

STUDI *IN SILICO* MURBEI PUTIH (*Morus alba*) TERHADAP ENZIM DPP-4 DAN RESEPTOR AMILIN SEBAGAI PENURUN NAFSU MAKAN PADA ANAK OBESITAS

Silmi Syarifah¹, Yoni Rina Bintari², Yeni Amalia³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Angka obesitas pada anak saat ini meningkat secara nasional, sedangkan terapi yang ada saat ini masih menghadapi berbagai tantangan. Intervensi terhadap pengaturan nafsu makan salah satunya melalui inhibisi enzim DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin dapat menjadi alternatif terapi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi daun murbei putih (*Morus alba*) sebagai penurunan nafsu makan pada anak obesitas melalui penghambatan DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin.

Metode: *Molecular docking* dari 32 senyawa ligan uji senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) terhadap DPP-4 dan reseptor amilin. Uji prediksi fisikokimia dan ADMET dilakukan melalui situs web pkCSM. Uji penambatan dilakukan menggunakan *software* PyRx dan Biovia Discovery Drug Penelitian ini merupakan studi deskriptif terhadap kontrol.

Hasil: Setelah melalui uji prediksi fisikokimia dan ADMET didapatkan 19 senyawa yang dilanjutkan uji penambatan. Hasil penambatan senyawa terbaik dari enzim DPP-4 dibandingkan dengan kontrol dengan nilai ΔG -6.1 kkal/mol adalah senyawa epicatechin, kaempferol, quercetin, dan morin dengan nilai ΔG tertinggi sebesar -6.8 kkal/mol dan persentase persamaan asam amino sebesar 35,7%. Hasil penambatan senyawa terbaik dari reseptor amilin dibandingkan dengan kontrol dengan ΔG -6.2 kkal/mol adalah kuwanon-s, morusin, 8-geranylpigenine, beta-sitosterol, dan cyclomorusin dengan nilai ΔG tertinggi sebesar -7.2 kkal/mol dengan persamaan asam amino tertinggi sebesar 54,5%.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) berpotensi menghambat DPP-4 dan mengaktivasi reseptor amilin.

Kata Kunci: Penurun Nafsu Makan; *Morus alba*; DPP-4; Reseptor Amilin; *In Silico*.

*Korespondensi: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

+62-341-57892

yeniamalia@unisma.ac.id

IN SILICO STUDY OF WHITE MULBERRY (*Morus alba*) AS AN APPETITE DEPRESSANT THROUGH DPP-4 ENZYME AND AMYLIN RECEPTOR IN CHILDREN OBESITY

Silmi Syarifah¹, Yoni Rina Bintari², Yeni Amalia³

¹Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: The number of obesity in Indonesian's children is currently increasing, while the therapy currently used still has many challenges. Management of obesity can be focused on regulating appetite through inhibition of the DPP-4 enzyme and activation of amylin receptors. This study aims to see the potential of white mulberry leaves (*Morus alba*) as an appetite depressant in children with obesity through inhibition of DPP-4 and activation of amylin receptors.

Methods: Molecular docking of 32 white mulberry (*Morus alba*) compounds towards DPP-4 and amylin receptor. Physicochemical and ADMET prediction test are conducted by pkCSM website. The docking test are performed using PyRx and Biovia Discovery Drug. This research is a descriptive based study towards the control.

Results: After physicochemical and ADMET test, 19 compounds were selected for docking. The best compound docking results of DPP-4 enzyme compared to the control with a ΔG value of -6.1 kcal/mol were epicatechin, kaempferol, quercetin, and morin with the highest ΔG values of -6.8 kcal/mol and percentage of amino acid similarity is 35,7%. The best compound docking results of amylin receptors compared to the control with a ΔG value of -6.2 kcal/mol were kuwanon-s, morusin, 8-geranylpigenine, beta-sitosterol, and cyclomorusin with the highest ΔG values of -7.2 kcal/mol and percentage of amino acid similarity of 54,5%.

Conclusion: : The active compounds in white mulberry leaves (*Morus alba*) have the potential to inhibit DPP-4 and activate amylin receptors.

Keywords: Appetite Depressant; *Morus alba*; DPP-4; Amylin Receptor; *In Silico*

*Corresponding author: dr. Yeni Amalia, Sp.A., M.Biomed

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193, Malang City, East Java, Indonesia, 65144

+62-341-57892

PENDAHULUAN

Obesitas pada anak merupakan kondisi penumpukan lemak berlebih dalam tubuh yang dapat terjadi apabila asupan kalori melebihi pengeluaran energi serta. Obesitas dapat disebabkan karena gaya hidup tidak sehat seperti kurangnya aktivitas fisik dan pemilihan makanan¹. Anak dapat dikategorikan obesitas apabila nilai status antropometri berdasarkan panjang atau tinggi badan per umur $> +3$ SD (standar deviasi)². Menurut Riskesdas pada tahun 2018, prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas anak usia 5 – 12 tahun di Indonesia sebanyak 20%³. Individu dengan obesitas sering menunjukkan adanya peningkatan leptin yang sebanding dengan kadar lemak tubuh, sehingga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya resistensi leptin. Kondisi ini merupakan kondisi di mana tubuh memerlukan leptin yang lebih tinggi untuk dapat mengurangi nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi⁴. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi makan dapat menjadi faktor penambahan berat badan dapat disebabkan karena adanya gangguan dalam mekanisme kontrol nafsu⁵.

Pengaturan nafsu makan untuk menjaga keseimbangan energi diatur oleh interaksi yang kompleks oleh tubuh. Pengaturan keseimbangan energi negatif jangka pendek yang juga memicu efek anoreksigenik diatur oleh beberapa hormon seperti hormon inkretin dan juga amilin⁴. Hormon inkretin seperti GLP-1 merupakan hormon yang bekerja dengan meningkatkan pengeluaran insulin, menghambat pengosongan lambung, dan menurunkan nafsu makan⁶. Pengeluaran GLP-1 dimodulasi oleh enzim dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). DPP-4 merupakan anggota keluarga prolyl oligopeptidase⁷. Pada saat disekresikan ke peredaran darah, GLP-1 akan didegradasi secara cepat oleh DPP-4 yang menyebabkan penghambatan potensi akses reseptor GLP-1 di otak atau organ perifer melalui mekanisme endokrin. Degradasi ini akan menyebabkan inaktivasi GLP-1 sehingga akan menurunkan pengeluaran insulin. Untuk itu diperlukan penghambatan DPP-4 sehingga dapat meningkatkan sekresi GLP-1 dan memperbaiki fungsi insulin⁸.

Dalam mengatur regulasi nafsu makan juga terdapat amilin. Amilin merupakan polipeptida asam amino 37 yang dikeluarkan melalui sel β -pankreas dan dikosekresikan bersama insulin serta berperan dalam pengaturan homeostasis glukosa⁹. Dalam perannya sebagai pengatur nafsu makan, amilin bekerja melalui induksi aktivasi Fos di area postrema dan beberapa

nukleus di otak seperti nukleus traktus solitarius, nukleus parabrachial lateral, dan nukleus sentral amigdala¹⁰. Aktivasi sinyal tersebut akan menurunkan asupan makan. Amilin juga dapat berikatan dengan nukleus arkuata untuk menurunkan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi¹¹.

