

Bab I Pendahuluan

I.1 Latar belakang

Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit metabolik di mana ada kadar gula darah yang tinggi selama periode yang berkepanjangan (American diabetes association diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care, 2012) akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (Infodatin, 2014). Diabetes Mellitus bertanggung jawab atas 7% kematian global (WHO, 2015). Diabetes tipe 2 disebabkan oleh penurunan sensitivitas sel target ke insulin yang menyertai komplikasi serius, berpotensi mengancam nyawa seperti aterosklerosis, retinopati, neuropati, masalah kaki, nefropati (David G dkk, 2011).

Data epidemiologi menunjukkan lebih dari 640 juta orang pada tahun 2040 (IDF Diabetes Atlas, 2015). Lebih dari 90% dari semua kasus yang sekarang didiagnosis pada usia berapa pun, bahkan pada anak-anak (World Health Organization, 2015). Diabetes mellitus tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin progresif secara bertahap di berbagai jaringan tubuh (hati, otot dan adiposa), atau kegagalan dalam sel β (Pessin J.E dkk., 2000), yang menyebabkan perkembangan hiperglikemia kronis (Defronzo, R.A dkk., 2009). Oleh karena itu perlu ditemukan obat-obat baru yang dapat mencegah dan mengobati penyakit diabetes tipe 2.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) adalah faktor transkripsi yang diaktifkan asam lemak yang termasuk dalam keluarga reseptor nuklir steroid / retinoid. Tiga jenis PPAR yaitu PPAR-alpha (NR1C1), PPAR-beta (NR1C2), dan PPAR-gamma (NR1C3) ditemukan dalam permainan mamalia sebagai peran yang menentukan dalam homeostasis glukosa dan lipid.

Salah satunya yaitu PPAR- γ diekspresikan dalam jaringan adiposa. Agonis sub tipe ini meningkatkan diferensiasi adiposit dan meningkatkan penyimpanan asam lemak. Selain itu, mereka meningkatkan sensitivitas insulin dengan mekanisme yang tidak sepenuhnya dipahami yang melibatkan aktivitas PPAR- γ dalam jaringan adiposa, otot rangka, dan di hati. Hal ini berperan penting bagi pengaturan fisiologi normal, serta sejumlah kondisi patologis, termasuk diabetes (Blaschke F dkk., 2006).

Salah satu tahapan dalam proses menemukan senyawa obat baru adalah studi interaksi antara senyawa kandidat obat dengan reseptor. Hal ini dapat dilakukan secara *in silico* melalui simulasi docking dan dinamika molekul. Docking merupakan metode untuk memprediksi orientasi yang terbaik dari suatu molekul ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil (Mukesh dan Rakesh, 2011). Dalam hal ini docking molekul merupakan suatu metode skrining awal yang digunakan untuk menggambarkan interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan suatu reseptor atau protein. Sedangkan simulasi dinamika molekul (MD) merupakan suatu simulasi mengenai pergerakan molekul-molekul yang saling berinteraksi. Simulasi MD

merupakan suatu teknik simulasi yang memungkinkan kita untuk melihat pergerakan molekul dalam suatu material dengan cara menghitung gerakan tiap atom satu persatu per satuan waktu (Jiang dkk., 2013).

Pada saat ini obat-obat paten untuk penderita diabetes tipe 2 semakin beragam. Salah satu nya obat Tiazolidindion, obat ini memiliki efek samping yang sangat merugikan bagi penderita diabetes, maka dari itu diharapkan penelitian ini bisa menggantikan obat tiazolidinedion dengan lebih baik.

Sebelumnya telah dilakukan penelitian “Virtual Screening Peroxisome Poliferator-Activated Receptor gamma sebagai obat Antidiabetes tipe 2 dari Database Senyawa Berbasis Pharmacophore Modelling dan Molecular Docking”. Melalui proses pharmacophore modelling didapatkan hasil sebanyak 357 senyawa yang memiliki fitur-fitur yang sama dengan senyawa pemandu yang sudah divalidasi dan memiliki ikatan dengan residu asam amino yang berperan penting dalam penghambatan PPAR gamma dengan kode PDB 3LMP. Dari 357 senyawa tersebut kemudian di skrining kembali melalui simulasi molecular docking. Dari interpretasi hasil yang dilakukan, didapatkan 11 senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor PPAR gamma yaitu kode 651724-09-3, 853652-40-1, BRL48482, BVT13, CLX-M1, KRP297, NNC61-4424, pioglitazone, ragaglitazar, tesaglitazar, dan troglitazone. Senyawa terbaik dengan binding energy lebih kecil, dan memiliki ikatan residu asam amino yang penting.

Berdasarkan latar belakang yang ada, maka peneliti tertarik ingin melanjutkan penelitian pengobatan antidiabetes mellitus tipe 2 untuk dikembangkan menjadi obat baru, dengan metode simulasi docking dan dinamika molekul.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana prediksi interaksi dan afinitas struktur senyawa kandidat diabetes milietus tipe 2 dengan protein PPAR gamma?
2. Bagaimana kestabilan interaksi ligan uji yang memiliki aktifitas dan afinitas terbaik diantara senyawa kandidat diabetes milietus tipe 2 terhadap reseptor protein PPAR gamma pada keadaan biologis tubuh?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengkaji interaksi dan afinitas struktur senyawa kandidat diabetes milietus tipe 2 dengan protein PPAR gamma melalui simulasi docking.
2. Memprediksi kestabilan interaksi dan afinitas antara senyawa kandidat diabetes milietus tipe 2 (ligan) dengan reseptor protein PPAR gamma pada kondisi biologis tubuh melalui simulasi dinamika molekul.

I.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Komputasi, Sekolah Tinggi Farmasi Bandung pada bulan Februari 2019 sampai bulan April 2019.