3
11	<i>Caesalpinia sappan</i>	Caesalpiniafenol D	-95.17
12	<i>Tinospora crispa</i>	Syringaresinol	-94.46
13	<i>Tinospora crispa</i>	Tinocrispol A	-94.45
14	<i>Tinospora crispa</i>	2-O-lactoylborapetoside B	-93.28
15	<i>Ligan standar</i>	Alogliptin	-93.14

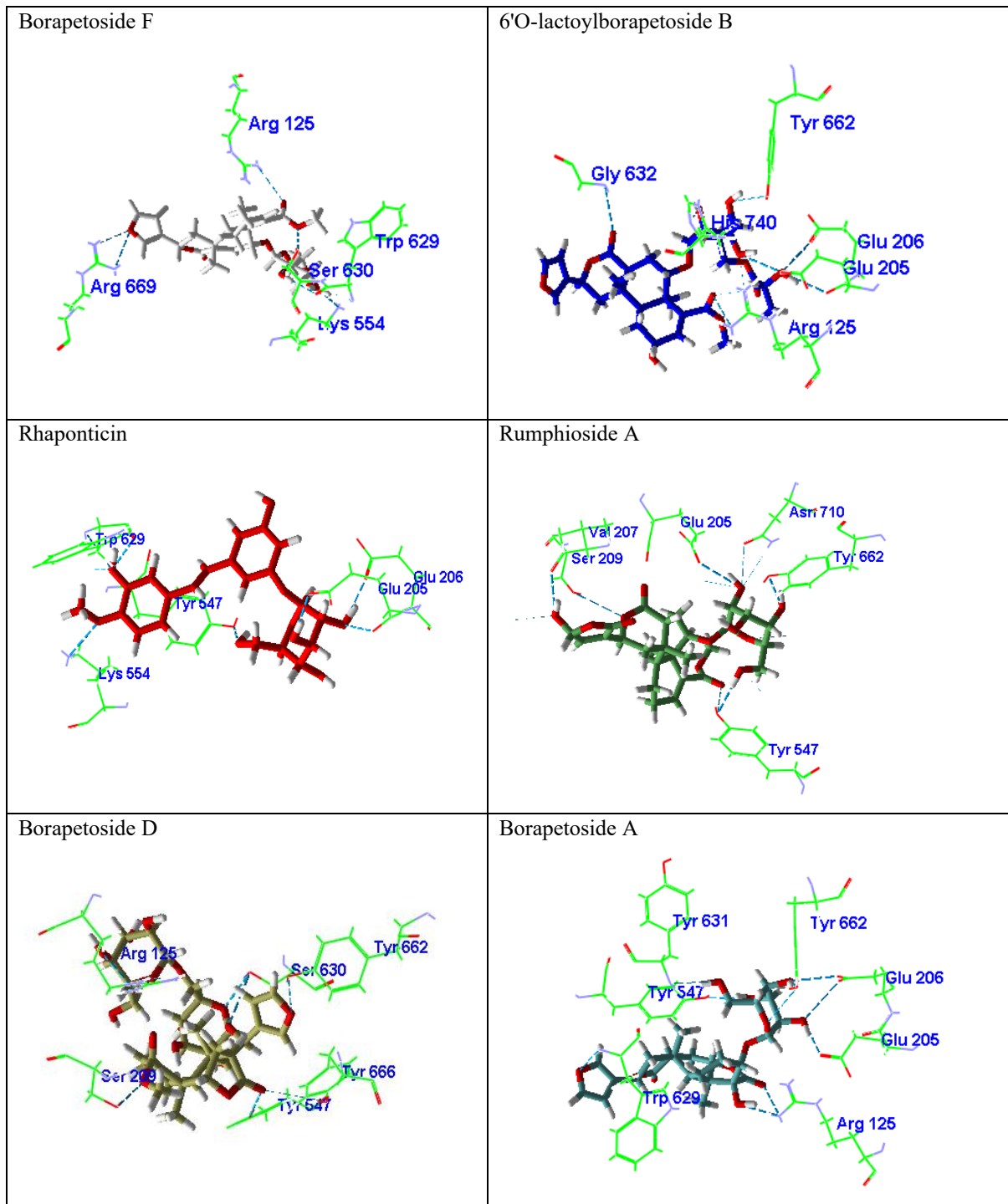
Untuk memprediksi aktivitas senyawa tersebut selain melihat nilai *rerank score* juga dilihat kemiripan ikatan hidrogen residu asam amino dengan kompleks protein inhibitor. Obat standar alogliptin berinteraksi kuat dengan asam amino