Indonesia memiliki berbagai macam tanaman herbal, salah satunya murbei putih (*Morus alba*) yang merupakan salah satu tumbuhan dari keluarga Moraceae. Penelitian *in vitro* sebelumnya menyatakan bahwa kulit batang murbei putih memiliki potensi sebagai penghambat aktivitas DPP-4¹². Selain itu, penelitian *in vivo* yang pernah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa murbei putih memiliki potensi dapat menurunkan obesitas pada tikus yang diinduksi lemak¹³. Oleh karena itu, diperlukan studi awal melalui metode *in silico* untuk mengetahui potensi murbei putih (*Morus alba*) sebagai agen antiobesitas melalui protein target yang berfokus untuk menurunkan nafsu makan.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian menggunakan desain penelitian *in silico* melalui *molecular docking* dengan menambatkan senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) terhadap protein DPP-4 (6B1E) dan reseptor amilin (8F2B). Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus hingga November 2024 di Universitas Islam Malang.

Alat dan Bahan

Penelitian dilakukan menggunakan perangkat keras, adalah laptop lenovo dengan processor AMD Ryzen 5 500U dan sistem operasi Windows 11 Pro versi 23H2 64 bit. Beberapa program perangkat lunak yang digunakan di antaranya Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases yang dapat diakses melalui situs (<https://phytochem.nal.usda.gov/>), PubChem yang dapat diakses melalui situs (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), RCSB Protein Data Bank yang dapat diakses melalui situs (<https://www.rcsb.org/>), pkCSM yang dapat diakses melalui (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsbm/>), Biovia Discovery Studio Visualizer v24.1.0.23298 yang dapat diakses melalui situs (<https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>), PyRx – Python Prescription 0.8 yang dapat diakses melalui situs (<https://pyrx.sourceforge.io/>), dan PyMOL v.3.0.4 yang dapat diakses melalui situs

(<https://www.pymol.org/>). Bahan yang digunakan merupakan senyawa aktif dari daun murbei putih (*Morus alba*).

Tahapan Penelitian

Penentuan Senyawa Aktif

Senyawa aktif daun murbei putih didapatkan melalui situs web Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases melalui situs web (<https://phytochem.nal.usda.gov/>) dan jurnal. Dari hasil pencarian tersebut didapatkan didapatkan 81 senyawa aktif. Kemudian dipilih hanya metabolit sekunder dan didapatkan 32 senyawa yang ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Prediksi Fisikokimia dan ADMET

Senyawa yang sudah didapat kemudian dicari struktur canonical SMILE melalui PubChem pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Setelah didapat struktur SMILE, kemudian dilakukan prediksi nilai fisikokimia serta farmakokinetik dan toksisitas melalui pkCSM pada situs web (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Prediksi dilakukan dengan memilih opsi 'pkCSM' dan kemudian masukkan struktur SMILE senyawa pada kolom pencarian dan pilih opsi 'ADMET'. Kemudian akan didapat nilai fisikokimia dan ADMET.

Preparasi Bahan

Protein target didapatkan melalui RCSB Protein Data Bank pada situs web (<https://www.rcsb.org/>) adalah DPP-4 (6B1E) dan reseptor amilin (8F2B). Kemudian dilakukan preparasi protein melalui Biovia Drug Discovery dengan melepaskan ligan asli dari protein dengan memilih opsi 'scripts' kemudian 'selection' dan pilih 'select ligands' dan pilih tanda silang merah. Setelah itu dilakukan penghapusan molekul yang tidak digunakan seperti air dengan memilih opsi 'scripts' kemudian 'selection' dan pilih 'select water molecules' dan pilih tanda silang merah. Setelah

penghapusan tersebut, protein kemudian ditambahkan atom hidrogen polar dengan memilih opsi 'chemistry' kemudian 'hydrogens' dan pilih 'add polar'. Protein yang telah dipreparasi kemudian disimpan dalam bentuk pdb.

Selain itu, dilakukan juga preparasi ligan dengan memisahkan *native ligand* dari protein dan kemudian disimpan dalam bentuk pdb.

Validasi Metode Molecular Docking

Validasi dilakukan untuk menentukan posisi dan ukuran *grid box* yang akan digunakan¹⁴. Ligan asli protein akan dilakukan *redocking* dengan protein target melalui PyRx. Dalam proses ini dilakukan pengaturan *grid box* dengan mengatur ukuran *grid* sesuai dengan letak ligan asli. Setelah dilakukan *redocking*, kemudian dilihat nilai RMSD ligan asli sebelum dilakukan dan setelah dilakukan *redocking* melalui PyMOL. Metode dikatakan valid apabila nilai RMSD < 2 Å¹⁴. Dalam melakukan proses validasi metode ini dilakukan pengulangan sebanyak delapan kali.

Penambatan dan Visualisasi Senyawa Aktif Murbei Putih terhadap Protein Target

Penambatan senyawa aktif murbei putih dan protein DPP-4 dan reseptor amilin dilakukan menggunakan PyRx. Senyawa aktif yang digunakan dimasukkan ke dalam PyRX dan dilakukan *minimizing* dan diubah menjadi pdbqt. Setelah itu, senyawa ditambatkan dengan protein target dengan pengaturan *grid box* disesuaikan dengan letak *grid box* hasil validasi. Setelah didapatkan hasil *docking* kompleks ligan-protein, kemudian dilihat hasil energi ikatan bebas (ΔG) dan nilai RMSD terendah. Hasil kompleks ligan-protein kemudian divisualisasikan melalui Biovia dan dibandingkan residu asam amino ligan uji dengan residu asam amino reseptor target.

Tabel 1. Senyawa Aktif Murbei Putih

No	Senyawa	Kode	SMILE
1.	8-geranylapigenin	139030828	<chem>CC(=CCCC(=CC(=O)C1=C(C=C(C2=C1OC(=CC2=O)C3=CC=C(C=C3)O)O)O)C)C</chem>
2.	Astragaloside	5488387	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)COC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
3.	Benzofuran	9223	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CO2</chem>
4.	Benzoic acid	243	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>
5.	Beta-Gamma-Hexenol	5281167	<chem>CCC=CCCO</chem>

6.	Beta-sitosterol	222284	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>
7.	Caffeic acid	689043	<chem>C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)O)O)O</chem>
8.	Chlorogenic acid	1794427	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O)O</chem>
9.	Coumarin	323	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC(=O)O2</chem>
10.	Cyclomorusin	5481969	<chem>CC(=CC1C2=C(C3=C(O1)C=C(C=C3)O)OC4=C(C2=O)C(=CC5=C4C=CC(O5)(C)C)O)C</chem>
11.	Epicatechin	72276	<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
12.	Fagomine	72259	<chem>C1CNC(C(C1O)O)CO</chem>
13.	Gallic acid	370	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>
14.	Gentisic acid	3469	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)C(=O)O)O</chem>
15.	Isoquercitrin	5280804	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
16.	Kaempferol	5280863	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
17.	Kuwanon S	6450924	<chem>CC(=CCCC(=CCC1=C(C=CC(=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)C)C</chem>
18.	Morin	5281670	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
19.	Morusin	5281671	<chem>CC(=CCC1=C(OC2=C(C1=O)C(=CC3=C2C=CC(O3)(C)C)O)C4=C(C=C(C=C4)O)O)C</chem>
20.	Neochlorogenic acid	5280633	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O)O</chem>
21.	Nortropanoline	124434	<chem>C1CC2(C(C(C(C1N2)O)O)O)O</chem>
22.	Quercetin	5280343	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
23.	Quercitrin	5280459	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC2=C(OC3=C(C=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
24.	Resveratrol	445154	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C2=CC(=CC(=C2)O)O)O</chem>
25.	Rutin	5280805	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
26.	Sanggenone K	44258299	<chem>CC(=CCCC1(C=CC2=C(C=CC(=C2O1)C3=C(C(=O)C4=C(C=C(C=C4O3)O)O)CC=C(C)C)O)C)C</chem>
27.	Scopoletin	5280460	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C=CC(=O)O2)O</chem>
28.	Scopolin	439514	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C=CC(=O)O2)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
29.	Stilbene	638088	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC2=CC=CC=C2</chem>
30.	Syringic acid	10742	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C(=O)O</chem>
31.	Trigonelline	5570	<chem>C[N+](1)=CC=CC(=C1)C(=O)[O-]</chem>
32.	Vanillic acid	8468	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C(=O)O)O</chem>

