

SENYAWA AKTIF ECENG GONDOK (*EICHHORNIA CRASSIPES*) MAMPU MENGHAMBAT RESEPTOR *DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4* (DPP-4) DAN MENGAKTIVASI RESEPTOR *SIRTIUIN 6* (SIRT6) : *IN SILICO*

Chrisna Aqil Siradj Dewantoro, Marindra Firmansyah, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Tanaman eceng gondok (*eichhornia crassipes*) pada penelitian sebelumnya berpotensi sebagai obat antidiabetes. Namun untuk penelitian eceng gondok (*eichhornia crassipes*) sebagai pengobatan antidiabetes masih jarang dilakukan. Oleh karena itu penelitian secara *in silico* dilakukan untuk melihat secara molekular ikatan zat aktif dengan protein target.

Metode: Studi *in silico* dengan penambatan molekul dilakukan untuk melihat afinitas energi ikatan bebas ΔG dan persamaan residu asam amino DPP-4 (kode: 4A5S) dan SIRT6 (kode: 3K35) terhadap kontrol saxagliptin dan resveratrol serta zat aktif tanaman *eichhornia crassipes*.

Hasil: Zat aktif *eichhornia crassipes* pada reseptor DPP-4 didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) dan persentase persamaan residu asam amino yaitu *stigmaterol* (ΔG 8,7 kkal/mol, persamaan residu asam amino 60%) dan *luteolin* (-8,7, 60%). Sedangkan untuk SIRT6 didapatkan nilai *orientin* (ΔG -8,6 kkal/mol, persamaan residu asam amino 33%), *luteolin* (-7,9, 8%), *gossypetin* (-7,8, 16%), dan *squalene* (-7,8, 8%).

Kesimpulan: Nilai afinitas eceng gondok pada DPP-4 lebih berpotensi sebagai antidiabetes dikarenakan nilai energi ikatan bebas lebih kecil dan persentase persamaan residu asam amino lebih besar dibandingkan SIRT6.

Kata Kunci: *Antidiabetes; Eichhornia Crassipes; in silico; DPP-4; SIRT6*

*Koresponden

Dini Sri Damayanti

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Alamat: Jl MT Haryono 193 Kota Malang, Jawa Timur Indonesia, 65145

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

THE ACTIVE COMPOUND WATER HYACINTH (*EICHHORNIA CRASSIPES*) IS ABLE TO INHIBIT *DIPEPTIDYL-PEPTIDASE 4* (DPP-4) RECEPTOR AND ACTIVATE *SIRTIUIN6* (SIRT6) RECEPTOR : *IN SILICO*

Chrisna Aqil Siradj Dewantoro, Marindra Firmansyah, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: The water hyacinth plant (*eichhornia crassipes*) in an earlier study was able to have potential as an antidiabetic drug. However, few studies have been conducted on water hyacinth (*eichhornia crassipes*) as an antidiabetic treatment. Hence, *in silico* studies were performed to look molecularly at the bonding of active substances with target proteins.

Methods: Molecular tethering *in silico* studies were used to examine the free binding energy affinity ΔG and amino acid residue similarity of DPP-4 (code: 4A5S) and SIRT6 (code: 3K35) to the control saxagliptin and resveratrol as well as the active substance *eichhornia crassipes*.

Result: *Eichhornia crassipes* active substance on DPP-4 receptor obtained free bond energy (ΔG) and percentage of amino acid residue equation, namely *stigmaterol* (ΔG 8.7 kcal/mol, amino acid residue equation 60%) and *luteolin* (-8.7, 60%). As for SIRT6, the values of *orientin* (ΔG -8.6 kcal/mol, amino acid residue equation 33%), *luteolin* (-7.9, 8%), *gossypetin* (-7.8, 16%), and *squalene* (-7.8, 8%) were obtained.

Conclusion: The affinity level for water hyacinth to DPP-4 is more potential as an antidiabetic because the free bond energy value is smaller and the percentage of amino acid residue similarity is greater than SIRT6.

Keywords: *Anti-diabetic; Eichhornia Crassipes; in silico; DPP-4; SIRT6*

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit yang dapat terjadi pada saat kadar gula darah (glukosa) darah pada tubuh meningkat semakin tinggi karena menurunnya sekresi insulin, reseptor insulin yang berkurang, atau rusaknya sel β -pankreas. IDF (International Diabetes Federation) menempatkan indonesia pada urutan ke-5. Didapatkan persebaran pasien T2DM laki-laki (9,95%) dan perempuan (9%).³ Daerah Jawa timur sendiri memiliki prevalensi 6,8% di atas DKI Jakarta yaitu 6,6%.³

