

Efek ekstrak metanol Hibiscus Sabdariffa Linn. terhadap indeks hipertrofi, kadar Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP) dan Ppar $\gamma$  Co-Activator-1 (PGC-1) pada jantung tikus dengan overtraining = Effect Methanolic Extract of Hibiscus Sabdariffa Linn. on Hypertrophy Index, Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Ppar $\gamma$  Co-Activator-1 $\pm$  (PGC-1 $\pm$ ) Level in Overtrained Rat Heart; Analisis Penambatan Molekul dan Optimasi Penapisan Virtual Berbasis Farmakofor Senyawa Turunan Tetralin Sulfonamida sebagai Inhibitor DPP-4 = Molecular Docking Analysis and Optimization of Pharmacophore Based Virtual Screening of Tetralin Sulfonamide Derivative Compounds as DPP-4 Inhibitors; Analisis Penambatan Molekul dan Optimasi Penapisan Virtual Berbasis Farmakofor Senyawa Turunan Tetralin Sulfonamida sebagai Inhibitor DPP-4 = Molecular Docking Analysis and Optimization of Pharmacophore Based Virtual Screening of Tetralin Sulfonamide Derivative Compounds as DPP-4 Inhibitors

Mariyalqibtiyah, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20494228&lokasi=lokal>

---

Abstrak

Pada *overtraining*, adaptasi fisiologis menjadi tertunda atau bahkan menghasilkan suatu adaptasi yang patologis, salah satunya efek pada sistem kardiovaskuler. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh *overtraining* dan efek pemberian *H. Sabdariffa* L (HSL) pada kondisi *overtraining* terhadap indeks hipertrofi, kadar BNP dan PGC-1 $\pm$  jantung tikus. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan dewasa strain Wistar (*Rattus norvegicus*), yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok, yaitu kelompok kontrol yang diberi perlakuan placebo (K), kelompok kontrol yang diberi HSL 500mg/kgBB/hari (K-Hib), kelompok tikus dengan latihan aerobik (A), kelompok tikus dengan latihan fisik dengan kondisi *overtraining* (OT), serta kelompok tikus dengan latihan fisik dengan kondisi *overtraining* dan HSL 500mg/kgBB/hari (OT-Hib). Perlakuan dilakukan lima kali seminggu, selama 11 minggu. Indeks hipertrofi ditentukan dengan menghitung rasio berat jantung/berat badan, berat ventrikel/berat badan, dan berat ventrikel kiri/berat badan. Kadar BNP dan PGC-1 $\pm$  diukur menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian didapatkan kelompok *overtraining* memiliki indeks hipertrofi dan kadar BNP jantung yang lebih tinggi, serta kadar PGC-1 $\pm$  jantung yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan aerobik. Pemberian HSL pada kondisi *overtraining* cenderung mencegah penurunan indeks hipertrofi dan kadar BNP jantung tikus, meskipun tidak meningkatkan kadar PGC-1 $\pm$  jantung. Kondisi *overtraining* mengarahkan adaptasi jantung ke arah patologis dan tidak tertutup kemungkinan bahwa HSL memiliki potensi untuk mencegah terjadinya hipertrofi patologis.

**Kata kunci:** *overtraining*, *H. Sabdariffa* L, indeks hipertrofi, BNP, PGC-1 $\pm$

Overtraining causes physiological adaptation becomes delayed or even produces a pathological adaptation, one of which is the effect on the cardiovascular system. The aims of this study are to elucidate the effect of overtraining and administration of *H. Sabdariffa* L (HSL) in overtraining condition on the hypertrophy index, levels of BNP and PGC-1 $\pm$  in the rats' hearts. This study used 25 Wistar (*Rattus norvegicus*) adult male rats,

which were divided randomly into five groups, namely the control group given placebo treatment (K), the control group given HSL 500mg/kgBW/day (K-Hib), groups of rats with aerobic exercise (A), groups of rats with overtraining physical exercise (OT), and groups of rats with physical exercise overtraining and HSL 500mg/kgBB/day (OT-Hib). Treatment is done five times a week, for 11 weeks. Hypertrophy index is determined by calculated the ratio of heart weight/body-weight, ventricular weigh/body-weight, left ventricular weight/body-weight). BNP and PGC-1 $\beta$  levels were measured using the ELISA method. The results of this study showed that overtraining increased the hypertrophy index and heart BNP levels while reducing the levels of PGC-1 $\beta$  of rats compared to the control and aerobic groups. HSL administration tended to decrease the hypertrophy index and BNP levels although not increase the levels of PGC-1 $\beta$  in overtraining condition. Overtraining condition tend to the heart adaptation to the pathological direction and it is possible that HSL has potency to prevent pathological

hypertrophy.