Keterangan: Tabel 1 menunjukkan data senyawa aktif yang digunakan untuk dilakukan uji fisikokimia, farmakokinetik, dan *docking*. Data diambil dari Dr. Duke's Databases dan jurnal.

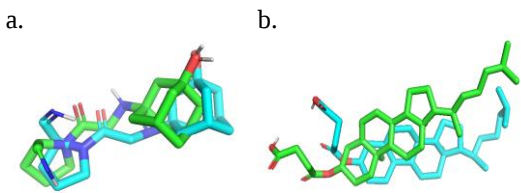
HASIL PENELITIAN
Hasil Validasi Penambatan

Hasil *redocking* protein DPP-4 dengan ligan asli vildagliptin diperoleh hasil RMSD 1.296 Å. Hasil *redocking* protein reseptor amilin dengan ligan asli diperoleh hasil RMSD 1.369 Å yang ditunjukkan pada **Tabel 2**. Hasil validasi metode dari kedua protein dinyatakan valid karena nilai RMSD keduanya <2 Å.

Tabel 2. Hasil Validasi

<i>Native Ligand</i>	Pengulangan	RMSD
Vildagliptin	8 kali	1.296 Å
CHS	8 kali	1.369 Å

Keterangan: Data hasil validasi metode menggunakan PyRx sesudah *redocking native ligand*.



Gambar 1. Hasil Validasi Metode

Keterangan: a. Vildagliptin; b. Cholesterol Hemissuccinate (CHS). Visualisasi *native ligand* sebelum *redocking* (hijau) dan setelah *redocking* (biru).

Hasil Prediksi Fisikokimia dan ADMET

Hasil prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik serta toksisitas senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) dapat dilihat pada **Tabel 3** dan **Tabel 4**. Uji prediksi fisikokimia dinilai melalui parameter kriteria Lipinski. Dari hasil uji pada **Tabel 3** didapatkan 28 senyawa memenuhi nilai fisikokimia dan 4 senyawa aktif daun murbei putih tidak memenuhi nilai fisikokimia, meliputi astragaloside, isoquercitrin, quercitrin, dan rutin. Sementara pada uji farmakokinetik dari 28 senyawa tersebut, didapatkan 20 senyawa aktif daun yang memiliki nilai farmakokinetik yang paling baik. Selanjutnya, 19 senyawa aktif ini akan dilakukan uji penambatan terhadap enzim DPP-4 dan reseptor amilin.

Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Murbei Putih

Senyawa	CID	Rumus Molekul	MW	LogP	HBD	HBA	Memenuhi (Ya/Tidak)
8-geranylapigenin	139030828	C ₂₅ H ₂₄ O ₆	420.461	5.4522	3	6	Ya
Astragaloside	5488387	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	640.547	-2.4117	10	17	Tidak
Benzofuran	9223	C ₈ H ₆ O	118.135	2.4328	0	1	Ya
Benzoic acid	243	C ₇ H ₆ O ₂	122.123	1.3848	1	1	Ya
Beta-Gamma-Hexenol	5281167	C ₆ H ₁₂ O	100.161	1.335	1	1	Ya
Beta-sitosterol	222284	C ₂₉ H ₅₀ O	414.718	8.0248	1	1	Ya
Caffeic acid	689043	C ₉ H ₈ O ₄	180.159	1.1956	3	3	Ya
Chlorogenic acid	1794427	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.31	-0.645	6	8	Ya
Coumarin	323	C ₉ H ₆ O ₂	146.145	1.793	0	2	Ya
Cyclomorusin	5481969	C ₂₅ H ₂₂ O ₆	418.445	5.4551	2	6	Ya
Epicatechin	72276	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.271	1.5461	5	6	Ya
Fagomine	72259	C ₆ H ₁₃ NO ₃	147.174	-1.9376	4	4	Ya
Gentisic acid	3469	C ₇ H ₆ O ₄	154.121	0.796	3	3	Ya
Gallic acid	370	C ₇ H ₆ O ₅	170.12	0.5016	4	4	Ya
Isoquercitrin	5280804	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464.379	-0.5389	8	12	Tidak

Senyawa	CID	Rumus Molekul	MW	LogP	HBD	HBA	Memenuhi (Ya/Tidak)
Kaempferol	5280863	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.23	2.2824	4	6	Ya
Kuwanon S	6450924	C ₂₅ H ₂₆ O ₅	406.478	5.812	3	5	Ya
Morin	5281670	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.238	1.988	5	7	Ya
Morusin	5281671	C ₂₅ H ₂₄ O ₆	420.46	5.269	3	6	Ya
Neochlorogenic acid	5280633	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.311	-0.6459	6	8	Ya
Nortropanoline	124434	C ₇ H ₁₃ NO ₄	175.184	-2.4767	5	5	Ya
Quercetin	5280343	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.238	1.988	5	7	Ya
Quercitrin	5280459	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.38	0.4887	7	11	Tidak
Resveratrol	445154	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	228.247	2.9738	3	3	Ya
Rutin	5280805	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.521	-1.6871	10	16	Tidak
Sanggenone K	44258299	C ₃₀ H ₃₂ O ₆	488.58	6.9962	3	6	Ya
Scopoletin	5280460	C ₁₀ H ₈ O ₄	192.17	1.5072	1	4	Ya
Scopolin	439514	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.311	-1.0197	4	9	Ya
Stilbene	638088	C ₁₄ H ₁₂	180.25	3.857	0	0	Ya
Syringic acid	10742	C ₉ H ₁₀ O ₅	198.174	1.1076	2	4	Ya
Trigonelline	5570	C ₇ H ₇ NO ₂	137.138	-1.1254	0	2	Ya
Vanillic acid	8468	C ₈ H ₈ O ₄	168.148	1.099	2	3	Ya

Keterangan: Tabel 3 menunjukkan data prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*). MW (molecular weight), berat molekul; HBD (hydrogen bond donor), donor ikatan hidrogen; HBA (hydrogen bond acceptor), akseptor ikatan hidrogen.