Pengobatan untuk pasien T2DM (*Type 2 Diabetes Mellitus*) dapat diberikan obat antidiabetes yaitu DPP-4 inhibitor dan resveratrol. Mekanisme dari DPP-4 inhibitor adalah menghambat DPP-4 untuk berikatan dengan GLP-1.¹ Terhamabtnya DPP-4 akan mengaktifkan kembali *signalling* insulin pada pankreas. Resveratrol bekerja seperti SIRT6 yaitu berperan sebagai proteksi dari destruksinya sel β -pankreas.²

DPP-4 memiliki efek yaitu menghambat hormon incretin yaitu GLP-1 sehingga sinyal pelepasan insulin pada pankreas terganggu sehingga glukosa dalam darah tidak dipecah dalam tubuh.⁵ *Sirtuin 6* (SIRT6) terletak pada nukleus di sel, yang di mana nukleus ini akan membantu DNA untuk memperbaiki, mengatur ekspresi gen metabolik, dan mempertahankan stabilitas genom. SIRT6 memiliki peran penting dalam regulasi glukosa. SIRT6 berfungsi untuk mencegah disfungsi dari sel- β pankreas, SIRT6 menjaga agar sekresi insulin tetap stabil dan mencegah terjadinya diabetes mellitus. Selain itu, SIRT6 juga berfungsi untuk menghambat terjadinya gluconeogenesis dengan cara menghambat FoXO1.³

Daun eceng gondok (*eichhornia crassipes*) merupakan tanaman air monokotil yang mengambang di atas air merupakan salah satu keluarga dari *Pontederiaceae*.⁶ *Eichhornia Crassipes* memiliki senyawa aktif yaitu pada golongan flavonoid luteolin dan pada golongan sterol yaitu stigmasterol. Senyawa aktif *eichhornia crassipes* memiliki manfaat dalam penghambatan DPP-4 dan Aktivasi SIRT6. Oleh karena itu diperlukan penelitian yang lebih lanjut. Menurut penelitian sebelumnya senyawa aktif *eichhornia crassipes* dengan metode in vitro dengan menggunakan analisis kultur jaringan didapatkan mampu menghambat aktivasi enzim α -glucosidase dan α -amylase.⁵

Penelitian menggunakan metode in silico untuk melihat potensi senyawa aktif eceng gondok mampu untuk menghambat reseptor DPP-4 dan mengaktifasi reseptor SIRT6. Afinitas yang digunakan penelitian ini adalah energi ikatan bebas (ΔG) dan persentase persamaan residu asam amino.⁹ Kelebihan pada penelitian ini adalah menghemat dalam biaya dan waktu penelitian sedangkan kekurangan membutuhkan penelitian lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Desain dan waktu penelitian

Penelitian secara in silico merupakan penelitian kuasi eksperimental melalui desain penelitian secara komputasi dengan cara menambatkan protein DPP-4 (kode: 4a5s) dan SIRT6 (kode: 3k35) dengan tanaman daun eceng gondok (*eichhornia crassipes*).

Validasi Metode Molecular Docking

Uji validasi antara kontrol dan protein dilakukan sebelum penambatan molekul dilakukan, untuk melakukan validasi mengikuti berdasarkan *Root mean square deviation* (RMSD). RMSD bila didapatkan kurang dari 2 armstrong maka obat yang digunakan sebagai kontrol valid, dikarenakan kontrol yang bernilai kurang dari 2 armstrong memiliki konformasi protein dan ligan mengikuti normalnya.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun *Eichhornia Crassipes* terhadap reseptor DPP-4 dan SIRT6

Metode awal yang dilakukan dalam penambatan molekul adalah pengunduhan ligan dan protein. Ligan dicari pada website *PubChem* setelah itu SMILES pada ligan di tempel dan di-translator di website *NIH SMILES* dalam bentuk pdb. Protein dapat diunduh dalam website *rcsb* dalam bentuk pdb setelah itu melakukan penghapusan molekul air dan menambahkan molekul hidrogen di aplikasi *Autodock tools*. Setelah penghapusan air dan menambahkan molekul hidrogen, simpan protein dalam bentuk pdbqt. Lakukan optimasi ukuran grid box menyesuaikan size x (nx), size y (ny), dan size z (nz) serta ukuran center x (cx), center y (cy), dan center z (cz). Ukuran grid box protein dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 Grid Box

DPP-4					
Size x (nx)	Size y (ny)	Size z (nz)	Center x (cx)	Center y (cy)	Center z (cz)
102	126	96	13.545	26.442	55.858

SIRT6					
Size x (nx)	Size y (ny)	Size z (nz)	Center x (cx)	Center y (cy)	Center z (cz)
104	82	124	31.946	5.929	9.583

Untuk menentukan agar penempatan posisi active side ligan supaya lebih spesifik dilakukan namanya pengaturan grid box.