**Keywords:** overtraining, H. Sabdariffa, L, hypertrophy index, BNP, PGC-1 $\beta$ ; Diabetes mellitus merupakan penyakit yang belum dapat disembuhkan secara total, sehingga pengidap penyakit diabetes diharuskan menjalani pengobatan seumur hidup. Hal tersebut tentu akan menimbulkan efek samping bagi pasien yang menjalani pengobatan diabetes. Salah satu golongan obat antidiabetes adalah inhibitor dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) yang bekerja dengan cara menghambat inaktivasi glucose like peptide (GLP-1). Golongan obat penghambat DPP-4 memiliki kemajuan yang pesat dalam perannya sebagai obat anti diabetes, namun variasi dari obat penghambat DPP-4 masih sedikit. Hal tersebut merupakan peluang untuk menemukan senyawa yang dapat berfungsi sebagai obat antidiabetes dengan golongan penghambat DPP-4. Pada penelitian ini dilakukan analisis interaksi senyawa turunan tetralin sulfonamida dengan makromolekul DPP-4 menggunakan program AutoDock. Selanjutnya dilakukan pencarian fitur farmakofor menggunakan program LigandScout untuk dijadikan training set yang digunakan untuk penapisan virtual berbasis farmakofor. Penapisan virtual ini divalidasi menggunakan test set yang disediakan oleh situs basis data DUD-E dengan 1.075 senyawa aktif 41.317 senyawa pengecoh. Hasil yang didapatkan adalah empat (4) dari delapan belas (18) senyawa turunan tetralin sulfonamida yang diuji, memiliki interaksi dengan triad katalitik dari makromolekul DPP-4 yaitu Ser630, Glu205, dan Glu206. Selain interaksi senyawa turunan tetralin sulfonamida dengan DPP-4, diperoleh sepuluh (10) model farmakofor dengan nilai tertinggi adalah 0,9692. Validasi tersebut menghasilkan nilai EF1% = 0,4 ; EF5% = 0,5 ; dan AUC100% = 0,45. Dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa turunan tetralin sulfonamida memiliki potensi sebagai inhibitor DPP-4 dilihat dari interaksi yang dihasilkan, akan tetapi belum didapatkan fitur farmakofor untuk penapisan virtual berbasis farmakofor.

Diabetes mellitus is a disease that cannot be completely cured, people with diabetes are required to have lifelong treatment. This will cause some side effects for patients undergoing diabetes treatment. One class of anti-diabetes drugs is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor that works by inhibiting inactivation of glucose like peptide (GLP-1). DPP-4 inhibitor group has a rapid progress in its role as an anti-diabetic drug, but there is only a few variation of DPP-4 inhibitor drugs. This is an opportunity to find compounds that can function as antidiabetic drugs with DPP-4 inhibitors. This study aims to determine the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds with the DPP-4 macromolecule and find candidate compounds that are expected to have potential as anti-diabetic drugs with DPP-4 inhibitors. The process of analyzing the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds begins with docking of these compounds into the DPP-4 macromolecule using AutoDock. Furthermore, the discovery of pharmacophore

feature was carried out using the LigandScout. This feature then was used for training set in ligand based virtual screening. This virtual screening was validated using a test set provided by the DUD-E database with 1,075 active compounds 41,317 decoys compounds. The results obtained four (4) of eighteen (18) tetraline sulfonamide derivative compounds, having interactions with catalytic triads of DPP-4 macromolecules namely Ser630, Glu205, and Glu206. In addition to the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds with DPP-4, ten (10) pharmacophore models were obtained with the best value being 0.9692. The validation produces an EF1% value = 0.4; EF5% = 0.5; and AUC100% = 0.45. It can be concluded that some tetralin sulfonamide derivative compounds have potential as DPP-4 inhibitors seen from the interactions produced, but the pharmacophore feature for ligand based virtual screening have not been obtained.