Tabel 4. Hasil Prediksi ADMET Senyawa Aktif Murbei Putih

Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme				Eks-kresi	Toksistas	
	AI (%)	P. Caco2	VDSS (log L/kg)	BBB (log BB)	CNS (log PS)	CYP2D6 substrat	CYP3A4 substrat	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Total clearance	AMES toxicity	Hepato-toksistas
8-geranyl-apigenin	88.728	0.712	-0.615	-1.208	-1.869	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.321	Tidak	Tidak
Benzo-furan	98.392	1.223	0.046	0.474	-1.425	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.364	Tidak	Tidak
Benzoic acid	100	1.707	-1.64	-0.22	-2.002	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.707	Tidak	Tidak
Beta-Gamma-Hexenol	97.015	1.344	0.117	0.025	-1.905	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.462	Tidak	Tidak

Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme				Ekskresi	Toksisitas	
	AI (%)	P. Caco2	VDSS (log L/kg)	BBB (log BB)	CNS (log PS)	CYP2D6 substrat	CYP3A4 substrat	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Total clearance	AMES toxicity	Hepato-toksitas
Beta-sitosterol	92.986	1.331	1.161	0.504	-0.983	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.591	Tidak	Tidak
Caffeic acid	60.253	0.228	-0.883	-0.732	-2.599	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.537	Tidak	Tidak
Chlorogenic acid	31.03	-0.51	-1.316	-1.382	-4.0	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.319	Tidak	Tidak
Coumarin	99.779	1.333	-0.206	0.199	-1.554	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.971	Tidak	Tidak
Cyclo-morusin	91.06	0.941	-0.537	-0.368	-1.421	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.092	Tidak	Tidak
Epicatechin	68.829	-0.283	1.027	-1.054	-3.298	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.183	Tidak	Tidak
Fagomine	74.352	0.189	0.397	-0.416	-3.36	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.074	Tidak	Tidak
Gallic acid	50.311	-0.467	-1.078	-0.93	-2.816	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.55	Tidak	Tidak
Gentisic acid	80.078	0.542	-1.515	-0.697	-3.283	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.587	Tidak	Tidak
Kaempferol	74.29	0.032	1.274	-0.939	-2.228	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.477	Tidak	Tidak
Kuwanon S	92.613	0.922	0.626	-0.882	-1.794	Tidak	Ya	Tidak	Ya	0.447	Tidak	Tidak
Morin	75.408	-0.294	1.229	-1.18	-3.389	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.486	Tidak	Tidak
Morusin	93.48	0.04	0.079	-1.16	-1.83	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.224	Tidak	Tidak
Neochlorogenic acid	36.377	-0.84	0.581	-1.047	-3.856	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.307	Tidak	Tidak
Nortropanoline	44.401	-0.173	-0.274	-1.216	-4.001	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.898	Tidak	Ya
Quercetin	77.207	-0.229	1.559	-1.098	-3.065	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.407	Tidak	Tidak
Resveratrol	90.935	1.17	0.296	-0.048	-2.067	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.076	Tidak	Tidak
Sanggenone K	100	0.594	-0.144	-1.053	-1.615	Tidak	Ya	Tidak	Ya	-0.015	Tidak	Tidak
Scopoletin	95.277	1.184	0.034	-0.299	-2.32	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.73	Tidak	Tidak
Scopolin	48.119	0.377	-0.611	-1.286	-3.954	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.716	Tidak	Tidak
Stilbene	94.791	1.579	0.73	0.608	-1.174	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	0.166	Tidak	Tidak
Syringic acid	73.076	0.496	-1.443	-0.191	-2.701	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.646	Tidak	Tidak
Trigone-line	96.44	1.124	-0.758	-0.234	-2.739	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.378	Tidak	Tidak
Vanillic acid	78.152	0.33	-1.739	-0.38	-2.628	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.628	Tidak	Tidak

Keterangan: Data hasil uji farmakokinetik senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*). AI, absorpsi intestinal.

Hasil Penambatan Senyawa Aktif Murbei Putih dengan Protein DPP-4 dan Reseptor Amilin

Nilai hasil ikatan energi bebas dan interaksi residu asam amino dari proses penambatan senyawa aktif dengan DPP-4 ditunjukkan pada **Tabel 5**. Dari penambatan senyawa aktif daun murbei putih terhadap enzim DPP-4 didapatkan empat senyawa memiliki nilai energi ikatan bebas lebih kecil dari kontrol meliputi senyawa morin, quercetin, kaempferol, dan epicatechin. Pada **Gambar 2** menunjukkan hasil visualisasi

2D kontrol serta empat kompleks senyawa uji tersebut terhadap enzim DPP4. Sedangkan pada penambatan senyawa aktif daun murbei putih terhadap reseptor amilin didapatkan lima senyawa memiliki nilai energi ikatan bebas lebih kecil dari kontrol meliputi cyclomorusin, beta-sitosterol, 8-geranylapigenin, morusin, dan kuwanon-s. Visualisasi 2D interaksi residu asam amino kontrol serta lima kompleks senyawa uji terhadap reseptor amilin yang ditunjukkan pada **Gambar 3**.

Tabel 5. Hasil Penambatan Ligan Uji Murbei Putih dengan DPP-4

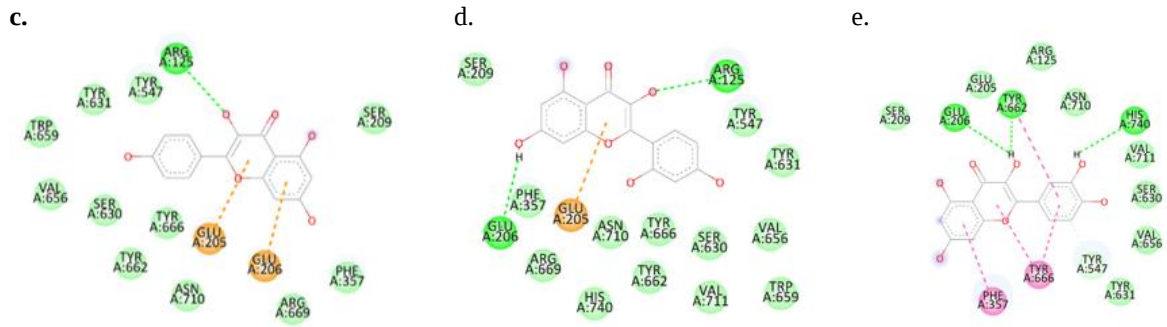
Ligan	Energi Ikatan Bebas (ΔG)	Residu Asam Amino	Persentase (%)
Vildagliptin (kontrol)	-6.1	Conventional Hydrogen Bond: Glu205, Glu206, Arg125, Asn710, Tyr547, Tyr631 Van Der Walls: Trp659, Val711, Ser209 Unfavorable Bump: Ser630 Alkyl: Phe357 Pi-Alkyl: Val656, Tyr666, Tyr662	100
Morin	-6.8	Conventional Hydrogen Bond: Arg125, Glu206 Van Der Walls: Tyr547, Tyr631, Val656, Trp659 , Ser630, Val711 , Tyr666, Tyr662, Asn710, His740, Arg669, Phe357, Ser209 Lain-Lain: Glu205	35,7
Quercetin	-6.7	Conventional Hydrogen Bond: Glu206 , Tyr662, His740 Van Der Walls: Ser209 , Glu205, Arg125, Asn710, Val711 , Ser630, Val656, Tyr631 Lain-Lain: Tyr547, Tyr666, Phe357	21,4
Kaempferol	-6.4	Conventional Hydrogen Bond: Arg125 Van Der Walls: Ser209 , Phe357, Arg669, Asn710, Tyr662, Tyr666, Ser630, Val656, Trp659 , Tyr631, Tyr547 Lain-Lain: Glu205, Glu206	21,4
Epicatechin	-6.3	Conventional Hydrogen Bond: Asn710 , His740, Ser630, Ser209 Van Der Walls: Val711 , Val656, Tyr631, Glu205, His126, Glu204 Lain-Lain: Tyr547, Tyr666, Tyr662, Arg125	14,3
Caffeic acid	-6	Conventional Hydrogen Bond: Glu206, Glu205 Van Der Walls: Phe357, Tyr547, Tyr631, Ser630, Val711 , Val656, Trp659 , Tyr662 Lain-Lain: Tyr666	28,6
Scopoletin	-5.6	Conventional Hydrogen Bond: Ser630, Asn710 Van Der Walls: Val711 , His740, Arg125, Glu205, Phe357, Tyr547 Alkyl: Tyr631 Pi-Alkyl: Val656 , Trp659 Lain-Lain: Glu206, Tyr666, Tyr662	21,4
Stilbene	-5.6	Van Der Walls: Glu206, Tyr662, Asn710, Val711 , Ser630, Val656, Trp659 , Tyr631, Tyr547 Lain-Lain: Tyr666, Phe357	14,3
Resveratrol	-5.3	Conventional Hydrogen Bond: - Van Der Walls: Ser209 , Asn710, Glu206, Tyr662, Ser630, Val711 , Val656, Trp659 , Tyr631, Tyr666, Tyr547, Arg125 Lain-Lain: Glu205	21,4
Gentisic acid	-5.2	Conventional Hydrogen Bond: - Van Der Walls: Phe357, Tyr547, Tyr631, Val656, Trp659 , Val711 , His740, Asn710, Arg125, Glu205 Lain-Lain: Ser630, Tyr662, Tyr666	14,3
Coumarin	-5.1	Conventional Hydrogen Bond: Asn710, Arg125 Van Der Walls: Tyr547, Tyr666, Phe357, Glu205, Val711 , His740, Ser630, Tyr662 Lain-Lain: Glu206	21,4
Fagomine	-4.9	Conventional Hydrogen Bond: Glu206, Glu205	14,3