Aplikasi *Autodock vina* dilakukan melalui software *command prompt*. Akan muncul hasil dalam bentuk txt dan pdbqt. Bentuk txt akan melihat afinitas protein terhadap ligan sedangkan pdbqt akan dipakai untuk melihat visualisasi protein terhadap ligan. Untuk melihat visualisasi penambatan

molekul protein terhadap ligan dapat dilihat dengan aplikasi *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*.

Hasil Validitas

Protein DPP-4 mengalami proses yang terkait dengan native ligand. Hasil docking antara protein target dengan native ligand (code: N7F901) ΔG 11,1 kkal/mol dan Rmsd 0,0 Å. Adapula hasil docking proses protein target dengan obat kontrol saxagliptin didapatkan ΔG -7,8 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å. Hasil RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å menjadikan bahwa obat saxagliptin dapat digunakan (valid) menjadi obat kontrol bagi senyawa aktif yang akan didocking pada protein target.

Proses docking protein target SIRT6 dengan native ligand (code: apr1001) didapatkan ΔG -7,8 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å. Adapun hasil proses docking resveratrol dengan protein target didapatkan ΔG -6,0 dan RMSD 0,0 Å. Hasil RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å sehingga menjadikan obat resveratrol dapat digunakan (valid) menjadi obat kontrol.

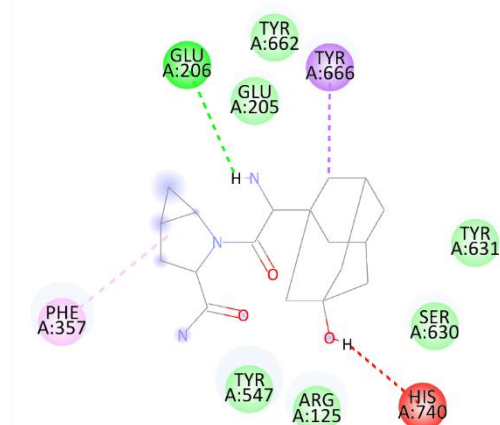
Teknik Analisis Data

Hasil *molecular docking* akan memunculkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) serta persentase persamaan residu asam amino. Energi ikatan bebas (ΔG) akan dilihat untuk nilai kkal/mol. Jika ΔG semakin negatif, maka semakin baik. Untuk persentase residu asam amino melihat persentase yang paling besar, karena semakin besar persentase maka semakin mirip ligan terhadap kontrol.⁹

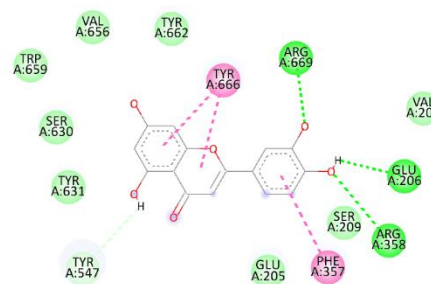
HASIL PENELITIAN

Nilai hasil penambahan molekul untuk senyawa aktif daun *Eichhornia crassipes* terhadap reseptor DPP-4 dan SIRT6 bisa dilihat di **tabel 2** dan **tabel 3**.

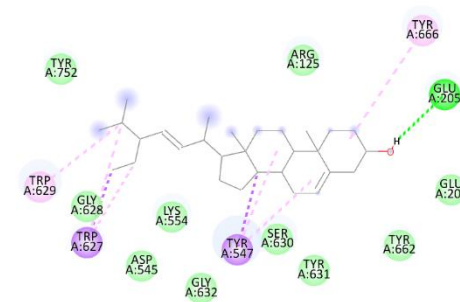
Afinitas Senyawa Aktif Eceng Gondok Terhadap DPP-4



Gambar A Interaksi DPP-4 dengan Saxagliptin (kontrol)



Gambar B Interaksi DPP-4 dengan Luteolin



Gambar C Interaksi DPP-4 dengan Stigmasterol

Berdasarkan hasil penelitian pada **tabel 2** diketahui hasil *molecular docking* DPP-4 dengan kontrol saxagliptin memiliki ΔG atau energi bebas yaitu -7,8 kkal/mol serta memiliki residu asam amino berjumlah 10 yaitu pada ikatan conventional hydrogen GLU206, ikatan van der Waals GLU205, TYR662, TYR631, SER630, ARG125, dan TYR547, pi-sigma TYR666, alkyl PHE357, dan unfavorable donor HIS740. Setelah itu, dilakukan perbandingan hasil docking antara DPP-4 dengan ligan yang berupa senyawa aktif dari daun *Eichhornia crassipes*.