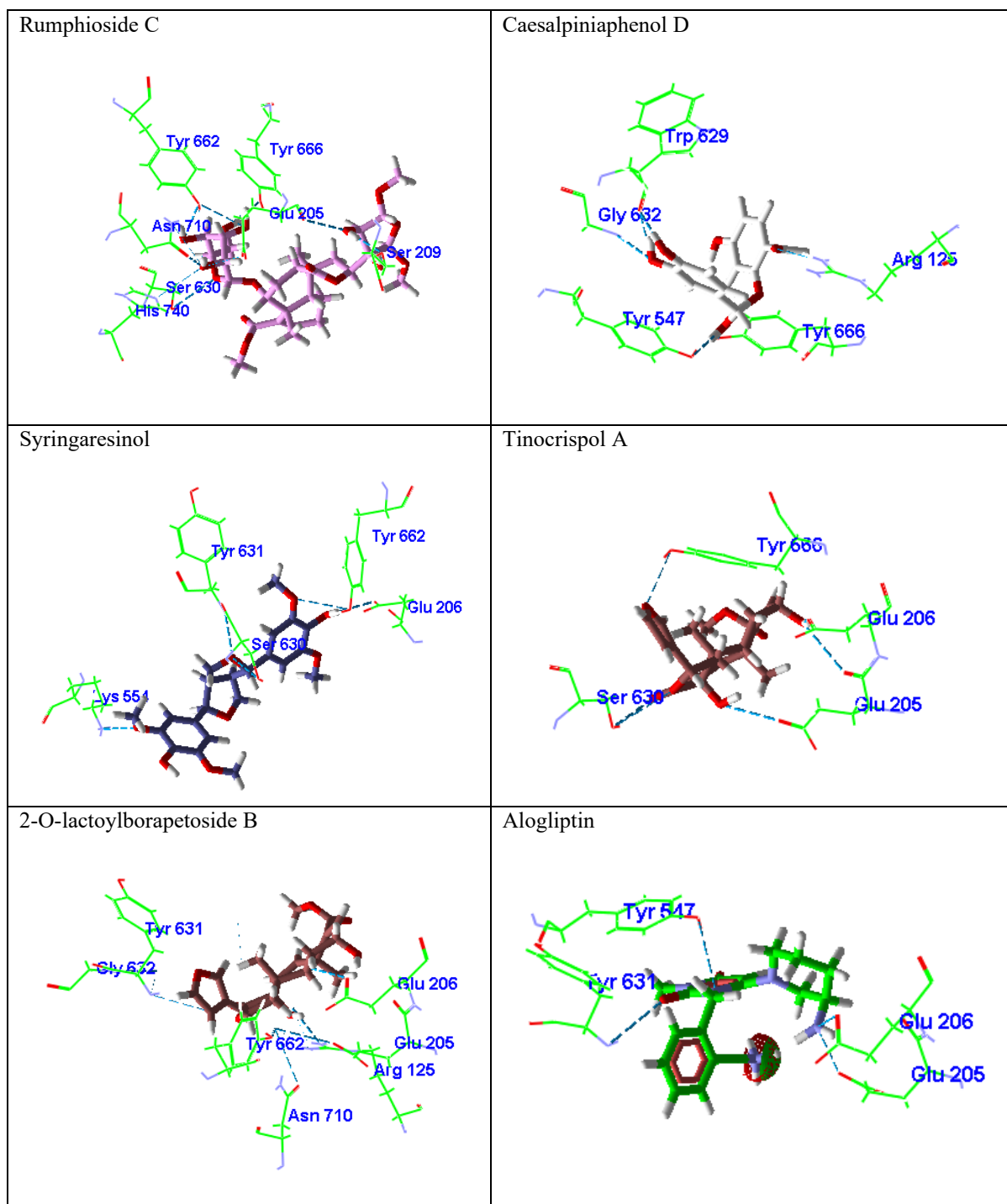
Glu206 dan Glu205 di subsitus S2 dengan membentuk jembatan garam dan secara efektif membentuk ikatan hidrogen (19) selain mempunyai ikatan hydrogen residu asam amino dengan Tyr547 dan Tyr631 seperti terlihat pada Gambar 1. Ikatan