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang belum dapat disembuhkan secara total, sehingga pengidap penyakit diabetes diharuskan menjalani pengobatan seumur hidup. Hal tersebut tentu akan menimbulkan efek samping bagi pasien yang menjalani pengobatan diabetes. Salah satu golongan obat antidiabetes adalah *inhibitor* dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) yang bekerja dengan cara menghambat inaktivasi *glucose like peptide* (GLP-1). Golongan obat penghambat DPP-4 memiliki kemajuan yang pesat dalam perannya sebagai obat anti diabetes, namun variasi dari obat penghambat DPP-4 masih sedikit. Hal tersebut merupakan peluang untuk menemukan senyawa yang dapat berfungsi sebagai obat antidiabetes dengan golongan penghambat DPP-4. Pada penelitian ini dilakukan analisis interaksi senyawa turunan tetralin sulfonamida dengan makromolekul DPP-4 menggunakan program AutoDock. Selanjutnya dilakukan pencarian fitur farmakofor menggunakan program LigandScout untuk dijadikan *training set* yang digunakan untuk penapisan virtual berbasis farmakofor. Penapisan virtual ini divalidasi menggunakan *test set* yang disediakan oleh situs basis data DUD-E dengan 1.075 senyawa aktif 41.317 senyawa pengecoh. Hasil yang didapatkan adalah empat (4) dari delapan belas (18) senyawa turunan tetralin sulfonamida yang diuji, memiliki interaksi dengan triad katalitik dari makromolekul DPP-4 yaitu Ser630, Glu205, dan Glu206. Selain interaksi senyawa turunan tetralin sulfonamida dengan DPP-4, diperoleh sepuluh (10) model farmakofor dengan nilai tertinggi adalah 0,9692. Validasi tersebut menghasilkan nilai EF1% = 0,4 ; EF5% = 0,5 ; dan AUC100% = 0,45. Dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa turunan tetralin sulfonamida memiliki potensi sebagai inhibitor DPP-4 dilihat dari interaksi yang dihasilkan, akan tetapi belum didapatkan fitur farmakofor untuk penapisan virtual berbasis farmakofor.

Diabetes mellitus is a disease that cannot be completely cured, people with diabetes are required to have lifelong treatment. This will cause some side effects for patients undergoing diabetes treatment. One class of anti-diabetes drugs is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor that works by inhibiting inactivation of glucose like peptide (GLP-1). DPP-4 inhibitor group has a rapid progress in its role as an anti-diabetic drug, but there is only a few variation of DPP-4 inhibitor drugs. This is an opportunity to find compounds that can function as antidiabetic drugs with DPP-4 inhibitors. This study aims to determine the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds with the DPP-4 macromolecule and find candidate compounds that are expected to have potential as anti-diabetic drugs with DPP-4 inhibitors. The process of analyzing the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds begins with docking of these compounds into the DPP-4 macromolecule using AutoDock. Furthermore, the discovery of pharmacophore feature was carried out using the LigandScout. This feature then was used for training set in ligand based virtual screening. This virtual screening was validated using a test set provided by the DUD-E database with 1,075 active compounds 41,317 decoys compounds. The results obtained four (4) of eighteen (18) tetraline sulfonamide derivative compounds, having interactions

with catalytic triads of DPP-4 macromolecules namely Ser630, Glu205, and Glu206. In addition to the interaction of tetralin sulfonamide derivative compounds with DPP-4, ten (10) pharmacophore models were obtained with the best value being 0.9692. The validation produces an EF1% value = 0.4; EF5% = 0.5; and AUC100% = 0.45. It can be concluded that some tetralin sulfonamide derivative compounds have potential as DPP-4 inhibitors seen from the interactions produced, but the pharmacophore feature for ligand based virtual screening have not been obtained.</p>