Hasil yang didapatkan untuk energi ikatan bebas (ΔG) dan persentase residu asam amino diperoleh 2 senyawa aktif terbaik dari 20 senyawa aktif yaitu, pada golongan sterol *stigmasterol* (energi ikatan bebas (ΔG) -8,7 kkal/mol, persentase persamaan residu asam amino 60%) dan pada golongan flavonoid *luteolin* (-8,7 kkal/mol, 60%).

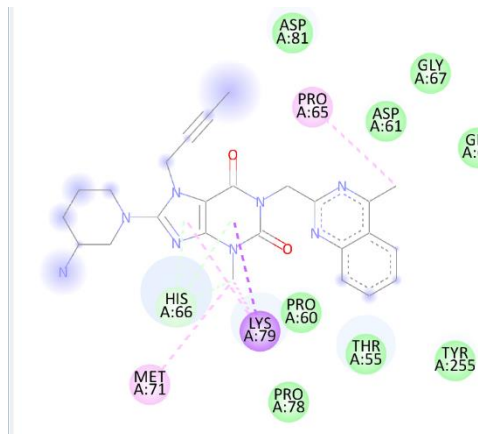
Tabel 2 Nilai penambatan molekul Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) dan Saxagliptin terhadap DPP-4

Ligan	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan residu asam amino
Saxagliptin	-7,8	Conventional Hydrogen : Glu206 Van der Waals : Glu205, Tyr 662, Tyr631, Ser630, Arg125, Tyr547	100%
Gentisic	-9,1	Conventional Hydrogen : GLU205 Van der Waals : TYR547, TYR631 , TRP659, VAL656, VAL711, SER630 , HIS740, PHE357, SER209, ARG125	50%
Pipradrol	-8,9	Conventional Hydrogen : TYR666 Van der Waals : TRP659, VAL656, VAL711, HIS740, TYR631, SER630 , GLY632, TRP629, GLU205, GLU206	40%
Luteolin	-8,7	Conventional Hydrogen : ARG669, GLU206 , ARG358 Pr-Donor Hydrogen: TYR547 Van der Waals : TYR631, SER630 , TRP659, VAL656, TYR662 , VAL207, SER209, GLU205	60%
Stigmasterol	-8,7	Conventional Hydrogen : GLU205 Van der Waals : TYR752 ARG125 , GLU205, GLU206, TYR662, TYR631, SER630 , GLY632, LYS554, ASP545, GLY628	60%
Chrysoeriol	-8,5	Conventional Hydrogen : VAL558, ASN562 Van der Waals : GLN527, ALA564, THR565, SER511	0%
Kaempferol	-8,4	Conventional Hydrogen : GLU205, ARG358, PHE357 Van der Waals : SER209, HIS126, ASN710, ARG125, TYR547, SER630 , TYR631, TYR 662 , ARG669	40%
Orientin	-8,3	Hydrogen : TRP629, TYR662 Van der Waals : LYS554, SER630 TYR 631, GLY632, TRP659, VAL656, VAL711, HIS740, ASN710, TYR666, ARG125, GLU206, GLU205	50%
Gossypetin	-8,2	Conventional Hydrogen : ARG358, PHE357, ARG669 Van der Waals : HIS126, SER209, ARG125, TYR662, SER630 , TRP659, TYR631, TYR547 , TYR670	50%
Apigenin	-8,1	Conventional Hydrogen : GLU206 , ARG669 Van der Waals : SER630, TYR662, ARG125, GLU205 , SER209, HIS126, ARG358, VAL207, PHE357, TYR547 , TYR631	60%
Azaleatin	-8,1	Conventional Hydrogen : TYR547, GLU205, GLU206 , HIS740 Van der Waals : ARG358, ARG669, ARG125 , ASN710, VAL711, SER630 , VAL656, TYR631	50%
Chlorogenic	-7,6	Conventional Hydrogen : GLU206 , ARG669, ARG358, TYR547, ARG125 Van der Waals : VAL711, HIS740, SER630 , VAL656, TYR631, TYR666, PHE357, SER209, ASN710, TYR662	50%
Caffeic	-7,5	Conventional Hydrogen : TYR48, HIS748, TRP629, ASP545, SER630 Pr-Donor Hydrogen: GLY628 Van der Waals : GLY633, TYR547 , GLY632, VAL546, TRP627, ARG125 , HIS740, GLY741, TYR752	30%
Lignin	-7,5	Conventional Hydrogen : GLU205, ARG125, TYR547 , TRP629 Van der Waals : TYR666, TYR631 , ASN710, SER630 , GLY632, GLY628, VAL546, ASP545	50%

