

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2) merupakan salah satu penyakit kronis yang jumlah penderitanya terus bertambah setiap tahun. Dikutip dari International Diabetes Federation (IDF), total kasus DM tipe-2 mencapai 463 juta pada tahun 2019 dan diperkirakan akan terus mengalami peningkatan hingga 578 juta kasus pada tahun 2030. DM tipe-2 diindikasikan oleh hiperglikemik yang berkaitan dengan gangguan metabolisme karbohidrat (Vieira *et al.*, 2019).

Karbohidrat merupakan makromolekul yang diperlukan tubuh sebagai sumber energi utama. Pati, merupakan salah satu karbohidrat yang terdapat dalam sumber makanan yang sering dikonsumsi oleh kita sehari-hari. Dalam proses pencernaan, pati akan dihidrolisis secara enzimatik melalui serangkaian proses yang melibatkan enzim sebagai biokatalis. Pemecahan pati menjadi gula sederhana (glukosa) melibatkan enzim α -amilase dan α -glukosidase. Enzim α -amilase memotong ikatan α -1,4 glikosidik pada karbohidrat menjadi molekul yang lebih kecil, misalnya oligosakarida dan disakarida (Kehinde & Sharma, 2020). Selanjutnya disakarida seperti maltosa diubah menjadi monosakarida yaitu glukosa menggunakan enzim α -glukosidase (Smith & Morton, 2010).

Idealnya, glukosa yang telah diperoleh dari hidrolisis pati selanjutnya akan didistribusikan ke sel-sel tubuh melalui aliran darah. Insulin berperan dalam mengatur kadar gula darah. Pelepasan insulin distimulus oleh GLP-1 (*glucagon like peptide 1*). GLP-1 merupakan salah satu hormon inkretin yang disekresikan oleh usus halus, selain terlibat dalam pengaturan kadar gula darah juga berfungsi memperpanjang rasa kenyang (Nauck & Meier, 2018). Akan tetapi GLP-1 tidak bertahan lama karena didegradasi oleh enzim dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) (Yan *et al.*, 2019). Degradasi GLP-1 menyebabkan hormon tersebut menjadi inaktif sehingga stimulasi insulin akan terganggu.

Pada penderita DM tipe-2 sel tubuh mengalami resistensi insulin ketika adanya ekspresi berlebih dari enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

Aktivitas G6PD yang meningkat pada jaringan adiposa memicu stres oksidatif dan menyebabkan inflamasi kronis serta resistensi insulin (Park *et al.*, 2017).

Dalam menangani gangguan metabolisme glukosa pada penderita diabetes, dewasa ini digunakan obat yang dapat menghambat pemecahan karbohidrat. Akarbosa merupakan obat komersial yang bersifat inhibitor terhadap α -amilase dan α -glukosidase dengan cara menghambat pemecahan monosakarida dari karbohidrat kompleks sehingga penyerapannya dapat tertunda (Smith *et al.*, 2021). Akarbosa juga diterima sebagai obat untuk pradiabetes dan dapat digunakan baik untuk monoterapi maupun kombinasi dengan obat oral lainnya (Hanefeld & Schaper, 2008). Pengobatan menggunakan akarbosa dapat diberikan sebanyak 3 kali sehari dengan dosis maksimum 100 mg (Stein *et al.*, 2013). Selain akarbosa, pengobatan hiperglikemik pada penderita diabetes juga dapat menggunakan miglitol, voglibose, dan emiglitate. Akan tetapi senyawa tersebut memiliki efek samping seperti kram perut, diare, dan perut kembung sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi senyawa inhibitor yang berasal dari sumber alam (Patil *et al.*, 2015).

Terapi DM tipe-2 salah satunya berfokus pada perangsangan pelepasan insulin. Dalam hal ini, penemuan inhibitor DPP-IV diharapkan mampu menghambat aktivitas enzim tersebut sehingga GLP-1 dapat bertahan lebih lama agar dapat menstimulasi insulin. Linagliptin diketahui bersifat sebagai inhibitor terhadap DPP-IV sehingga memberikan efek antihiperglikemik yang ditandai dengan peningkatan sekresi insulin (Li *et al.*, 2018; Dietrich *et al.*, 2016). Penggunaan linagliptin telah disetujui di Amerika Serikat sejak tahun 2011 dengan dosis maksimum per hari sebanyak 5 mg (Stein *et al.*, 2013).