Ligan	Energi Ikatan Bebas (ΔG)	Residu Asam Amino	Persentase (%)
		Van Der Walls: Ser630, Tyr547, Tyr631, Tyr662, Asn710, His740, Arg125 Lain-Lain: Tyr666	
Benzoic acid	-4.8	Conventional Hydrogen Bond: Tyr662, Asn710 , Arg125 Van Der Walls: Tyr547, Glu206, Glu205, His740, Ser630, Val711 , Val656, Trp659 , Tyr631 Lain-Lain: Tyr666	28,6
8-geranylapigenine	-4.8	Conventional Hydrogen Bond: Arg125 Van Der Walls: Glu206, Ser209 , His740, Ser630, Asn710, Val711 , Tyr662, Tyr547, Tyr666, Ser552 Pi-Alkyl: His126 Lain-Lain: Glu205, Phe357	21,4
Beta-sitosterol	-4.7	Van Der Walls: Arg125, Glu205, His740, Asn710, Ser630, Val711 , Val656, Tyr631, Trp659 , Tyr547, Glu206, Ser552, Cys551, Gln553 Pi-Alkyl: Tyr662 Lain-Lain: Tyr666, Phe357	21,4
Trigonelline	-4.6	Conventional Hydrogen Bond: Ser630, Tyr631 Van Der Walls: Asn710, Arg125, Tyr547, Val656, Trp659 , Tyr662, Glu206 Pi-Alkyl: Tyr666 Lain-Lain: Glu205	21,4
Kuwanon S	-0.4	Conventional Hydrogen Bond: Tyr666 Van Der Walls: Asn710, Arg125, Glu206, Glu205, Ser209 , Tyr631, Trp659 , Val656 Pi-Alkyl: Val711 Lain-Lain: Tyr662, His740, Phe357, Ser630, Tyr547	14,3
Cyclomorusin	0.6	Conventional Hydrogen Bond: Arg125 , Tyr631 Van Der Walls: Ser209 , Glu206, Tyr666, Trp659 , Val656, Val711 Unfavorable Bump: Glu205, Ser630 Lain-Lain: Tyr547, Tyr662, His740	42,9
Morusin	0.5	Conventional Hydrogen Bond: Cys551, Tyr666 Van Der Walls: Ser552, Pro550, Gly549, Tyr631, Val656, Trp659 , Ser630, Val711 , Glu205, Glu206, Ser209 Unfavorable Bump: Arg125, Asn710 Lain-Lain: His740, Phe357, Tyr547, Tyr662	21,4
Sanggenone K	17	Conventional Hydrogen Bond: Tyr547 , Asn710 Van Der Walls: Ser552, Tyr670, Arg669, Trp201, Asp663, Trp659 , Ser630, Val711 , Tyr631, Arg125, Ser209 Unfavorable Bump: Tyr662, Val656 Lain-Lain: Glu206, Phe357, Glu205	35,7

Keterangan: Tabel 5 menunjukkan data hasil penambatan senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) terhadap DPP-4. Asam amino dengan huruf cetak tebal merupakan residu asam amino yang sama dengan kontrol (vildagliptin).

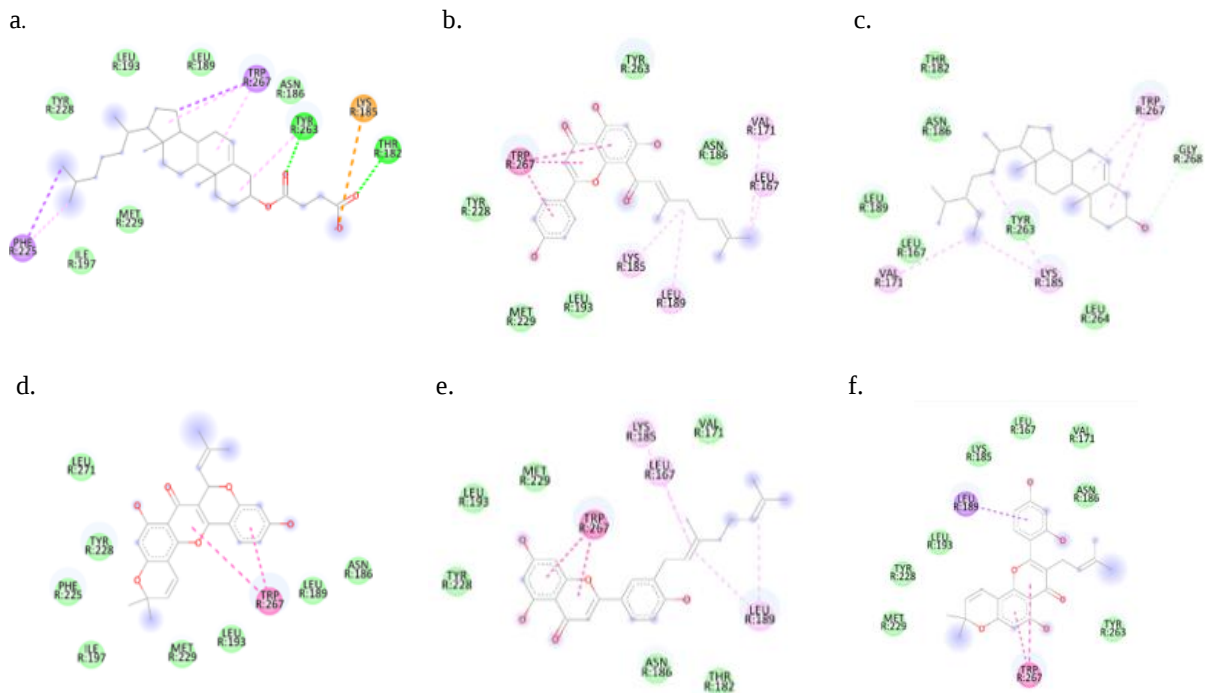
Tabel 6. Hasil Penambatan Ligan Uji Murbei Putih dengan Reseptor Amilin

