

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA DAUN
KELOR (*Moringa oleifera* Lam.) TERHADAP PROTEIN
TARGET TERAPI DIABETES MELITUS**



**Oleh:
Sely Diana Tianingsih
A28227029**

**FAKULTAS S1 FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA DAUN
KELOR (*Moringa oleifera* Lam.) TERHADAP PROTEIN
TARGET TERAPI DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh:
Sely Diana Tianingsih
A28227029**

**FAKULTAS S1 FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam.) TERHADAP PROTEIN TARGET TERAPI DIABETES MELITUS

Oleh ;

**Sely Diana Tianingsih
A28227029**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 16 Desember 2025

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Penguji :

1. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.
2. apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm.
3. apt. Reslely Harjanti, S.Farm., M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

PERSEMBAHAN

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(Qs.Al-Baqarah: 286)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5)

“Pendidikan merupakan senjata paling ampuh yang bisa kamu gunakan untuk merubah dunia”

(Nelson Mandela)

Alhamdulillah hirobbil 'aalamin, puji syukur saya haturkan kehadirat Allah SWT, atas ridha dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati penulis persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidup saya, kepada:

1. Kedua orang tua penulis, bapak Didik Ismadi dan mama Harni, meskipun kita bukan keluarga yang terbiasa mengungkapkan perasaan secara langsung, penulis memahami bahwa di balik keheningan selalu tersimpan doa dan harapan yang tak pernah putus. Cinta dan dukungan yang kalian berikan selama ini hadir dalam bentuk yang mungkin tidak selalu terucap, tetapi tergambar jelas melalui setiap tindakan dan kehadiran yang menjadi bukti kasih sayang tanpa batas. Setiap langkah dan pencapaian penulis, termasuk selesainya skripsi ini, tidak lepas dari doa, restu, dan pengorbanan kalian. Terima kasih atas ketulusan, perjuangan, dan dukungan tanpa lelah, meskipun bapak dan mama tidak sempat merasakan bangku perkuliahan. Kalian selalu mengusahakan yang terbaik dan memprioritaskan pendidikan serta masa depan anak-anaknya. Semoga dengan selesainya skripsi ini menjadi kebanggaan dan membalas sedikit harapan kalian dengan berhasilnya anak perempuan pertama meraih gelar sarjana.
2. Adik perempuan penulis, Safira Hellen Aprillia, yang telah menjadi sumber semangat serta selalu membuat penulis termotivasi untuk bisa terus belajar menjadi sosok kakak yang dapat memberikan

pengaruh positif, baik dalam bidang akademik maupun non-akademik, serta berusaha menjadi panutannya di masa yang akan datang kelak.

3. Sepupu penulis Rio Wajar Yulianto dan Riska Dyawati, yang selalu memberikan dukungan dalam penulisan skripsi.
4. Seseorang yang tak kalah penting kehadirannya. Kepada pemilik NIM 32191198F yang memberikan tawa, kebahagiaan, dan motivasi yang diberikan untuk terus melangkah maju. Terima kasih telah menjadi bagian penting dari proses pendewasaan, mengajarkan arti kesabaran, keteguhan, dan menerima dinamika hidup dengan lapang. Kehadiranmu yang selalu meluangkan waktu, mendampingi, mendengarkan keluh kesah, serta memberi semangat tanpa henti, menjadi energi berharga dalam menyelesaikan perjalanan ini. Terima kasih telah menjadi bagian indah dalam proses tumbuh dan belajar ini.
5. Fatekah Apreliya Lindiyani , terima kasih telah hadir dan kebersamaian penulis sejak hari pertama sebagai mahasiswa baru, hingga akhirnya penulis sampai di titik ini. Terima kasih telah menjadi sosok yang tetap bertahan, tidak hanya di saat segalanya terasa mudah, tetapi juga di saat lelah, ragu, dan hampir menyerah. Dukungan yang tulus dan kebersamaan yang terasa terjaga menjadikan setiap proses terasa lebih ringan dan setiap langkah memiliki makna.
6. Kakak Anggita Dwi Ristanti yang selalu memberikan nasihat dan dukungannya dalam penulisan skripsi.
7. Terimakasih penulis sampaikan kepada sahabat sekaligus penulis anggap sebagai saudara: Aprel, Uthia, Lila, Sugiarti, Adistia, Distia, Dani, Arya, Zahra, Yesa, dan Nada. Terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dan dukungan kalian yang tanpa henti menjadi penguat hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
8. Dua sahabat terbaik, Serly Winda Safitri dan Veni Indriani Saputri. Meskipun kini jarak memisahkan dan kita berada di kota berbeda, penulis selalu merasakan dukungan tulus dan kehadiran kalian. Kalian menjadi saksi setiap tawa, air mata, dan proses pendewasaan penulis. Walau tidak selalu bertatap muka, ikatan persahabatan ini tetap kuat dan menjadi sumber kekuatan di setiap langkah. Terima