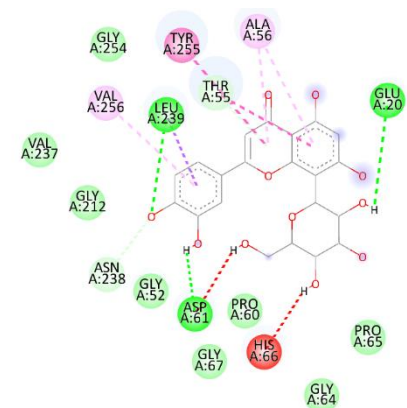
Methyl Salicylate	-5,9	Conventional Hydrogen : GLU91 Van der waals : LEU116, TYR105, ILE114, ILE76, LEU90, THR94, ASN75, ASN92, ASN74	0%
Ferulic	-5,9	Hydrogen : LEU214, SER212, ARG358, CYS301 Van der waals : ALA210, TRP215, ALA213, VAL303, ASP302	0%
<i>p</i>-Hydroxybenzoic	-5,8	Conventional Hydrogen : ARG125, SER630 , HIS740 Van der waals : TRP659, TYR631 , VAL656, VAL711, GLU205	30%
Phytol	-5,7	Conventional Hydrogen :- Van der waals : GLU97, ASP96, ASN92, LYS71, ILE76, ILE114, LEU90, LEU116, ASN74, SER101, PHE98, HIS100, GLY99	0%
Pyrogallol	-5,6	Hydrogen :- Van der waals: GLU668, ARG318, ARG669, TRP353, ASN321, GLY352, ASN595, ARG596, GLY672	0%
Squalene	-5,6	Conventional Hydrogen :- Van der waals : ASP739, TYR238, GLN123, VAL121, VAL254, GLU738, ASP737	0%
Resorcinol	-5,2	Conventional Hydrogen : SER716, HIS704 Van der waals: SER720, ALA717, LEU702, ILE703, MET733, TRP734, PHE713, SER720	0%

Keterangan: Teks bold merupakan residu asam amino yang mirip dengan kontrol (saxagliptin) terhadap DPP-4

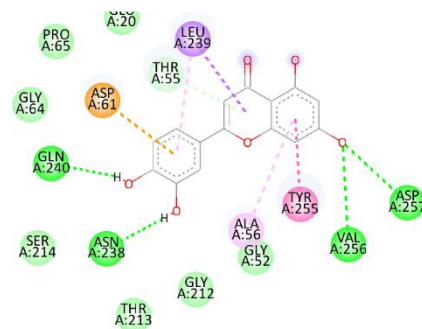
Afinitas Senyawa Aktif Eceng Gondok Terhadap SIRT6



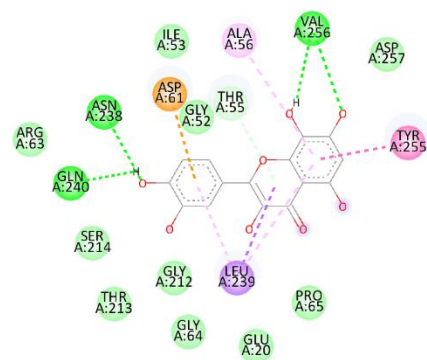
Gambar A Interaksi SIRT6 dengan Resveratrol (kontrol)



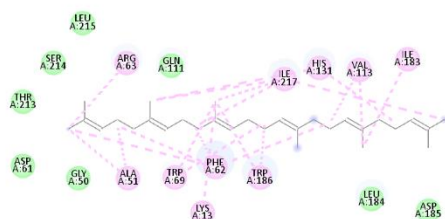
Gambar B Interaksi SIRT6 dengan Orientin



Gambar C Interaksi SIRT6 dengan Luteolin



Gambar D Interaksi SIRT6 dengan Gossypetin



Gambar E Interaksi SIRT6 dengan Squalene

Hasil penelitian yang dihasilkan di **tabel 3**. Hasil yang dihasilkan dari penambatan molekul SIRT6 dengan kontrol resveratrol untuk ΔG (energi ikatan bebas) didapatkan -6,0 kkal/mol dan memiliki 12 residu asam amino yaitu ikatan carbon hydrogen HIS66, van der waals PRO78, PRO60, THR55, TYR255, GLY64, ASP61, GLY67, dan ASP81, sigma LYS79, alkyl MET71 dan PRO65. Kemudian langkah selanjutnya dilakukan perbandingan hasil residu asam amino resveratrol sebagai kontrol dengan ligan daun *Eichhornia crassipes* terhadap reseptor SIRT6. Berdasarkan energi ikatan bebas (ΔG) dan persentase residu asam amino didapatkan 4 senyawa aktif terbaik dari 20 senyawa aktif yang diuji yaitu *orientin* (energi ikatan bebas (ΔG) -8,6 kkal/mol, persamaan residu asam amino 33%), *luteolin* (-7,9 kkal/mol, 8%), *gossypetin* (-7,8 kkal/mol, 16%), dan *squalene* (-7,8 kkal/mol, 8%).