Selanjutnya untuk kasus resistensi insulin dapat disiasati dengan mencari senyawa penghambat aktivitas G6PD. Polidatin diketahui memiliki aktivitas inhibitor terhadap G6PD yang terlibat dalam regulasi produksi radikal bebas (Mele *et al.*, 2018).

Lonjakan kasus diabetes dari tahun ke tahun mendorong minat dan keingintahuan banyak peneliti untuk mencari alternatif lain. Berbagai efikasi pengobatan DM tipe-2 telah banyak dikembangkan, salah satunya melalui penelitian berbasis senyawa bahan alam karena diklaim lebih aman (Xu *et al.*,

2018). Beberapa riset mengkaji potensi antidiabetes yang berasal dari kelompok protein, misalnya Li-Chan *et al.* (2012), Yu *et al.* (2012), Zhang *et al.* (2016), dan Iba *et al.* (2016). Peptida KLPGF yang berasal dari albumin dapat menginhibisi enzim target DM tipe-2 yaitu α -amilase dan α -glukosidase dengan nilai IC_{50} berturut-turut $59,5 \pm 5,7$ dan $120 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/L}$ (Yu *et al.*, 2012). Hidrolisat gelatin dari kulit ikan salmon maupun ikan mola menunjukkan potensi inhibitor terhadap enzim DPP-IV (Li-Chan *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2016). Selain itu, Iba *et al.* (2016) membuktikan bahwa hidrolisat kolagen ikan nila merah mampu meningkatkan sekresi insulin bersamaan dengan inhibisi terhadap DPP-IV ($IC_{50} = 0,77$ mg/mL).

Ikan nila (*Oreochromis niloticus*) merupakan salah satu ikan yang paling banyak digemari untuk dijadikan bahan konsumsi. Akan tetapi tidak seluruh bagian ikan dimanfaatkan dengan baik. Bagian kulit, tulang dan jeroan lebih sering dibuang begitu saja. Padahal bagian ini mengandung kolagen tinggi, yaitu sekitar 30%. Kolagen merupakan protein struktural yang telah dimanfaatkan secara komersial dalam bidang kosmetik maupun medis (Nasri, 2019). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, (2015) menyatakan bahwa kulit ikan nila mengandung kolagen yang apabila dihidrolisis akan menghasilkan hidrolisat atau gelatin. Gelatin kulit ikan nila yang dihidrolisis secara enzimatik menunjukkan sifat inhibitor terhadap DPP-IV. Berdasarkan pola SDS-PAGE, kolagen ikan nila tipe-1 tersusun atas dua buah rantai α -1 dan satu rantai α -2 yang membentuk *triple helix* (Song *et al.*, 2019). Pemotongan gelatin dapat dilakukan secara enzimatik hingga dihasilkan fragmen yang lebih kecil berupa peptida. Hidrolisis tersebut bertujuan agar diperoleh peptida dengan aktivitas biologis yang lebih baik daripada protein utuh (Clare & Swaisgood, 2000). Kajian tersebut perlu diperluas agar dapat diketahui apakah peptida aktif dari kolagen pada kulit ikan nila juga menunjukkan aktivitas inhibitor terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dan G6PD. Selain itu pada penelitian sebelumnya juga mekanisme penghambatan antara peptida aktif dari hidrolisat kolagen kulit ikan nila terhadap enzim DPP-IV belum diketahui. Dengan simulasi *molecular docking*, interaksi antara peptida sebagai senyawa obat dengan enzim target dapat diketahui. Hal ini

dilakukan dengan cara menambatkan senyawa ke situs aktif enzim (Wadood *et al.*, 2013).