kasih atas kenangan, kebersamaan, dan dukungan yang tak pernah pudar.

9. Sely Diana Tianingsih, ya! diri saya sendiri. Apresiasi sebesar-besarnya yang telah berjuang untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai. Sulit bisa bertahan sampai dititik ini, terimakasih untuk tetap hidup dan merayakan dirimu sendiri, walaupun sering kali putus asa atas apa yang sedang diusahakan. Tetaplah jadi manusia yang mau berusaha dan tidak lelah untuk mencoba. *God thank you for being me independent women, i know there are more great ones but i'm proud of this achievement.*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Oktober 2025

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sely Diana Tianingsih', with a stylized, cursive script.

Sely Diana Tianingsih

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarokatuh

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat melaksanakan dan menyelesaikan skripsi yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam.) TERHADAP PROTEIN TARGET TERAPI DIABETES MELITUS” dengan baik dan sesuai dengan batas waktu yang telah ditentukan. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan dan penyelesaian skripsi ini, banyak pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, serta bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan., MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc. selaku Ketua Pogram Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama, dengan ketulusan hati memberikan bimbingan, arahan, nasihat, motivasi, serta pemahaman ilmiah dalam setiap tahapan penyusunan skripsi ini. Berkat kesediaan beliau meluangkan waktu untuk berdiskusi, bertukar pikiran, mengevaluasi, dan memberikan solusi terhadap berbagai kendala akademik yang penulis hadapi, penulis memperoleh kemudahan dalam memahami materi penelitian serta menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
5. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing pendamping, yang telah memberikan bimbingan, masukan, serta semangat yang tiada henti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. apt. Mamik Poncorahayu, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing akademik saya yang telah memberikan dukungan selama penyusunan skripsi.

7. Bapak Didik Ismadi dan mama Harni selaku orang tua penulis, terima kasih telah menjadi sumber doa, kasih sayang, dan kekuatan terbesar dalam setiap langkah perjalanan penulis. Terima kasih atas pengorbanan yang tidak pernah terhitung, dukungan moral maupun material, serta kepercayaan yang selalu diberikan, bahkan di saat penulis merasa ragu dan lelah. Doa yang tak pernah putus, nasihat yang penuh ketulusan, dan kesabaran yang luar biasa menjadi pondasi utama penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Saya sebagai penulis menyadari bahwa di dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan, jauh dari kata sempurna oleh karena itu penulis mengharapkan segala bentuk kritik dan saran yang membangun akan saya terima dan demi perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata saya harap semoga skripsi ini dapat berguna bagi pembaca. Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh.

Surakarta, 24 November 2025



Sely Diana Tianingsih

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
ABSTRAK	xix
<i>ABSTRACT</i>	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i> Lam.)	6
1. Sistematika Tanaman Kelor	6
2. Kandungan Kimia	6
2.1 Golongan Flavonoid.	6
2.2 Golongan Asam Fenolik.	7
2.3 Golongan Glukosinolat dan Isotiosianat.....	8
2.4 Golongan Tiokarbamat.	9
2.5 Golongan Triterpenoid.....	9
3. Aktivitas Farmakologi	10
B. Diabetes Melitus	12
1. Definisi Diabetes Melitus	12
1.1 DM Tipe 1.....	13
1.2 DM Tipe 2.....	13
1.3 DM Gestasional (GDM).	13
1.4 DM Tipe lainnya.....	13
2. Terapi Diabetes Melitus	13