Tabel 3 Nilai penambatan molekul Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Residu Asam Amino Senyawa Aktif Eceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) dan Resveratrol terhadap SIRT6

Ligan	Energi ikatan bebas (kkal/mol)	Residu asam amino	Persentase persamaan residu asam amino
Resveratrol	-6,0	Conventional Hydrogen: - Carbon Hydrogen: HIS66 Van der waals: Pro60, Pro78, Thr55, Tyr255, Gly64, Asp61, Gly67, Asp81	100%
Stigmasterol	-9,6	Hydrogen : - Van der waals : VAL68, MET134, MET155, ILE183, ARG218	0%
Gentisic	-9,2	Conventional Hydrogen : TRP69, THR213, ALA41, ASN112 Van der waals: PHE62, HIS131, GLN111, SER214	0%
Orientin	-8,6	Conventional Hydrogen : LEU239, GLU20, ASP61 Carbon Hydrogen : ASN238 , THR55 Van der waals : GLY254, VAL237, GLY212, GLY52, GLY67 , PRO60, GLY64 , PRO65	33%
Apigenin	-8,1	Conventional Hydrogen : ASN112, ALA51, THR213, SER214 Van der waals : ASP185, TRP69, PHE62, GLY50, LEU215, GLN216, ARG63	0%
Chrysoeriol	-8,1	Conventional Hydrogen : ASN112, THR213 Carbon Hydrogen : GLN111 Van der waals : ARG63, SER214, LEU215, GLY50, GLN216, PHE62, TRP69	0%
Kaempferol	-8,1	Conventional Hydrogen : THR213, SER214 Van der waals : GLN216, ARG63, TRP69, PHE62, ASN112, GLY50, LEU215	0%
Azaleatin	-8,1	Conventional Hydrogen : HIS131, ASN112, THR213 Carbon Hydrogen : GLN111 Van der waals : ASP185, LEU184, ILE183, SER214, GLY50, ILE217, ARG63, TRP69	0%

Luteolin	-7,9	Conventional Hydrogen : GLN240, ASP257, VAL256, ASN238 Van der waals : GLU20, PRO65, GLY64 , SER214, THR213, GLY212, GLY52	8%
Pipradrol	-7,9	Conventional Hydrogen : HIS131 Van der waals : VAL113, TRP69, GLN111, ARG63	0%
Gossypetin	-7,8	Conventional Hydrogen : VAL256, ASN238, GLN240 Pr-Donor Hydrogen : THR55 Van der waals : ASP257, GLY52, ILE53, ARG63, SER214, THR213, GLY212, GLY64 , GLU20, PRO65	16%
Lignin	-7,8	Hydrogen:- Van der waals : ASP188, ASP185, LEU184, ARG63, GLN111, TRP69, VAL113, ILE183, ARG218, LEU190	0%
Squalene	-7,8	Conventional Hydrogen :- Van der waals : LEU215, SER214, THR213, ASP61 , GLY50, GLN111, LEU184, ASP185	8%
Caffeic	-7,4	Conventional Hydrogen : GLU138, THR182 Carbon Hydrogen : GLY132 Van der waals : ASP125, LEU127, GLU129, VAL136, ASN133, GLN145, PRO191, THR144, LYS143	0%
Phytol	-6,5	Conventional Hydrogen : SER214, THR213 Van der waals : ASP185, LYS13, ARG63, GLN111, GLN216, LEU215, GLY50, LEU184	0%
Ferulic	-6,4	Hydrogen : SER214, ARG63, GLN111 Van der waals : GLY64 , ASP61 , GLY50, ASN112, VAL113, ILE217, THR213, LEU215	16%
p-Hydroxybenzoic	-5,8	Conventional Hydrogen : SER214 Carbon Hydrogen : GLN111 Van der waals : ASN112, PHE62, HIS131, ILE217, ARG63, GLY212, LEU215, GLU50, GLN216	0%
Chlorogenic	-5,8	Conventional Hydrogen : ASP188 Van der waals : LEU184, GLU187, TRP186, SER189, PRO219, ARG218, LEU190, ILE217, ARG63, TRP69	0%
Methyl Salicylate	-5,5	Conventional Hydrogen : GLN111, ARG63 Van der waals : VAL113, ASN112, HIS131, THR213, GLY50, ILE217, TRP69	0%
Pyrogallol	-5,4	Conventional Hydrogen : ASP61 , THR55 , ASN238 Carbon Hydrogen : GLY212 Van der waals : GLY52, GLN240, GLY254, TYR255	25%
Resorcinol	-5,0	Conventional Hydrogen : GLU100 Van der waals : PRO285, PRO123, ALA283, LEU280, LYS126	0%