residu asam amino Glu205 dan Glu206 memiliki peran yang penting dalam penghambatan DPP-4 (20). Asam amino Glu205 dan Glu206 pada protein DPP-4 merupakan asam amino yang mengenali N Terminus pada posisi P2 dari substrat, sehingga interaksi penghambat DPP-4 dengan residu asam amino Glu205 dan Glu206 akan menghalangi pemecahan substrat. Didalam tubuh, substrat dari enzim DPP4 adalah hormon inkreatin yang terdiri dari *Glucagon like peptide* (GLP1) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) yang memiliki peranan penurunan glukoda darah melalui mekanisme peningkatan insulin (Holst, 2019), bila substrats GLP 1 dan GIP dipecah oleh enzim DPP-4 maka akan terjadi gangguan dalam penurunan glukosa darah. Atas dasar tersebut maka ikatan hidrogen residu asam amino dengan Glu205 dan Glu206 menjadi sangat penting untuk mencegah terjadinya pemecahan substrat.

Pada penelitian ini ligan standar alogliptin selain berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino Glu206 dan Glu205 juga berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino Tyr547 dan Tyr631. Dari 14 senyawa yang memiliki nilai *rerank score* terendah dibandingkan senyawa standar alogliptin seperti terlihat pada Gambar 1 terlihat ada 6 senyawa yang memiliki ikatan hidrogen residu asam amino Glu205 dan Glu206 yaitu Physcion 8-gentiobioside, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, 6<sup>1</sup>-O-Lactoyl borapetoside B, Rhaponticin, Borapetoside A dan Tinocrispol A, dengan ikatan tersebut senyawa-senyawa tersebut diprediksi memiliki aktivitas penghambatan DPP-4 yang lebih baik.







**Gambar 1.** Visualisasi Interaksi ikatan hidrogen residu asam amino senyawa

Hasil uji *in-silico* ini selaras dengan penelitian sebelumnya bahwa ekstrak etanol 96% batang *Tinospora crispera*, memiliki aktivitas sebagai penghambat DPP-4 (Riyanti, Suganda and Sukandar, 2016) dan ekstrak etanol 80% akar *Rheum palmatum* dan kayu *Caesalpinia sappan* memiliki aktivitas sebagai penghambat DPP-4 secara *in-vitro* (Setyaningsih, Saputri and Mun'im, 2019).

#### IV. Kesimpulan

Berdasarkan nilai *rerank score*, ada 14 senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas penghambat *dpp-4* yaitu 10 senyawa (Rumphioside B, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, 6'-O-lactoyl Borapetoside B, rumphioside A, borapetoside D, Borapetoside A, Rumphioside C, Syringaresinol, Tinocrispol A dan 2-O-lactoyl borapetoside B) dari *Tinospora crispera*, 3 senyawa (Physcion 8-gentiobioside, 1,6-Bis-O-galloyl-beta-D-glucose dan Rhaponticin) dari *Rheum palmatum* dan satu



senyawa (Caesalpininaphenol D) dari *Caesalpinia sappan*.

Berdasarkan nilai rerank score dan tingkat kemiripan interaksi asam amino dengan Glu205 dan Glu206, ada 6 senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai penghambatan DPP-4 yaitu Phycion 8-gentiobioside, Luteolin 4'-metil eter 7-glukosida, 6l-O-Lactoyl borapetoside B, Rhaponticin dan Tinocrispol A.

## V. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami ucapkan kepada Departemen Farmasi Kimia, Universitas Airlangga, atas pemberian ijin menggunakan lisensi dari *Molegro Virtual Docking (MVD)* dan bimbingannya selama ini.