C.	Protein Target Terapi DM.....	15
1.	Protein Target <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i> (PPAR- γ).....	15
1.1	Mekanisme Protein Target PPAR- γ	15
1.2	Struktur Kristal dan Interaksi PPAR- γ dengan Ligan.....	16
2.	Protein Target Sulfonilurea	18
2.1	Mekanisme Protein Target Sulfonilurea.	18
2.2	Struktur Kristal dan Interaksi SUR1 dengan Ligan.....	19
D.	<i>Molecular Docking</i> (Penambatan Molekuler).....	21
1.	Fungsi <i>Scoring</i>	22
1.1	Perhitungan <i>Scoring</i>	22
2.	Algoritma	22
3.	Interaksi Ikatan Protein Ligan.....	23
3.1	Ikatan Hidrogen.	23
3.2	Ikatan Ionik.....	23
3.3	Interaksi Hidrofobik.	23
3.4	Interaksi Van Der Waals.	23
3.5	Interaksi π - π <i>Stacking</i>	23
3.6	Interaksi π -Kation.	24
3.7	Interaksi π -Anion	24
3.8	Interaksi π -Alkil.....	24
3.9	Interaksi Amide- π <i>Stacking</i>	24
3.10	Ikatan Halogen.....	24
3.11	Interaksi Elektrostatik.....	24
4.	Validasi <i>Molecular Docking</i>	25
5.	<i>Drug-Likeness</i>	25
6.	Prediksi Toksisitas.....	26
E.	Database.....	27
1.	PubChem.....	27
2.	Protein Data Bank (PDB).....	27
3.	KnapSack	28
F.	Pemrograman <i>Molecular docking</i>	28
1.	SwissDock.....	28
1.1	Dua Algoritma <i>Docking</i>	28
1.2	Input Ligan.	29
1.3	Input Target.....	29
1.4	Ruang Pencarian (<i>Search Box</i>).	29
1.5	Parameter <i>Sampling Exhaustivity</i>	30
1.6	<i>Scoring</i> SwissDock Algoritma <i>Autodock Vina</i>	30
2.	PyMOL	30
3.	Ligplot+	30
G.	Landasan Teori	31

H. Hipotesis.....	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
A. Sampel Dan Populasi	34
B. Variabel Penelitian	34
1. Identifikasi Variabel Utama	34
2. Klasifikasi Variabel Utama	35
2.1 Variabel Bebas.	35
2.2 Variabel Tergantung.	35
2.3 Variabel Terkontrol.	35
3. Definisi Operasional Variabel Utama	35
C. Alat dan Bahan.....	36
1. Alat.....	36
1.1 Perangkat keras.....	36
1.2 Perangkat lunak	36
2. Bahan	37
D. Jalannya Penelitian.....	37
1. Pengumpulan Data Senyawa Bioaktif	37
2. <i>Screening Drug-Likeness</i>	37
3. Pengumpulan Struktur Makromolekul (Protein Target)	37
3.1 Struktur Protein PPAR- γ	37
3.2 Struktur Protein SUR1.....	38
4. Validasi Metode <i>Docking</i>	38
5. Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	39
6. Visualisasi dan Analisis Interaksi.....	40
7. Prediksi Toksisitas (<i>In Silico</i>)	41
E. Skema Penelitian.....	42
F. Analisis Data	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
A. <i>Screening Drug-likeness</i> Ligan Uji.....	45
B. Validasi Metode <i>Docking</i>	49
1. Validasi Metode <i>Docking</i> Protein PPAR- γ	51
2. Validasi Metode <i>Docking</i> Protein SUR1.....	52
C. Energi Ikatan dan Pola Interaksi Asam Amino Dari Senyawa Uji Terhadap Protein Target.....	53
1. Protein PPAR- γ	54
1.1 Kaempferol.	59
1.2 Kuersetin.....	60
1.3 (-)-Epikatekin.	62
1.4 Asam 5-Kafeoilkuinat.	63
1.5 Asam 4-Kafeoilkuinat.	65
1.6 Asam Ferulat.	67
2. Protein SUR	70
2.1 Kaempferol.	74

2.2	Kuersetin.....	75
2.3	Asam 5-Kafeoilkuinat.	77
2.4	Asam 4-Kafeoilkuinat.	79
2.5	Asam Klorogenat.....	80
D.	Korelasi Energi Ikatan Dan Kesamaan (%) Asam Amino ...	83
E.	Prediksi Toksisitas <i>In Silico</i>	87
1.	<i>Cramer Rules</i>	88
1.1	Kelas I.....	89
1.2	Kelas II.	91
1.3	Kelas III.	92
2.	<i>Carcinogenicity (genetox and non genotox) and Mutagenicity Rulebase by ISS.....</i>	95
3.	<i>In vitro Mutagenicity (Ames test) alerts by ISS.....</i>	96
BAB V	KESIMPULAN	100
A.	Kesimpulan	100
B.	Saran.....	100
DAFTAR	PUSTAKA	102
LAMPIRAN		116