Pengembangan senyawa obat merupakan proses yang rumit dan memakan banyak waktu. Beberapa parameter seperti toksisitas dan alergenitas memainkan peran penting karena seringkali senyawa potensial dinilai gagal akibat timbulnya efek samping (Wadood *et al.*, 2013; Hayes *et al.*, 2015). Aspek lainnya yang juga turut menentukan kualitas pangan maupun obat adalah karakteristik sensori senyawa itu sendiri (Iwaniak *et al.*, 2016). Pendekatan secara *in silico* saat ini dapat membantu para ilmuwan dalam mengkaji karakteristik senyawa agar diperoleh informasi awal dalam kurun waktu yang relatif cepat (Roncaglioni *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini dilakukan kajian potensi peptida aktif yang dihasilkan dari hidrolisat kolagen kulit ikan nila sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 melalui studi *molecular docking*. Studi yang dilakukan diharapkan memberikan data pendahuluan bagi pengembangan pengujian eksperimental lebih lanjut terkait pemanfaatan limbah kulit ikan sebagai senyawa fungsional.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah umum dalam penelitian ini adalah “Bagaimana potensi peptida aktif kolagen dari kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 berdasarkan studi *molecular docking*?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut dijabarkan pertanyaan penelitian sebagai berikut.

1. Bagaimana karakteristik toksisitas, alergenitas dan sensori peptida aktif yang dihasilkan dari hidrolisis kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 menggunakan simulasi BIOPEP?
2. Bagaimana interaksi molekuler dan afinitas pengikatan peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?
3. Bagaimana sisi pengikatan dan sifat inhibisi peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 terhadap enzim α -amilase, α -

glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menganalisis potensi peptida aktif kolagen dari kulit ikan nila sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 berdasarkan studi *molecular docking*. Secara khusus penelitian yang dilakukan bertujuan untuk menganalisis:

1. Karakteristik toksisitas, alergenitas dan sensori peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 menggunakan simulasi BIOPEP.
2. Interaksi molekuler dan afinitas pengikatan peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.
3. Sisi pengikatan dan sifat inhibisi peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai potensi peptida aktif dari kolagen kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*) tipe-1 sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 yang dapat digunakan sebagai data awal pengujian lanjutan secara eksperimental di lab dalam pengembangan senyawa obat antidiabetes. Data tersebut diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan senyawa obat berbasis bahan alami dan bahkan limbah-limbah potensial yang belum banyak dimanfaatkan.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri atas beberapa bab yaitu Bab I berupa Pendahuluan, Bab II berupa Kajian Pustaka, Bab III berupa Metode Penelitian, Bab IV berupa Hasil

Jerlita Dea Berliana, 2021

KAJIAN POTENSI PEPTIDA AKTIF DARI KOLAGEN KULIT IKAN NILA (*OREOCHROMIS NILOTICUS*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES TIPE-2 BERDASARKAN STUDI MOLECULAR DOCKING
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

dan Pembahasan serta Bab V berupa Kesimpulan dan Saran. Pada Bab I berisi latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian serta struktur organisasi skripsi. Bab II membahas informasi awal yang berkaitan dengan penelitian seperti diabetes mellitus tipe-2; enzim α -amilase; α -glukosidase; dipeptidil peptidase-IV; glukosa-6-fosfat dehidrogenase; inhibitor enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD); keterikatan enzim α -amilase, α -glukosidase, DPP-IV, dan G6PD dengan DM tipe-2; ikan nila dan kandungan kolagen di dalamnya; protease kolagen, BIOPEP, dan *molecular docking*. Bab III membahas hal-hal yang berkaitan dengan berlangsungnya penelitian meliputi waktu dan lokasi penelitian; alat dan bahan, serta; prosedur penelitian. Bab IV menjabarkan hasil penelitian *in silico* berupa informasi peptida aktif yang dihasilkan dari kolagen pada kulit ikan nila; afinitas pengikatan dan interaksi molekuler peptida aktif dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase berdasarkan studi *molecular docking*, dan; sisi pengikatan serta sifat inhibisi peptida aktif terhadap keempat enzim. Bab V memaparkan kesimpulan yang menjawab rumusan masalah serta saran untuk riset selanjutnya.