## Daftar Pustaka

- Ahmad, W., Jantan, I. and Bukhari, S.N.A. (2016) 'Tinospora crisa (L.) Hook. f. & Thomson: A review of its ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological aspects', *Frontiers in Pharmacology*, 7(MAR), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00059>.
- Bitencourt-Ferreira, G. and de Azevedo, W.F. (2019) *Molegro Virtual Docker for Docking, Methods Mol Biol*. Edited by W.F. de Azevedo Jr. Ria Grande do Sul, Brazil: Humana Press. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_12).
- Cuong, T.D. et al. (2012) 'Phenolic compounds from caesalpinia sappan heartwood and their anti-inflammatory activity', *Journal of Natural Products*, 75(12), pp. 2069–2075. Available at: <https://doi.org/10.1021/np3003673>.
- Holst, J.J. (2019) 'From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy', *Frontiers in Endocrinology*, 10(APR), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00260>.
- International Diabetes Federation (2019) *IDF Diabetes Atlas ninth edition 2019*. Edited by S. Karuranga et al. International Diabetes Federation.
- Ks, V. and Hl, R. (2021) *Medicinal and Aromatic Plants : Traditional Uses , Phytochemistry and Pharmacological Potential*.
- Kufareva, I. and Abagyan, R. (2012) 'Methods of protein structure comparison', *Methods in Molecular Biology*, 857, pp. 231–257. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6_10).
- Lam, S. et al. (2012) 'Hypoglycemic Diterpenoids from Tinospora crisa', *Journal of Natural Products*, 75(2), pp. 95–99.
- Lavecchia, A. and Giovanni, C. Di (2013) 'Virtual Screening Strategies in Drug Discovery: A Critical Review', *current medicinal chemistry*, 20, pp. 2839–2860. Available at: <https://doi.org/10.13135/2384-8677/2333>.
- Mahmood, N.D. et al. (2014) 'Muntingia calabura: A review of its traditional uses, chemical properties, and pharmacological observations', *Pharmaceutical Biology*, 52(12), pp. 1598–1623. Available at: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.908397>.
- Marín-Peñalver, J.J. et al. (2016) 'Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus', *World Journal of Diabetes*, 7(17), p. 354. Available at: <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354>.
- Nabeno, M. et al. (2013) 'A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(2), pp. 191–196. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.010>.
- Nirmal, N.P. et al. (2015) 'Brazilin from Caesalpinia sappan heartwood and its pharmacological activities: A review', *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(6), pp. 421–430. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.05.014>.
- Panchawat, S. (2012) 'Ficus religiosa Linn . (Peepal): A Phyto-Pharmacological', *International journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1(1), pp. 435–446.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021*.
- Prasetyo, A. et al. (2022) 'Validation of structural-based virtual screening protocols with the PDB Code 3G0B and prediction of the activity of Tinospora crisa compounds as inhibitors of dipeptidyl-peptidase-IV', 8(1), pp. 95–102. Available at: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.8.76237>.
- Riyanti, S., Suganda, A.G. and Sukandar, E.Y. (2016) 'Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of some Indonesian medicinal plants', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(2), pp. 375–377.
- Setyaningsih, E.P., Saputri, F.C. and Mun'im, A. (2019) 'The Antidiabetic Effectivity of Indonesian Plants Extracts via DPP-IV Inhibitory Mechanism', *Journal of Young Pharmacists*, 11(2), pp. 161–164. Available at: <https://doi.org/10.5530/jyp.2019.11.34>.
- Singh, S.S. et al. (2016) 'A Review on Ficus Religiosa - An Important Medicinal Plant', *Int. Journal of Life Sciences and Review*, 2(1), pp. 1–11. Available at: [Jurnal Fitofarmaka Indonesia, vol. 10 no. 1, 2023 | 9](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

- 8232.IJLSR.2(1).1-11.
- Thomsen, R. and Christensen, M.H. (2006) 'MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking', *J. Med. Chem*, 43, pp. 3315–3321. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.physletb.2008.03.048>.
- Zhang, Z. *et al.* (2011) 'Design and synthesis of pyrimidinone and pyrimidinedione inhibitors of dipeptidyl peptidase IV', *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(2), pp. 510–524. Available at: <https://doi.org/10.1021/jm101016w>.
- Zheng, Q. *et al.* (2013) 'Review of Rhubarbs: Chemistry and Pharmacology', *Chinese Herbal Medicines*, 5(1), pp. 9–32. Available at: <https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6384.2013.01.003>.