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Parameter pengaturan <i>grid box</i>	39
2. Parameter <i>drug-likeness</i> SwissADME	43
3. Parameter penilaian prediksi toksisitas (Toxtree).....	44
4. Hasil prediksi <i>drug-likeness</i>	46
5. Nilai RMSD dan asam amino yang berinteraksi	50
6. Nilai energi ikatan protein PPAR- γ (PDB ID: 5Y2T)	55
7. Hasil interaksi asam amino <i>native</i> ligan 5Y2T dan ligan uji.....	56
8. Nilai energi ikatan protein SUR1 (PDB ID: 6BAA)	70
9. Hasil interaksi asam amino <i>native</i> ligan 6BAA dan ligan uji.....	71
10. Ringkasan nilai energi ikatan dan persentase asam amino.....	83
11. Hasil prediksi toksisitas	88

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman Kelor	6
2. Senyawa kimia daun kelor flavonoid	7
3. Senyawa kimia daun kelor asam fenolik	8
4. Senyawa kimia daun kelor glukosinolat dan isotiosianat.....	9
5. Senyawa kimia daun kelor tiokarbamat	9
6. Senyawa kimia daun kelor triterpenoid	10
7. Mekanisme kerja obat DM	14
8. Mekanisme protein target PPAR- γ	16
9. Interaksi PPAR- γ dengan ligan.....	17
10. Struktur transmembran SUR1	19
11. Interaksi SUR1 dengan ligan.....	20
12. Skema penelitian	42
13. Perbandingan interaksi asam amino (A) ligan alami protein PPAR- γ kristalografi dan (B) hasil penambatan ulang.....	51
14. Perbandingan interaksi asam amino (A) ligan alami protein SUR kristalografi dan (B) hasil penambatan ulang.....	52
15. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji kaempferol (B) dengan protein PPAR- γ	59
16. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji kuersetin (B) dengan protein PPAR- γ	61
17. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji (-)-epikatekin (B) dengan protein PPAR- γ	62
18. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam 5-kafeoilkuinat (B) dengan protein PPAR- γ	64
19. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam 4-kafeoilkuinat (B) dengan protein PPAR- γ	66
20. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam ferulat (B) dengan protein PPAR- γ	67
21. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji kaempferol (B) dengan protein SUR1	74
22. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji kuersetin (B) dengan protein SUR1	76
23. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam 5-kafeoilkuinat (B) dengan protein SUR1	78
24. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam 4-kafeoilkuinat (B) dengan protein SUR1	79

25. Model interaksi <i>native</i> ligan (A) dan ligan uji asam klorogenat (B) dengan protein SUR1	81
26. Korelasi energi ikatan dan persentase kesamaan asam amino	86
27. Cincin aromatik dan substituen asam ferulat dan asam 4-kafeoilkuinat	89
28. Skema metabolisme fenolik (Stalmach <i>et al.</i> , 2010)	91
29. Cincin aromatik dan substituen asam klorogenat dan asam 5-kafeoilkuinat	92
30. Heterosiklik pada senyawa kuersetin, kaempferol, dan (-)-epikatekin	93
31. Mekanisme oksidasi struktur katekol	93
32. Struktur senyawa kuersetin yang menunjukkan dua cincin aromatik terkonjugasi, cincin heterosiklik, dan gugus hidroksil fenolik	97
33. Skema mekanisme aktivitas pro-oksidan kuersetin yang mengarah pada pembentukan senyawa konjugat 6-glutathionil- dan 8-glutathionil-kuersetin	98

