

## STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA DARI TANAMAN CIPLUKAN (*Physalis angulata* Linn.) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA RESEPTOR PPAR- $\gamma$

### MOLECULAR DOCKING STUDY FROM CIPLUKAN (*Physalis angulata* Linn.) PLANTS AS ANTIDIABETIC ON PPAR- $\gamma$ RECEPTOR

Dina Pratiwi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang

\*Corresponding Author Email : [dinapratiwi@stfm.ac.id](mailto:dinapratiwi@stfm.ac.id)

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v8i1.533>

#### ABSTRAK

Diabetes Melitus adalah penyakit kronis serius di Indonesia yang disebabkan oleh pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes yaitu ciplukan (*Physalis Angulata* Linn.). Tujuan dari penelitian ini yaitu ingin mengetahui nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) senyawa-senyawa yang berasal dari tanaman ciplukan (*Physalis Angulata* Linn.) pada reseptor PPAR- $\gamma$ . Pada penelitian ini digunakan metode molecular docking menggunakan AutoDock 4.2.6. Hasil docking menunjukkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) senyawa aktif dari tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) terhadap reseptor PPAR- $\gamma$  yaitu 4,7-didehydrophysalin B memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -6,39 kcal/mol, Physagulin-F memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -10,10 kcal/mol, Physordinose B memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -5,92 kcal/mol, dan rutin memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -6,97 kcal/mol. Nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) senyawa aktif terbaik dari tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) terhadap reseptor PPAR- $\gamma$  yaitu Physagulin-F dengan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -10,10 kcal/mol dan dapat berinteraksi lebih baik dibanding obat antidiabetes Thiazolidinedione yang memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -7,99 kcal/mol.

**Kata Kunci:** Antidiabetes, PPAR- $\gamma$ , Ciplukan, Molecular Docking

#### ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a serious chronic disease in Indonesia that is caused by the pancreas not producing enough insulin or when the body cannot effectively use insulin. One of the plants that has the potential to be anti-diabetic is ciplukan (Physalis Angulata Linn.). The purpose of this study was to determine the Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of compounds derived from the ciplukan plant (Physalis Angulata Linn.) on the PPAR- $\gamma$  receptor. In this study, a molecular docking method was used using AutoDock 4.2.6. The docking results showed the Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of the active compound of the ciplukan plant (Physalis angulata Linn.) against the PPAR- $\gamma$  receptor, namely 4.7-didehydrophysalin B, which has a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of -6.39 kcal / mol, Physagulin-F has a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of -10.10 kcal / mol, Physordinose B has a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of -5.92 kcal / mol, and routine has a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of -6.97 kcal / mol. The best active compound Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) from the ciplukan plant (Physalis angulata Linn.) Against the PPAR- $\gamma$  receptor, Physagulin-F with a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of -10.10 kcal / mol and can interact better than the antidiabetic drug Thiazolidinedione which has a Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of - 7.99 kcal / mol.*

**Keywords:** Antidiabetic, PPAR- $\gamma$ , Ciplukan, Molecular Docking

#### PENDAHULUAN

Diabetes Melitus adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan

insulin yang dihasilkannya. Diabetes Melitus adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia.

Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO *Global Report*, 2016).

Tanaman ciplukan (*Physalis Angulata* Linn.) berasal dari kawasan tropis Amerika Latin. Tanaman ciplukan di Indonesia dimanfaatkan untuk obat alami sebagai analgetik, peluruh air seni, penetral racun, pereda batuk, dan mengaktifkan fungsi kelenjar-kelenjar tubuh (Hariana, 2011).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Permana (2013) dengan judul Aktivitas Antidiabetes Buah Ciplukan (*Physalis Angulata* Linn.) pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe-2 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol buah ciplukan selama 3 minggu secara signifikan menurunkan konsentrasi glukosa darah (54,5%). Senyawa aktif *Physagulin-F* yang diperoleh dari isolasi buah ciplukan secara signifikan dapat mereduksi kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi dengan Strptozotosin (Pujari dan Mamidala, 2015). Selain itu, kandungan senyawa aktif lain yang terdapat pada tanaman ciplukan antara lain flavonoid rutin yang diisolasi dari daun pelindung (*calyx*) dan 4,7-didehydrophysalin B diperoleh dari akar (*radix*) tumbuhan Ciplukan (*Physalis angulata*) (Castorena *et al*, 2013).

Saat ini metode *Molecular Docking* sudah digunakan dalam mendesain obat-obatan maupun antiviral, dan digunakan sebagai tahap seleksi awal dari banyak substrat. *Molecular docking* merupakan salah satu metode yang dapat memprediksi interaksi antar molekul yaitu anatara suatu senyawa uji dengan reseptor biologis.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan studi *molecular docking* senyawa dari buah, daun pelindung dan akar ciplukan (*Physalis angulata*) sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR- $\gamma$ .