Ligan	Energi Ikatan Bebas (ΔG)	Residu Asam Amino	Persentase (%)
CHS (kontrol)	-6.2	Conventional hydrogen bond: TYR263, THR182 Van der walls: TYR228, LEU193, LEU189, ASN186, MET229, ILE197 Attractive charge: LYS185 Pi-sigma: TRP267, PHE225	100
Cyclomorusin	-7.2	Van der walls: LEU271, TYR228 , PHE225, ILE197 , MET229 , LEU193 , LEU189 , ASN186 Lain-lain: TRP267	54,5
Beta-sitosterol	-6.9	Van der walls: THR182, ASN186 , LEU189 , LEU167, TYR263, LEU264 Lain-lain: TRP267, VAL171, LYS185, GLY268	18,2
8-geranylapigenine	-6.8	Van der walls: TYR263, ASN186 , LEU193 , MET229 , TYR228 Lain-lain: VAL171, LEU167, LEU189, LYS185 Conventional hydrogen bond: Van der walls:	36,4



Gambar 2. Visualisasi 2D Kompleks Ligan Uji dengan DPP-4

Keterangan: Gambar di atas menunjukkan visualisasi 2D kompleks ligan uji dengan DPP-4 (kode: 6B1E). Visualisasi diambil dari senyawa yang memiliki nilai energi ikatan bebas yang lebih kecil dari kontrol yaitu a. Vildagliptin (kontrol); b. Epicatechin; c. Kaempferol; d. Morin; e. Quercetin.



Gambar 3. Visualisasi 2D Kompleks Ligan Uji dengan Reseptor Amilin

Keterangan: a. CHS (kontrol); b. 8-geranylapiogenin; c. Beta-sitosterol; d. Cyclomorusin; e. Kuwanon S; f. Morusin.

PEMBAHASAN

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* merupakan tahapan awal yang perlu dilakukan dengan menambatkan kembali (*redocking*) *native ligand* pada reseptor. Validasi dilakukan untuk menentukan posisi dan ukuran *grid box* yang akan digunakan. Parameter hasil validasi didasarkan pada nilai *root mean square deviation* (RMSD) dengan semakin kecil nilai RMSD adalah <2 Å, maka akan semakin akurat hasil perhitungannya karena kesalahan atau penyimpangan pada perhitungan semakin kecil¹⁴.

Pada tahap ini, ligan asli dari DPP-4 dengan kode protein 6B1E adalah vildagliptin serta ligan asli reseptor amilin dengan kode protein 8F2B yang berupa *small molecules* adalah kolesterol

hemisuksinat (CHS) akan ditambatkan kembali melalui PyRX. Hasil proses *redocking* menunjukkan nilai RMSD vildagliptin terhadap DPP-4 sebesar 1.296 Å serta nilai RMSD CHS terhadap reseptor amilin sebesar 1.369 Å yang menunjukkan nilai RMSD kedua *native ligand* tersebut <2 Å sehingga menandakan bahwa hasil telah valid.

Prediksi Fisikokimia dan ADMET Senyawa Aktif Murbei Putih

Sifat fisikokimia dapat ditentukan dengan menggunakan aturan Lipinski. Selain untuk menentukan sifat fisikokimia, aturan Lipinski juga dapat digunakan untuk melihat karakter hidrofobik atau hidrofilik suatu senyawa melalui membran sel oleh difusi pasif serta menganalisis

sifat kemiripan dengan obat¹⁵. Dalam aturan ini, senyawa uji harus memenuhi parameter nilai dan maksimal satu parameter yang tidak terpenuhi¹⁶.

Aturan ini meliputi berat molekul <500 Da. Senyawa dengan berat molekul yang lebih tinggi memiliki kemungkinan kecil untuk aktif secara oral. Nilai LogP <5 yang berhubungan dengan lipofilitas senyawa dan berguna untuk prediksi absorpsi obat melalui epitel usus¹⁴. Jumlah donor ikatan hidrogen <5, dan jumlah akseptor hidrogen <10¹⁵. Apabila nilai donor atau akseptor ikatan hidrogen terlalu banyak, maka partisi dan permeabilitas membran obat dapat rusak¹⁴. Berdasarkan **Tabel 3**, dari 32 senyawa aktif yang diuji pada, terdapat 28 senyawa aktif yang memenuhi dan 4 senyawa yang tidak memenuhi aturan Lipinski, adalah astragaloside, isoquercitrin, quercitrin, dan rutin. Senyawa yang memenuhi kemudian dilanjutkan untuk uji farmakokinetik dan toksisitas.

Farmakokinetik merupakan ilmu yang mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi mulai saat masuknya obat ke dalam tubuh hingga keluarnya obat tersebut dari dalam tubuh¹⁵. Nilai farmakokinetik senyawa dapat dilihat dan dibandingkan dengan kontrol kedua protein, yaitu DPP-4 dengan kontrol vildagliptin dan reseptor amilin dengan pramlintide. Vildagliptin sebagai satu obat antidiabetik oral dengan kerja menghambat enzim dipeptidil peptidase 4 memiliki bioavailabilitas oral absolut rata-rata sebesar 85% dan volume distribusi (VDss) sebesar 71 L (log VDss 1.85)¹⁷. Sedangkan pramlintide yang merupakan analog sintesis hormon amilin manusia memiliki bioavailabilitas berkisar antara 30% hingga 40%. Pramlintide tidak berikatan dengan sel darah merah atau albumin secara menyeluruh dengan sekitar 40% tersedia dalam bentuk bebas di plasma¹⁸. Dari **Tabel 4** didapatkan sebagian besar senyawa dapat melakukan penyerapan melalui intestinal dengan baik dengan benzoic acid dan sanggenone K memiliki nilai tertinggi di antara seluruh senyawa, diikuti dengan morusin, beta-sitosterol, kuwanon-s, dan cyclomorusin. Sel Caco-2 digunakan untuk memprediksi penyerapan obat yang diberikan peroral dengan nilai permeabilitas Caco-2 yang baik akan menghasilkan Nilai prediksi >0.90¹⁹. Benzoic acid, beta-sitosterol, cyclomorusin, dan kuwanon-s merupakan senyawa dengan nilai permeabilitas Caco-2 yang baik. Volume distribusi (VDss) merupakan dosis total obat yang didistribusikan seragam untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma darah, dengan nilai distribusi tinggi apabila log VDss >0.45 dan dianggap rendah jika log VDss

<-0.15¹⁹. Dari **Tabel 4** senyawa yang menunjukkan nilai VDss mendekati vildagliptin meliputi quercetin, kaempferol, morin, beta-sitosterol, dan epicatechin.