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Pengumpulan data senyawa daun kelor dari KNApSAcK dan beberapa jurnal	116
2. Pengambilan kode SMILES senyawa daun kelor	117
3. Hasil kode SMILES senyawa daun kelor	118
4. <i>Screening drug-likeness</i> di SwissADME.....	120
5. Pengumpulan struktur makromolekul	121
6. Penentuan <i>gridbox</i>	122
7. Validasi metode <i>docking</i> di PyMol.....	123
8. Penambatan molekuler di SwissDock	124
9. Hasil nilai energi ikatan protein PPAR- γ	125
10. Hasil persentase pola interaksi asam amino protein PPAR- γ dan ligan uji	126
11. Visualisasi interaksi asam amino protein PPAR- γ dan ligan uji.....	129
12. Hasil nilai energi ikatan protein SUR1	132
13. Hasil persentase pola interaksi asam amino protein SUR1 dan ligan uji.....	133
14. Visualisasi interaksi asam amino protein SUR1 dan ligan uji	136
15. Prediksi toksisitas dengan Toxtree.....	140

DAFTAR SINGKATAN

Å	Angstrom
ATP	Adenosine Triphosphate
CBP/p300	CREB-Binding Protein / E1A-Binding Protein p300
C/EBP α	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DM	Diabetes Melitus
FABP4	Fatty Acid-Binding Protein 4
FAS	Fatty Acid Synthase
GBC	Glibenklamid
GDM	Gestational DM
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
GLUT4	<i>Glucose Transporter Type 4</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
IBMX	3-Isobutyl-1-methylxanthine
IC50	Inhibitory Concentration 50%
KATP	ATP-Sensitive Potassium Channel
LBD	Ligand-Binding Domain
Lipinski	Lipinski's Rule of Five
LogP	Partition Coefficient (logarithm of octanol-water partition)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MgADP	Magnesium Adenosine Diphosphate
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MW	Molecular Weight
NBD1	Nucleotide-Binding Domain 1
NBD2	Nucleotide-Binding Domain 2
NOEL	No Observed Effect Level
PDB	Protein Data Bank
PGC-1 α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
PIP2	Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PPARs	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
PPRE	<i>Peroxisome Proliferator Response Element</i>
PyMOL	Python-based Molecular Visualization Tool
RMSD	Root Mean Square Deviation
SCD1	Stearoyl-CoA Desaturase 1

SGLT-2	Sodium–Glucose Co-Transporter 2
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System
SRC1	Steroid Receptor Coactivator 1
SREBP1c	Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
SUR1	Sulfonylurea Receptor 1
TMD1	Transmembrane Domain 1
TMD2	Transmembrane Domain 2
TPSA	Topological Polar Surface Area
TZD	Thiazolidinediones

ABSTRAK

SELY DIANA TIANINGSIH, 2025, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA DAUN KELOR (*Moringa oleifera* Lam) TERHADAP PROTEIN TARGET TERAPI DIABETES MELITUS, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc.

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) secara empiris maupun berdasarkan hasil penelitian ilmiah terbukti memiliki aktivitas farmakologis yang berpotensi dalam pengelolaan DM. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi afinitas dan pola interaksi senyawa aktif dalam daun kelor terhadap target protein terapi DM secara *in silico* serta mengevaluasi profil toksisitasnya.

Struktur senyawa diperoleh dari basis data PubChem dan diseleksi berdasarkan kelayakan *drug-likeness* menggunakan SwissADME. Validasi metode dilakukan melalui perhitungan nilai RMSD menggunakan PyMOL untuk memastikan keakuratan protokol *docking*. Proses *docking* senyawa uji dilakukan secara otomatis menggunakan SwissDock, sedangkan visualisasi interaksi ligan dan protein divisualisasikan dalam bentuk 2D menggunakan LigPlot+.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa kuersetin, kaempferol, (-)-epikatekin, asam ferulat, asam klorogenat, asam 4-kafeoilkuinat dan 5-kafeoilkuinat memiliki afinitas ikatan tinggi dan berinteraksi stabil dengan residu asam amino kunci pada *binding pocket* protein target. Prediksi toksisitas melalui ToxTree menunjukkan seluruh senyawa termasuk dalam kelas I–III menurut *Cramer Rules* tanpa potensi mutagenik maupun karsinogenik berdasarkan analisis *Rulebase by ISS*. Hasil ini mengindikasikan potensi daun kelor sebagai sumber senyawa antidiabetes alami.