Keterangan: Teks bold merupakan residu asam amino yang mirip dengan kontrol (resveratrol) terhadap SIRT6

PEMBAHASAN

Hasil Penambatan Molekul DPP-4 dengan Obat Kontrol dan Senyawa Aktif

Saxagliptin merupakan obat golongan DPP-4 inhibitor yang biasa digunakan dalam terapi diabetes mellitus tipe 2. Saxagliptin memiliki mekanisme yaitu menghambat DPP-4 agar GLP-1 dapat aktif sehingga hormon incretin dapat bekerja. Obat ini memiliki keuntungan yaitu lebih cepat diabsorpsi sebesar 67% serta memiliki resiko hipoglikemi yang rendah. Tetapi, obat ini memiliki efek samping yaitu mual dan muntah serta pusing.²

DPP-4 merupakan *type II transmembrane protein*, yang dimana fungsinya akan memotong membran dan melepaskannya ke sirkulasi darah dengan proses yang dinamakan *shedding*. DPP-4 memiliki efek yaitu menghambat hormon incretin yaitu GLP-1 sehingga sinyal pelepasan insulin pada pankreas terganggu sehingga glukosa dalam darah tidak dipecah dalam tubuh. DPP-4 juga akan mengakibatkan meningkatnya aktivitas dari FoxO1

sehingga terjadinya apoptosis dari sel β -pankreas akan terjadi destruksi dari sel β -pankreas.¹ Selain menghambat hormon incretin, DPP-4 juga akan menghambat cytokine, neuropeptide, dan juga *growth factor*.⁵

Hasil penambatan molekul DPP-4 dengan saxagliptin didapatkan Energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -7,8 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å dengan total 10 residu asam amino. Afinitas yang dipakai pada penelitian ini adalah ΔG sebagai energi ikatan bebas dan persentase persamaan residu asam amino. Jika semakin kecil ΔG (kurang dari -7 kkal/mol), maka semakin mudah ligan akan menempel pada reseptornya.¹⁰ Sedangkan jika persentase residu asam aminonya semakin tinggi, maka semakin mirip aktivitasnya dengan residu asam amino tersebut.¹¹ Terdapat 2 senyawa aktif dari 20 senyawa aktif pada eceng gondok yang memiliki afinitas ΔG lebih kecil, dan residu asam amino yang lebih besar yaitu stigmasterol dari golongan sterol (ΔG -8,7 kkal/mol,

persamaan residu asam amino 60%) dan luteolin dari golongan flavonoid (ΔG -8,7 kkal/mol, 60%). Jadi, hasil docking tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif pada golongan sterol yaitu stigmasterol dan golongan flavonoid yaitu luteolin dapat diprediksikan menghambat DPP-4. Namun, memiliki potensi lebih rendah dibandingkan kontrol.

Stigmasterol merupakan senyawa aktif golongan sterol pada eceng gondok. Senyawa aktif ini memiliki efek yaitu selain antidiabetes juga memiliki efek lain seperti antiosteoarthritis, antikanker, dan antiinflamasi.¹² Sedangkan luteolin merupakan senyawa aktif golongan flavonoid yang memiliki efek selain antidiabetes juga memiliki efek *cardioprotective* dan antiinflamasi.¹³

Hasil Penambatan Molekul SIRT6 dengan Obat Kontrol dan Senyawa Aktif

Resveratrol merupakan golongan obat polyphenol stilbenoid. Resveratrol sendiri memiliki efek yaitu menjadi antioxidant pada tubuh sehingga dapat mencegah destruksi dari sel β -pankreas. Selain sebagai antioxidant, resveratrol juga dapat berperan sebagai antiinflamasi dan *cardioprotective*. Akan tetapi, resveratrol tidak bisa dikonsumsi pada pasien yang hipersensitivitas terhadap obat tersebut dan memiliki penyakit hepar seperti hepatitis.⁴

SIRT6 (*Sirtuin 6*) terletak pada nukleus di sel, yang di mana nukleus ini akan membantu DNA untuk memperbaiki, mengatur ekspresi gen metabolik, dan mempertahankan stabilitas genom. SIRT6 memiliki peran penting dalam regulasi glukosa. SIRT6 berfungsi untuk mencegah disfungsi dari sel- β pankreas, SIRT6 menjaga agar sekresi insulin tetap stabil dan mencegah terjadinya diabetes mellitus. Selain itu, SIRT6 juga berfungsi untuk menghambat terjadinya gluconeogenesis dengan cara menghambat FoxO1.⁴