## METODE PENELITIAN

Metode penelitian mencakup percobaan laboratorium, percobaan lapangan, dan survei lapangan yang dirancang sesuai dengan tujuan atau jenis penelitian, seperti: eksploratif, deskriptif, koreksional, kausal, komparatif, eksperimen, tindakan (*action research*), pemodelan, analisis suatu teori, atau kombinasi dari berbagai jenis penelitian tersebut. Untuk penelitian yang menggunakan metode kualitatif, jelaskan pendekatan yang

digunakan, proses pengumpulan dan analisis informasi. Untuk penulisan metode penelitian ditulis dengan sistematis dan jelas sesuai dengan prosedur kerja yang dilakukan selama penelitian tersebut dilakukan disertai analisis datanya.

## Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan yaitu Notebook dengan spesifikasi *Intel Celeron Processor N3350*, memori 4 GB, DDR4, *Storage 500 GB HDD*, *Operating System Windows 10 Home*, dan *Integrated Intel Graphics*. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan yaitu Chem office 2004 (ChemDraw dan Chem 3D Ultra), Discovery Studio 2016, Hyperchem 8.03, AutoDockTools-1.5.6.rc.3, Autodock 4.2.6, OpenBabel, Command Prompt.

## Bahan

Ligan uji yang digunakan adalah senyawa *Physagulin-F* yang diisolasi dari buah (*fructus*); solanose, physordinose B dan rutin dari daun pelindung (*calyx*); dan 4,7-didehydrophysalin B dari akar (*radix*) tumbuhan ciplukan (*Physalis solaneaceus*). Ligan pembanding yang digunakan yaitu ligan yang terdapat bersama reseptor PPAR- $\gamma$  (2PRG) yang diunduh dari *Protein Data Bank* yaitu *Thiazolinedione* yang merupakan obat antidiabetes.

## Metode

### 1. Persiapan senyawa uji

ssStruktur 2 dimensi dan 3 dimensi senyawa uji dibangun menggunakan program *Chem 3D Ultra 2004*. Kemudian dilakukan optimasi geometri struktur senyawa uji melalui metode Semi Empirik (PM3) menggunakan program *Hyperchem 8.03*. Struktur senyawa uji hasil optimasi geometri kemudian dipreparasi dengan bantuan *AutodockTools-1.5.6rc3* sehingga diperoleh file dalam bentuk *pdqt*.

### 2. Persiapan reseptor

Reseptor yang digunakan yaitu xantin oksidase (Kode PDB: 2PRG) yang diperoleh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Struktur tiga dimensi dari PPAR- $\gamma$  terdiri dari tiga rantai. Rantai yang digunakan pada penelitian ini yaitu rantai C, sedangkan

rantai A, rantai B dan molekul kecil lainnya dipisahkan dari reseptor. Makromolekul kemudian dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan *Kollman charges* menggunakan *AutodockTools-1.5.6rc3* sehingga diperoleh file dalam bentuk *pdbqt*.

### 3. Validasi program

Validasi program dilakukan dengan *men-docking*-kan senyawa ligan asli (Thiazolidinediones) pada reseptor PPAR- $\gamma$ . Parameter yang digunakan dalam validasi program yaitu nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Program dinyatakan valid apabila nilai RMSD hasil *redocking*  $\leq 2 \text{ \AA}$  (Kontoyianni *et al.*, 2004).

### 4. Proses Docking

Pengaturan *grid box parameter* ligan senyawa uji dan reseptor dilakukan menggunakan *AutodockTools-1.5.6rc3*. Dimensi *grid box* yang digunakan yaitu sesuai ukuran ligan (*fit to ligand*). Koordinat *grid box* ditentukan berdasarkan koordinat ligan *co-crystal* dari file reseptor yang digunakan. Parameter yang digunakan yaitu *Genetic algorithm* dengan jumlah *GA runs* sebanyak 10 kali. Kemudian proses *gridding* dan *docking* dijalankan melalui program *Command Prompt*. Proses *docking* dilakukan replikasi sebanyak 10 kali dengan 1 kali proses menghasilkan 10 pose. Hasil akhir *docking* diperoleh sebanyak 100 pose.

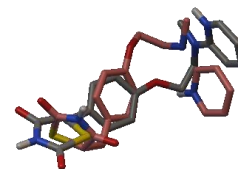
### 5. Analisa Data

Hasil *docking* dianalisis menggunakan *Autodock 4.2.6*. Penentuan konformasi ligan hasil *docking* (pose terbaik) dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi ikatan paling rendah. Parameter yang dianalisa meliputi residu asam amino, ikatan hidrogen, konstanta inhibisi prediksi, dan energi bebas ikatan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi metode *docking* dilakukan dengan metode *redocking* menggunakan ligan ko-kristal Thiazolidinediones yang terdapat pada reseptor PPAR- $\gamma$ . Dasar yang digunakan untuk memberikan penilaian proses validasi adalah

nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2  $\text{ \AA}$  (Kontoyianni *et al.*, 2004). Berdasarkan hasil validasi ligan asli Thiazolidinediones diperoleh nilai RMSD 1,119  $\text{ \AA}$  pada kondisi ligan yang flexibel.