Kata Kunci: *Moringa oleifera* L., diabetes melitus, penambatan molekul, toksisitas

ABSTRACT

SELY DIANA TIANINGSIH, 2025, MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF MORINGA LEAF COMPOUNDS (*Moringa oleifera* Lam) TOWARDS PROTEINS OF DIABETES MELLITUS THERAPY, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, S. Si., M.Si. and apt. Fransiska Leviana, S. Farm., M.Sc.

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion or action. *Moringa oleifera* Lam. leaves have been empirically and scientifically proven to possess pharmacological activity with potential for DM management. This study aimed to predict the affinity and interaction patterns of active compounds in Moringa leaves for protein targets of DM therapy in silico and to evaluate their toxicity profiles.

Compound structures were obtained from the PubChem database and selected based on drug-likeness using SwissADME. Method validation was performed by calculating RMSD values using PyMOL to ensure the accuracy of the docking protocol. The docking process for test compounds was automated using SwissDock, while ligand-protein interactions were visualized in 2D using LigPlot+.

The results showed that quercetin, kaempferol, (-)-epicatechin, ferulic acid, chlorogenic acid, 4-caffeoylquinic acid and 5-caffeoylquinic acid compounds have high binding affinity and interact stably with key amino acid residues in the binding pocket of target proteins. Toxicity prediction through ToxTree showed that all compounds were included in class I–III according to Cramer Rules without mutagenic or carcinogenic potential based on Rulebase by ISS analysis. These results indicate the potential of Moringa leaves as a source of natural antidiabetic compounds.

Keywords: *Moringa oleifera* L., diabetes mellitus, molecular docking, toxicity

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan prevalensi secara signifikan di seluruh dunia dan telah menjadi ancaman utama bagi kesehatan global. Menurut data Hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi DM melalui pemeriksaan kadar glukosa darah tercatat sebesar 11,7%, meningkat dibandingkan dengan Riskesdas 2018 yang mencatat 10,9%. Secara global, berdasarkan data terbaru dari International Diabetes Federation (IDF) dalam Diabetes Atlas Edisi ke-11, jumlah penderita diabetes tahun 2024 di kalangan orang dewasa (usia 20–79 tahun) secara global telah meningkat menjadi 589 juta jiwa menyebabkan 3,4 juta kematian pada tahun 2024. Di Indonesia, terdapat 20,4 juta penderita DM usia 20–79 tahun, menempatkannya sebagai negara ke-5 terbanyak di dunia. Prevalensinya mencapai 11%, dengan sekitar 73,2% kasus belum terdiagnosis, sehingga berisiko tinggi mengalami komplikasi.

DM adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi secara kronis (hiperglikemia). Hal ini disebabkan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi oleh sel beta pankreas atau resistensi sel tubuh terhadap insulin (Schwinghammer *et al.*, 2023). Berdasarkan etiologinya, DM terdiri dari 4 tipe, yaitu Tipe 1, Tipe 2, Gestasional, dan tipe lainnya. DM tipe 2 merupakan yang paling umum dengan prevalensi global di atas 90%. Tipe ini ditandai oleh resistensi insulin sehingga terjadi kekurangan insulin relatif akibat kegagalan sel beta pankreas (IDF, 2025). Tanpa penanganan yang tepat, penyakit ini dapat menimbulkan komplikasi berat seperti nefropati diabetik, retinopati, neuropati, hingga penyakit kardiovaskular (Hu *et al.*, 2025).

Penatalaksanaan DM meliputi perubahan gaya hidup dan terapi farmakologis, di mana kepatuhan terhadap pengobatan sebagai kunci pengendalian gula darah dan dilakukan secara berkelanjutan untuk mencegah komplikasi. Apabila tidak diobati, hiperglikemia kronis dapat merusak jaringan, termasuk di ginjal, retina, saraf perifer, dan jantung (Hu *et al.*, 2025). Terapi DM saat ini didominasi oleh obat-obatan sintetik seperti sulfonilurea, tiazolidindion, metformin, dan insulin. Namun, penggunaan obat dalam jangka panjang dapat menurunkan kualitas hidup karena efek sampingnya. Obat tiazolidindion

menyebabkan hepatotoksisitas, resistensi cairan, peningkatan berat badan, risiko kardiovaskular, kanker kandung kemih dan meningkatkan risiko osteoporosis dan fraktur, terutama pada wanita pascamenopause (Munwar & Ilango, 2020). Sementara itu, glibenklamid (sulfonilurea) memiliki efek samping berupa hipoglikemia, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal serta kejadian hipoglikemia lebih tinggi dibandingkan golongan lain, seperti DPP-4 Inhibitor (Sihotang *et al.*, 2018)