Hasil penambatan molekul SIRT6 dengan resveratrol didapatkan Energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -6,0 kkal/mol dan RMSD 0,0 Å dengan total 12 residu asam amino. Terdapat 4 senyawa aktif pada daun eceng gondok yang mampu mengaktivasi fungsi dari SIRT6 antara lain, pada golongan flavonoid terdapat orientin (ΔG -8,6 kkal/mol, persamaan residu asam amino 33%), luteolin (ΔG -7,9 kkal/mol; 8%), gossypetin (ΔG -7,8 kkal/mol; 16%), dan pada golongan sterol squalene (ΔG -7,8 kkal/mol; 8%). Dari hasil penambatan molekul tersebut, senyawa aktif flavonoid dan sterol memiliki efek *free radical scavenger* dan antioxidant sehingga dapat mengaktifkan kerja dari SIRT6.¹⁴ Selain itu orientin memiliki efek antioxidant dan antibakteri. Luteolin memiliki efek selain antidiabetes juga memiliki efek *cardioprotective* dan antiinflamasi.² Selain itu, gossypetin memiliki efek antiinflamasi selain memiliki efek antidiabetes. Pada senyawa aktif squalene memiliki efek antiinflamasi.¹²

KESIMPULAN

1. Senyawa aktif eceng gondok mampu menghambat DPP-4, sehingga berpotensi sebagai antidiabetes. Adapun senyawa aktif eceng gondok yaitu stigmasterol dari golongan sterol dan luteolin dari golongan flavonoid memiliki afinitas terhadap DPP-4 lebih kecil dibandingkan kontrol
2. Senyawa aktif eceng gondok mampu mengaktivasi SIRT6, sehingga berpotensi sebagai antidiabetes. Senyawa aktif eceng gondok yang mampu mengaktivasi SIRT6 antara lain orientin, luteolin, dan gossypetin dari golongan flavonoid serta sterol dari golongan squalene memiliki afinitas terhadap SIRT6 lebih kecil dibandingkan kontrol
3. Senyawa aktif eceng gondok diprediksi memiliki potensi antidiabetes melalui mekanisme penghambatan DPP-4 lebih baik dibandingkan aktivasi dari SIRT6.

SARAN

Saran peneliti hasil prediksi harus dibuktikan secara laboratorium baik in vitro yaitu melalui kultur jaringan atau placebo untuk in vivo bisa melalui binatang seperti mencit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih ditunjukkan kepada IOM, FK Unisma dan dr. Rahma Trilliana, M. Kes, PhD sebagai *peer reviewer* atas dukungan dan arahannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Damayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S. and Soeatmadji, D. W. (2019) **The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis**, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11 (Special Issue 6), pp. 72–79.
2. Dave, D. J. (2011) **Saxagliptin: A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes mellitus**, *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2 (4), pp. 230–235. DOI:10.4103/0976-500X.85934.
3. Goyal, R. and Jilal, I. (2022) **Diabetes Mellitus Type 2**.
4. Kuang, J., Chen, L., Tang, Q., Zhang, J., Li, Y. and He, J. (2018, February 27) **The role of Sirt6 in obesity and diabetes**, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A. DOI:10.3389/fphys.2018.00135.
5. Nabilah, J. F. (2022) **Pengaruh Ekstrak Daun Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus***

- novergicus*) **Hiperglikemia dan Pemanfaatannya Sebagai Sumber Belajar Biologi.**
6. Rajapakse, S. S., Khanna, S., Andrew, M. E., Ustin, S. L. and Lay, M. (2006) **Identifying and classifying water hyacinth (*Eichhornia crassipes*) using the HyMap sensor**, in: *Remote Sensing and Modeling of Ecosystems for Sustainability III*. SPIE, 6298, pp. 629804.
 7. Röhrborn, D., Wronkowitz, N. and Eckel, J. (2015) **DPP4 in diabetes**, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Research Foundation.
 8. Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P. V. T., Martins, N. and Sharifi-Rad, J. (2018) **Resveratrol: A double-edged sword in health benefits**, *Biomedicines*. MDPI AG..
 9. Junaidin, Chaerani, S. and Fadla, N.H. (2019). **Studi Homologi Modeling Enzim Tirosinase (Homo Sapiens) dengan Menggunakan Swiss-Model.**
 10. Bakrim, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L. H., El Omari, N., et al. (2022, October 1) **Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol, Antioxidants**. MDPI. DOI:10.3390/antiox11101912.
 11. Aziz, N., Kim, M.-Y. and Cho, J. Y. (2022) **Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies.**
 12. Huang, Z. R., Lin, Y. K. and Fang, J. Y. (2009, January) **Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology**, *Molecules*. DOI:10.3390/molecules14010540.