**Gambar 1.** Hasil Validasi Docking Reseptor PPAR- $\gamma$

Pengujian ligan dari senyawa aktif tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) yaitu 4,7-didehydrophysalin B, Physagulin-F, Physordinose B, dan rutin dan ligan pembanding yaitu Thiazolidinediones dilakukan melalui proses *docking* terhadap reseptor PPAR- $\gamma$ . Proses *docking* ligan dan reseptor dilakukan pada kalkulasi sumbu x, y, z pada masing-masing koordinat: 50.806, -38.214, 19.575  $\text{ \AA}$  dan resolusi grid 0.375  $\text{ \AA}$  pada kondisi ligan flexibel. Proses *docking* dilakukan menggunakan *gridbox* dengan ukuran sesuai ligan (*fit to ligand*).

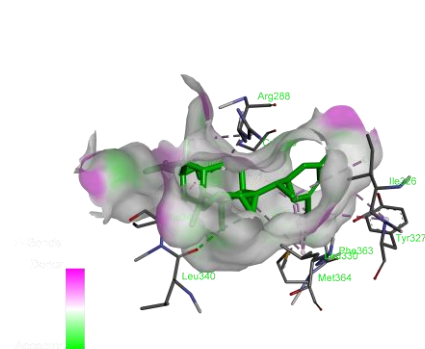
Hasil *docking* senyawa aktif tanaman ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) yaitu 4,7-didehydrophysalin B, Physagulin-F, Physordinose B, dan rutin serta ligan pembanding yaitu Thiazolidinediones menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan terendah yaitu pada senyawa Physagulin-F seperti yang dapat dilihat pada tabel 1. Hasil penambatan ini juga berkorelasi dengan prediksi nilai konstanta inhibisinya dimana semakin kecil nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang dihasilkan maka prediksi nilai konstanta inhibisinya makin kecil. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan suatu hasil *docking* berarti kompleks protein-ligan makin stabil sehingga ligan senyawa makin poten (Purnomo 2013). Jika dibandingkan Thiazolidinediones, Physagulin-F memiliki nilai energi bebas ikatan yang lebih rendah. Dengan demikian dapat diprediksi Physagulin-F memiliki afinitas yang lebih baik dibanding Thiazolidinediones.

**Tabel 1.** Hasil *Docking* Senyawa Uji dan Pemanding

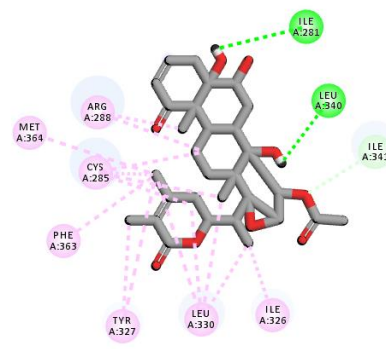
No	Senyawa	Energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (Ki)
1	Thiazoline-dione	-7,99	1,40 $\mu$ M
2	4,7-didehydro-physalin B	-6,39	20,83 $\mu$ M
3	Physagulin-F	-10,1	39,32 nM
4	Physordinose B	-5,92	46,07 $\mu$ M
5	Rutin	-6,97	7,82 mM

Interaksi reseptor dengan ligan yang terbentuk setelah proses *docking* divisualisasikan dengan menggunakan software Discovery Studio 2016. Visualisasi yang dilakukan ditujukan pada kandidat ligan terbaik yaitu Physagulin-F yang memiliki nilai energi bebas ikatan yang lebih rendah dengan membandingkan dengan pose ligan asli dari

*co-crystal* yaitu Thiazolidinediones untuk melihat pose kompleks ligan reseptor yang terbentuk di kantung aktif reseptor PPAR- $\gamma$ . Visualisasi meliputi residu asam amino dan interaksi ikatan seperti yang dapat dilihat pada gambar 2.