Tingginya prevalensi dan tingginya angka kematian akibat diabetes mencerminkan perlunya upaya pengembangan terapi yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan. Salah satu pendekatan yang kini banyak dikaji adalah pemanfaatan tanaman herbal sebagai sumber terapi alternatif. Keunggulan obat tradisional selain karena harga yang terjangkau serta mudah diperoleh, efek sampingnya juga relatif kecil. Penggunaan obat tradisional diharapkan dapat mencegah dan menjadi pengobatan penyakit yang sesuai dengan bukti ilmiah. Daun kelor menjadi salah satu tanaman yang potensial menunjukkan aktivitas antidiabetes yang menjanjikan. Daun kelor mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti senyawa flavonoid turunan seperti kaempferol, kuersetin, isorhamnetin, dan apigenin yang berpotensi memberikan efek antidiabetik (Lin *et al.*, 2018).

Studi *in vitro* yang dilakukan oleh Swamy *et al.* (2022) melaporkan senyawa astragalin dari daun kelor pada konsentrasi 20 µg/mL terbukti meningkatkan sekresi adiponektin dan menurunkan leptin pada sel 3T3-L1, kedua adipokin ini merupakan komponen penting dalam regulasi sensitivitas insulin dan keseimbangan energi metabolik yang biasanya dimediasi oleh jalur PPAR-γ. Temuan ini selaras dengan penelitian Le *et al.* (2024) yang menunjukkan bahwa ekstrak kelor mampu meningkatkan kadar protein PPAR-γ dan adiponektin dalam sel adiposit 3T3-L1, dengan peningkatan masing-masing hingga 3,10–5,39 kali dan 4,34 kali dibandingkan kontrol, yang mengindikasikan potensi ekstrak tersebut dalam memperbaiki sensitivitas insulin, serta ekstrak kelor pada konsentrasi 100 µg/mL secara langsung mengaktivasi PPAR-γ dengan nilai $\pm 2-3$ kali kontrol melalui uji luciferase reporter menggunakan elemen respons PPRE di sel HEK293A. Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Ojo & Ojo (2015) menunjukkan bahwa senyawa dalam ekstrak daun kelor memiliki efek insulinotropik terhadap sel β pankreas BRIN-BD11 yang

dimediasi melalui sekresi insulin yang bergantung pada kanal KATP menyebabkan depolarisasi membran meningkat 7,1 kali lipat dan memicu peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler hingga 2,6 kali lipat, dimana mekanisme kerja mirip dengan sulfonilurea. Secara klinis, Leone *et al.* (2025) melaporkan bahwa suplementasi 10 g serbuk daun kelor per hari selama tiga bulan menurunkan HbA1c sebesar 0,59% dan lemak tubuh sebesar 1,5% pada pasien diabetes tipe 2. Serbuk tersebut mengandung flavonoid seperti quercetin dan kaempferol-glukosida yang diyakini berperan dalam efek tersebut.

Temuan *in vitro* mengindikasikan bahwa senyawa aktif dalam daun kelor terutama pada golongan flavonoid dapat bekerja melalui dua jalur utama terapi DM, yakni peningkatan sensitivitas insulin pada aktivasi PPAR- γ dan stimulasi sekresi insulin melalui reseptor SUR1. Beberapa penelitian telah mengevaluasi potensi senyawa aktif daun kelor dalam konteks terapi diabetes melalui *in silico* pada beberapa target protein seperti α -glukosidase, α -amilase, dan protein DPP-4. Studi oleh Bumolo *et al.* (2025) menunjukkan bahwa potensi metabolit sekunder daun kelor, seperti lutein dan 4-(α -L-rhamnopyranosiloksi)benzil glukosinolat memiliki afinitas pengikatan yang kuat pada enzim α -glukosidase. Sementara penelitian *in silico* yang dilakukan Rendi *et al.* (2021) melaporkan bahwa senyawa serpentine menunjukkan ikatan kuat terhadap target protein DPP-4. Ekstrak etanol daun kelor memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan enzim α -amilase secara *in vitro*. Aktivitas ini kemudian diperkuat melalui studi *in silico*, di mana senyawa fenolik seperti rutin dan kaempferol-3-O-rutinosida menunjukkan afinitas ikatan yang kuat terhadap α -amilase (Chigurupati *et al.*, 2022).