Kemampuan obat untuk menembus ke otak merupakan faktor penting yang perlu dipertimbangkan untuk mengurangi efek samping dan toksisitas obat atau untuk meningkatkan efektivitas obat yang memiliki aktivitas farmakologis di otak. Senyawa akan mudah melintasi sawar darah otak apabila nilai log BBB >0.3 dan kurang baik didistribusikan ke otak apabila nilai log BBB <-1²⁰. Senyawa benzofuran dan beta-sitosterol memiliki nilai paling baik, diikuti dengan cyclomorusin, kuwanon-s, dan kaempferol. Indikator log PS digunakan untuk mengukur permeabilitas darah otak. Senyawa dengan log PS >-2 dianggap dapat berpenetrasi ke sistem saraf pusat (SSP), sedangkan nilai log PS <-3 dianggap tidak dapat menembus SSP. Senyawa beta-sitosterol, cyclomorusin, kuwanon-s, dan morusin memiliki nilai paling baik. Sitokrom P450 (CYP450) merupakan enzim penting dalam tubuh yang terdapat di hati berfungsi mengoksidasi xenobiotik untuk merubah senyawa obat menjadi nonaktif. Senyawa yang berperan menjadi substrat menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat dimetabolisme oleh CYP450, sedangkan senyawa yang berperan sebagai inhibitor dapat menghambat aktivitas metabolisme tersebut. Klirens obat diukur dengan CL total yang ditunjukkan apabila nilai tinggi maka senyawa dapat diekskresikan dari tubuh dengan cepat²⁰. Fagomine dan coumarin memiliki nilai klirens total paling tinggi. Beta-sitosterol dan morin juga memiliki nilai klirens total yang cukup tinggi.

Uji toksisitas dilihat melalui indikator uji AMES *toxicity* untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Apabila hasil positif maka senyawa berpotensi memiliki sifat mutagenik yang dapat bertindak sebagai karsinogen. Dari **Tabel 4** menunjukkan seluruh senyawa memiliki hasil negatif yang menunjukkan senyawa tidak berpotensi bersifat karsinogenik. Selain itu, toksisitas juga dapat dilihat dari indikator hepatotoksitas yang dapat menunjukkan adanya cedera jaringan hati akibat penggunaan produk herbal¹⁴. Dari **Tabel 4** menunjukkan 27 senyawa tidak berpotensi menyebabkan hepatotoksitas dan satu senyawa yaitu nortropanoline berpotensi menimbulkan hepatotoksitas.

Berdasarkan hasil pada **Tabel 4**, senyawa uji dengan nilai farmakokinetik yang paling baik yaitu beta-sitosterol, kaempferol, dan morusin.

Penambatan Senyawa Aktif Murbei Putih (*Morus alba*) terhadap DPP-4

Pada uji penambatan senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) terhadap enzim DPP-4 digunakan vildagliptin yang merupakan *native ligand* enzim DPP-4 dengan kode 6B1E dan juga sebagai kontrol. DPP-4 bekerja mendegradasi hormon inkretin seperti GLP-1 dan GIP yang menyebabkan sekresi insulin menurun dan metabolisme jaringan lemak visceral abnormal²¹. Untuk menghambat pemecahan bentuk aktif dari hormon inkretin pada keadaan hiperglikemia dapat menggunakan inhibitor DPP-4, salah satunya vildagliptin. Vildagliptin merupakan salah satu inhibitor DPP-4 yang bekerja dengan menghambat enzim DPP-4 sehingga hormon inkretin (GLP-1 dan GIP) tetap bekerja dalam meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon²². Berdasarkan studi sebelumnya, menunjukkan DPP-4 memiliki situs pengikatan pada rantai asam amino Glu205, Glu206, Arg125, Phe357, Tyr547, dan Trp629, serta situs katalitik yang berada pada residu Ser630²³.

Dari hasil *molecular docking* vildagliptin terhadap DPP-4 didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) -6.1 kkal/mol. Vildagliptin memiliki *binding site* pada asam amino Glu205, Glu206, Arg125, Asn710, Tyr547, Tyr631, Trp659, Val711, Ser209, Ser630, Phe357, Val656, Tyr666, dan Tyr662.

Dilihat dari nilai energi ikatan bebas (ΔG), hasil dari penambatan senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) pada **Tabel 5** menunjukkan terdapat empat senyawa aktif dengan nilai hasil energi ikatan bebas lebih kecil dari kontrol (vildagliptin). Senyawa tersebut adalah morin dengan ΔG -6.8 kkal/mol, quercetin dengan ΔG -6.7 kkal/mol, kaempferol ΔG -6.4 kkal/mol, dan epicatechin ΔG -6.3 kkal/mol. Nilai energi ikatan bebas yang semakin kecil akan membuat interaksi antara ligan dan reseptor atau protein menjadi semakin stabil¹⁴. Dari hasil penambatan tersebut, diprediksi senyawa aktif murbei putih dapat berinteraksi terhadap DPP-4 dengan baik.

Dilihat dari residu asam amino, senyawa aktif dengan nilai energi ikatan bebas terkecil yang memiliki persamaan residu asam amino tertinggi secara berturut-turut yaitu morin 35,7%, quercetin 21,4%, kaempferol 21,4%, dan epicatechin 14,3%. Morin, kaempferol, dan quercetin berikatan dengan situs katalitik residu Ser630 dengan membentuk ikatan van der Waals. Sedangkan epicatechin berikatan dengan residu Ser630 dengan membentuk ikatan hidrogen. Persamaan residu asam amino senyawa uji dengan *native ligand* menunjukkan bahwa sisi

aktif *native ligand* dan senyawa tersebut dapat berikatan pada tempat yang sama dan diharapkan mampu memberikan afinitas dan memberikan efek kerja yang sama terhadap reseptor atau protein yang diuji¹⁴. Meskipun nilai persentase persamaan residu asam amino yang didapatkan kecil, namun senyawa tersebut masih memiliki potensi untuk menghambat kerja enzim DPP-4.

Penambatan Senyawa Aktif Murbei Putih (*Morus alba*) terhadap Reseptor Amilin

Amilin merupakan polipeptida asam amino 37 yang disekresikan bersama dengan insulin dan berperan penting dalam homeostasis glukosa dengan cara menurunkan pengosongan lambung, menekan sekresi glukagon, dan menginisiasi sinyal anoreksigenik *post prandial*. Amilin bekerja melalui reseptor amilin yang terletak di batang otak yang kemudian mengaktifasi pusat homeostasis dan *reward system*. Aktivasi ini menekan nafsu makan dan menurunkan asupan makan sehingga amilin dapat menjadi target potensial untuk memicu penurunan berat badan dan stabilisasi glukosa. Namun, karena amilin memiliki sifat *short-acting* maka dapat menggunakan pramlintide yang merupakan *long-acting* analog sintesis amilin yang digunakan untuk mengatasi hiperglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe 1 dan 2⁹. Dalam uji penambatan senyawa aktif daun murbei putih (*Morus alba*) dengan reseptor amilin, ligan yang digunakan adalah *cholesterol hemisuccinate* (CHS) yang merupakan ester dari kolesterol dan asam suksinat²⁴. Dari hasil *molecular docking* CHS terhadap reseptor amilin didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) -6.2 kkal/mol. CHS memiliki *binding site* pada asam amino Tyr263, Thr182, Tyr228, Leu193, Leu189, Asn186, Met229, Ile197, Lys185, Trp267, dan Phe225.