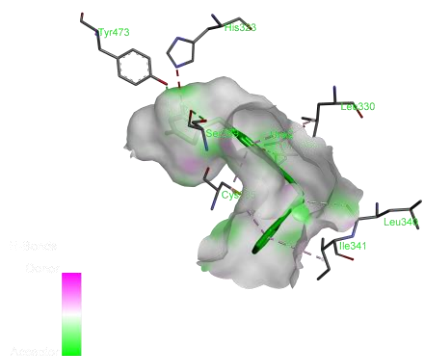


Pose visualisasi dalam bentuk interaksi 3D

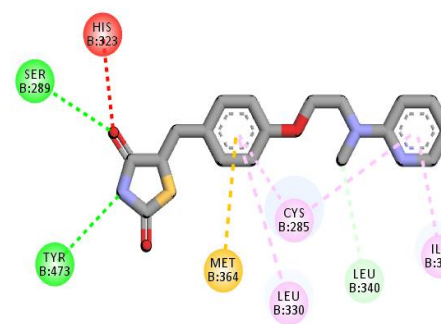


Pose visualisasi dalam bentuk interaksi 2D

(a)



Pose visualisasi dalam bentuk interaksi 3D



Pose visualisasi dalam bentuk interaksi 2D

(b)

**Gambar 2.** Interaksi ikatan dan residu asam amino ligan uji dengan reseptor. (a) Physagulin-F dan (b) Thiazolidinediones

**Tabel 2.** Hasil Visualisasi antara residu asam amino reseptor PPAR- $\gamma$  dengan Thiazolidinediones dan ligand uji Physagulin-F

No	Senyawa	Ikatan Hidrogen		Interaksi Hidrofobik	
		Residu asam amino	Jumlah	Residu asam amino	Jumlah
1	Thiazolidinediones	Ser289, Tyr473	2	Cys285, Leu330, Leu340, Ile341, Met364, His323	6
2	Physagulin-F	Ile281, Leu340	2	Cys285, Arg288, Ile326, Tyr327, Leu330, Ile341, Phe363, Met364	8

Dari hasil visualisasi residu asam amino reseptor PPAR- $\gamma$  yang berinteraksi dengan Thiazolidinediones dan ligand uji Physagulin-F dalam bentuk pose 3D dan 2D menunjukkan kesamaan jumlah residu asam amino yang berinteraksi dalam bentuk ikatan hidrogen antara residu asam amino reseptor PPAR- $\gamma$  yang berinteraksi dengan Thiazolidinediones dan ligand uji Physagulin. Sedangkan untuk interaksi hidrofobik yang terbentuk antara Thiazolidinediones dengan residu asam amino pada reseptor PPAR- $\gamma$  memiliki perbedaan jumlah residu yang berinteraksi dengan interaksi hidrofobik antara ligand uji Physagulin-F dengan residu asam amino pada reseptor PPAR- $\gamma$ . Interaksi hidrofobik mampu menstabilkan interaksi ligan-reseptor dengan menurunkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ). Hal ini dapat dilihat dari visualisasi hasil penambatan ligand uji Physagulin-F yang banyak memiliki fitur interaksi hidrofobik dengan residu asam amino yang ada pada sisi aktif enzim jika dibandingkan dengan Thiazolidinediones. Banyaknya fitur interaksi hidrofobik yang dimiliki oleh kompleks Physagulin-F dan reseptor PPAR- $\gamma$  berkorelasi juga dengan perolehan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang dihasilkan, dimana energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) untuk Physagulin-F lebih rendah jika dibandingkan dengan Thiazolidinediones sebagai ligand *co-crystal* dan pembanding. Dengan demikian dapat diprediksi Physagulin-F memiliki afinitas yang lebih baik dibanding Thiazolidinediones dan dapat dikembangkan sebagai kandidat senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat antidiabetes.

## KESIMPULAN

Nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) senyawa aktif terbaik dari tanaman ciplukan (*Physalis*

*angulata* Linn.) terhadap reseptor PPAR- $\gamma$  yaitu Physagulin-F dengan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -10,10 kcal/mol dan dapat berinteraksi lebih baik dibanding obat antidiabetes Thiazolidinedione yang memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) -7,99 kcal/mol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Castorena, A.P., Hernández, I.Z., Martínez, M., Maldonado, E. 2013. Chemical Study of Calyxes and Roots of *Physalis solanaceus*. *Record of Natural Products*, 3(7): 230-233.
- Hariana, A. 2011. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya. Seri 1*. Jakarta: Penebar Swadaya. Hal 89.
- Kontoyianni, M., McClellan, dan Sokol. 2004. Evaluation of Docking Performance : Comparative Data on Docking Algorithm, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 558-565
- Permana, R. B. 2013. Aktivitas Antidiabetes Buah Ciplukan (*Physalis Angulata* Linn.) pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe-2. *Skripsi*. Departemen Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor.
- Pujari, S., Mamidala, E. 2015. Anti-diabetic activity of Physagulin-F isolated from *Physalis angulata* fruits. *The American Journal of Science And Medical Research*, 1(1): 53-60.
- Purnomo, H. 2013, *Kimia Komputasi Uji In Silico Senyawa Anti Kanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- WHO. 2016. *Global Report on Diabetes*. Fact Sheet. Hal: 11.