Penelitian *in silico* yang secara khusus mengeksplorasi interaksi molekuler senyawa bioaktif daun kelor terhadap protein target PPAR- γ dan reseptor SUR1 masih terbatas. Padahal, mekanisme interaksi spesifik antara senyawa bioaktif tersebut dengan kedua protein target molekuler ini belum sepenuhnya dipahami. Kedua protein ini merupakan target penting dalam terapi DM untuk upaya mengembangkan terapi yang lebih efektif sehingga diperlukan pemahaman mendalam mengenai target-target molekuler yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa. PPAR- γ mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam peningkatan sensitivitas insulin, mengatur diferensiasi adiposit, dan menjaga homeostasis glukosa sehingga menjadi target utama dalam terapi

diabetes (Sharma & Patial, 2022). Sementara itu, reseptor sulfonilurea tipe 1 (SUR1) merupakan subunit regulator dari saluran kalium sensitif ATP (KATP) yang terdapat pada sel β pankreas, dan berperan penting dalam menghubungkan metabolisme glukosa dengan sekresi insulin (Martin *et al.*, 2017).

Pengembangan target makromolekul dan mekanisme kerja senyawa aktif menjadi penting dalam memfasilitasi optimalisasi aktivitas. Optimalisasi aktivitas senyawa target dapat dilakukan sesuai dengan pola interaksi target protein dengan memediasi efek farmakologis yang diketahui. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan adalah *molecular docking* sebagai pendekatan awal untuk memprediksi afinitas ikatan antara senyawa aktif daun kelor dengan target protein tersebut. *Molecular docking* dapat memprediksi kekuatan dan jenis interaksi ligan (senyawa daun kelor) terhadap situs aktif protein target, seperti PPAR- γ dan reseptor SUR1. Selain itu, *molecular docking* dapat memberikan gambaran prediktif mengenai nilai energi ikatan, jenis interaksi yang terbentuk, serta residu asam amino yang berperan dalam interaksi ligan-reseptor (Agus *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting untuk mengungkap potensi senyawa bioaktif daun kelor dengan mengkaji interaksi molekuler sejumlah senyawa aktif daun kelor, memberikan gambaran mengenai afinitas dan stabilitas ikatan, dan membantu mengidentifikasi senyawa yang paling berpotensi dalam mengaktivasi protein target PPAR- γ atau modulator SUR1.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah seperti berikut:

Pertama, senyawa aktif apa yang terkandung dalam daun kelor yang memiliki prediksi afinitas energi ikatan yang tinggi terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1 berdasarkan hasil *molecular docking*?

Kedua, senyawa aktif apa yang terkandung dalam daun kelor yang memiliki pola interaksi yang baik dengan residu asam amino pada situs aktif terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1?

Ketiga, apakah senyawa aktif daun kelor yang potensial terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1 diprediksi aman secara *in silico*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut maka tujuan dari penelitian ini seperti berikut:

Pertama, untuk mengetahui dan menganalisis senyawa aktif yang terkandung dalam daun kelor yang memiliki prediksi afinitas ikatan yang tinggi terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1 berdasarkan hasil *molecular docking*.

Kedua, untuk mengetahui dan menganalisis senyawa aktif yang terkandung dalam daun kelor yang memiliki pola interaksi yang baik dengan residu asam amino pada situs aktif terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1.

Ketiga, untuk mengevaluasi keamanan senyawa aktif daun kelor yang memiliki potensi tertinggi terhadap protein target PPAR- γ dan SUR1 berdasarkan parameter toksisitas *in silico*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memperoleh informasi mengenai interaksi yang terbentuk antara senyawa aktif daun kelor dengan protein target PPAR- γ dan SUR1 melalui metode *molecular docking* serta profil prediksi toksisitas *in silico*, sebagai dasar potensi dan keamanan kandidat terapi antidiabetes yang berpotensi menjadi alternatif pengobatan bagi penderita DM. Bagi peneliti, penelitian ini bermanfaat dalam menambah wawasan mengenai data interaksi molekuler yang diperoleh, khususnya terkait afinitas dan jenis ikatan antara ligan uji dan protein target.