Hasil dari penambatan senyawa aktif murbei putih (*Morus alba*) pada **Tabel 6** menunjukkan terdapat lima senyawa dengan nilai energi ikatan bebas lebih kecil dari kontrol (CHS), adalah kuwanon-s dengan ΔG -6.3 kkal/mol, morusin ΔG -6.5 kkal/mol, 8-geranylapigenin ΔG -6.8 kkal/mol, beta-sitosterol ΔG -6.9 kkal/mol, dan cyclomorusin ΔG -7.2 kkal/mol. Dari hasil penambatan senyawa aktif murbei putih terhadap reseptor amilin diprediksi interaksi yang dihasilkan kuat dan stabil.

Dilihat dari residu asam amino, senyawa aktif dengan nilai energi ikatan bebas terkecil yang memiliki persamaan residu asam amino tertinggi adalah cyclomorusin dengan kesamaan sebesar 54,5%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut diprediksi hampir memiliki cara kerja

yang sama dengan kontrol dalam mengaktifkan kerja reseptor amilin.

KESIMPULAN

1. Dari 32 senyawa aktif daun murbei putih didapatkan 28 senyawa aktif yang memenuhi nilai terbaik. Selanjutnya, pada uji farmakokinetik didapatkan 19 senyawa aktif daun murbei putih memiliki nilai farmakokinetik yang baik.
2. Senyawa aktif epicatechin, kaempferol, quercetin, dan morin memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan dengan vildagliptin sebagai kontrol obat dan berpotensi dapat menghambat DPP-4.
3. Senyawa aktif kuwanon-s, morusin, 8-geranylapigenin, beta-sitosterol, dan cyclomorusin memiliki afinitas yang lebih kuat dibandingkan dengan kontrol dan berpotensi dapat mengaktifasi reseptor amilin.

SARAN

Dari hasil uji yang sudah dilakukan, menunjukkan daun murbei putih (*Morus alba*) memiliki potensi sebagai penurun nafsu makan melalui penghambatan DPP-4 dan aktivasi reseptor amilin. Selanjutnya, diperlukan penelitian lanjutan dengan melakukan isolasi senyawa aktif daun murbei putih melalui metode fitokimia disertai uji biologis *in vitro* dan *in vivo* untuk dilihat lebih lanjut aktivitas penurun nafsu makan secara lebih komprehensif. Penelitian ini dapat membuka peluang pengembangan terapi berbasis penggunaan herbal serta dapat menambah pemanfaatan herbal di Indonesia sebagai alternatif untuk mengelola nafsu makan dan menurunkan obesitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian ini. Di samping itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan pendanaan terhadap penelitian ini serta kepada Bapak Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., Ph.D yang telah menjadi reviewer dalam penyusunan dan penulisan jurnal ini.

REFERENSI

1. Kumari, S., Shukla, S., & Acharya, S. (2022). Childhood Obesity: Prevalence and

- Prevention in Modern Society. *Cureus*, 14(11), 1–7.
2. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak*.
3. Colozza, D., & Padmita, A. C. (2022). *Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan dan Obesitas di Indonesia*.
4. Gjermeni, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchhof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blüher, M., Garten, A., & Le Duc, D. (2021). Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*, 11(10), 1–28.
5. Dalton, M., Hollingworth, S., Blundell, J., & Finlayson, G. (2015). Weak satiety responsiveness is a reliable trait associated with hedonic risk factors for overeating among women. *Nutrients*, 7(9), 7421–7436.
6. Barchetta, I., Cimini, F. A., Dule, S., & Cavallo, M. G. (2022). Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 9). MDPI.
7. Deacon, C. F. (2019). Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
8. Razavi, M., Wei, Y. Y., Rao, X. Q., & Zhong, J. X. (2022). DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. In *Military Medical Research* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd.
9. Dehestani, B., Stratford, N. R. S., & le Roux, C. W. (2021). Amylin as a Future Obesity Treatment. In *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome* (Vol. 30, Issue 4, pp. 320–325). Korean Society for the Study of Obesity.
10. Boyle, C. N., Zheng, Y., & Lutz, T. A. (2022). Mediators of Amylin Action in Metabolic Control. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 8). MDPI.
11. Boccia, L., Gamakharia, S., Coester, B., Whiting, L., Lutz, T. A., & Le Foll, C. (2020). Amylin brain circuitry. In *Peptides* (Vol. 132). Elsevier Inc.
12. Agusfina, M., Saputri, F. C., Sakti, A. S., & Mun'im, A. (2019). Difference of acidic adding effect in ethanol extraction of white mulberry stem bark (*Morus alba*) and DPP-

- 4 inhibiting activity screening for identifying its antidiabetic potential. *Pharmacognosy Journal*, 11(4), 790–795.
13. Li, R., Zhu, Q., Wang, X., & Wang, H. (2022). Mulberry leaf polyphenols alleviated high-fat diet-induced obesity in mice. *Frontiers in Nutrition*, 9.
14. Izzaturahmi, A. S., Pauziah, A. S. U., Virliana, A., Sitinjak, G. M. L., Ramadhiany, Z. Z., Elaine, A. A., Sitinjak, B. D. P., & Aulifa, D. L. (2023). In Silico Study of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), 137–153.
15. Novianty, R. (2023). Analisis Farmakokinetik, Toksisitas Dan Drug-Likeness Lima Senyawa Aktif Biji Pinang Sebagai Antidepresan Secara In Silico Analysis Of Pharmacokinetics, Toxicity And Drug-Likeness Of Five Areca Nuts Compounds As Antidepressants In Silico. *Jurnal Inovasi Pendidikan Dan Sains*, 4(1), 61–66.
16. Netty, I. I., Musa, W. J. A., Aman, L. O., Alio, L., Kilo, A. La, & Saleh, S. D. (2023). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADME Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor HER-2 sebagai Antikanker Payudara. *Jamb.J.Chem*, 5(1), 90–103.
17. Lister, N. B., Baur, L. A., Felix, J. F., Hill, A. J., Marcus, C., Reinehr, T., Summerbell, C., & Wabitsch, M. (2023). Child and adolescent obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1).
18. Fda. (n.d.). *SYMLIN (pramlintide acetate) injection*. www.fda.gov/medwatch.
19. Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica Fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81.
20. Maulida, Z. M., Ummahati, D., & Muna, L. N. (2023). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik, Dan Toksisitas Senyawa Aktif Dalam Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum* rhizoma). *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 4(1), 90–98. <https://doi.org/10.33859/jpcs>
21. Yin, R., Xu, Y., Wang, X., Yang, L., & Zhao, D. (2022). Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 10). MDPI.
22. Sari, D. O., Lorensia, A., Rahem, A., & Lestiono, L. (2023). Uji Efektivitas Dan Keamanan Kombinasi Metformin-Vildagliptin Pada Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rspal Dr. Ramelan Surabaya. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 8(2), 166–175.
23. Berger, J. P., SinhaRoy, R., Pocai, A., Kelly, T. M., Scapin, G., Gao, Y., Pryor, K. A. D., Wu, J. K., Eiermann, G. J., Xu, S. S., Zhang, X., Tatosian, D. A., Weber, A. E., Thornberry, N. A., & Carr, R. D. (2018). A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP -4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP -4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 1(1).
24. Augustyn, B., Stepien, P., Poojari, C., Mobarak, E., Polit, A., Wisniewska-Becker, A., & Róg, T. (2019). Cholesteryl Hemisuccinate Is Not a Good Replacement for Cholesterol in Lipid Nanodiscs. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(46), 9839–9845.