

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Secara umum, peptida bioaktif merupakan fragmen protein berantai pendek berisi 2 sampai 20 asam amino yang memiliki berat molekul kecil (<6 kDa) dan memiliki beberapa aktivitas biologis, dimana aktivitas biologis pada peptida bioaktif akan muncul saat peptida bioaktif dipisahkan dari protein induknya (Tamam *et al.*, 2021). Peran dari peptida bioaktif yaitu untuk memodulasi respons fisiologis dalam tubuh, sehingga berdampak positif pada kesehatan tubuh (Darili *et al.*, 2017; Daroit dan Brandelli, 2021; Kurnianto *et al.*, 2023). Beberapa peran fungsional dari peptida bioaktif yaitu sebagai anti-hipertensi, antioksidan, antimikroba, anti-trombotik, anti-obesitas, antikanker, aktivitas opioid, anti-hiperkolesterol, anti-diabetes, dan immunomodulator (Abdelhadi *et al.*, 2017; Capriotti *et al.*, 2015; Tamam *et al.*, 2018). Sumber peptida bioaktif seringkali diperoleh dari makanan hasil fermentasi. Makanan fermentasi merupakan salah satu jenis makanan dengan memanfaatkan mikroorganisme dalam proses pengolahannya. Peran proses fermentasi dapat menghidrolisis beberapa komponen kompleks seperti protein, karbohidrat, dan lemak menjadi beberapa komponen yang lebih sederhana (Rezac *et al.*, 2018; Kurnianto *et al.*, 2023). Beberapa penelitian terdahulu membuktikan bahwa potensi peptida bioaktif dari makanan hasil fermentasi ditunjukkan pada peptida bioaktif dari tempe (Tamam *et al.*, 2021), kecap ikan (Najafian dan Babji, 2019), susu kambing fermentasi (Rubak *et al.*, 2021), sosis fermentasi (Kononiuk dan Karwowska, 2020), keju Himalaya (Mushtaq *et al.*, 2019), dan ikan teri fermentasi atau *rusip* (Kurnianto *et al.*, 2023). Salah satu makanan fermentasi yang berpotensi sebagai sumber peptida bioaktif adalah terasi.

Terasi merupakan produk makanan fermentasi yang berasal dari udang yang dilakukan penghancuran dan difermentasi selama beberapa waktu dengan tambahan garam (Prihanto dan Muyasyaroh, 2021; BSN 2016). Proses produksi terasi secara tradisional membutuhkan waktu beberapa minggu atau bulan (Harmayani *et al.*, 2019). Salah satu produk pangan berbahan dasar udang, terasi mengandung tinggi protein, yaitu mencapai 63,66%-65,80% (Prihanto *et al.*, 2021). Otot udang menjadi salah satu bagian yang mengandung banyak protein. Riset Sun *et al.* (2023) juga menjelaskan bahwa

sebagian besar protein udang *Litopenaeus vannamei* terdiri atas *Myosin Heavy Chain* (MHC), *Myosin Light Chain* (MLC), *Actin*, *Hemocyanin*, serta *Troponin* yang sebagian besar fungsinya sebagai komponen penting dalam protein miofibrilar yang bertanggung jawab atas struktural otot rangka dan kontraksi otot. Selama proses fermentasi udang, terjadi beberapa perombakan protein kompleks menjadi fragmen peptida bioaktif oleh enzim proteolitik yang dihasilkan oleh mikroorganisme dalam terasi (Tamam *et al.*, 2021). Kelompok utama Bakteri Asam Laktat (BAL) bersifat halotoleran (tahan garam) yang mendominasi proses fermentasi terasi yaitu *Bacillus*, *Pediococcus*, dan *Lactobacillus plantarum* (Sunarti dan Afgani, 2024) dan (Seilsuth *et al.*, 2021). Bakteri patogen yang umum mengontaminasi produk perikanan dan produk sampingannya yaitu *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Kontaminasi *Staphylococcus aureus* terjadi melalui pekerja dan sanitasi yang buruk, yang dapat menyebabkan *food intoxication*.

Hasil isolasi beberapa peptida bioaktif dari udang dan *by product* nya diketahui berpotensi sebagai antioksidan, anti-aging (Anh *et al.*, 2020), ACE inhibitor, dan antibakteri (Kleekayai *et al.*, 2015; Romadhon *et al.*, 2018), serta berpotensi menghambat *Dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) yang berperan sebagai anti-diabetes (Sila *et al.*, 2016; Ketnawa *et al.*, 2016). Riset Ji *et al.* (2017) melaporkan bahwa peptida bioaktif asal organisme laut, terutama udang atau kepiting merupakan sumber alami untuk menghambat DPP-IV. Penghambat DPP-IV standar yang umum digunakan sebagai obat diabetes yaitu Sitagliptin, yang menjadi dasar klasifikasi peptida bioaktif penghambat diabetes (Amritha *et al.*, 2015). Berdasarkan riset Hong *et al.* (2020), beberapa peptida ini diklasifikasikan berdasarkan kemiripan konformasinya dengan Sitagliptin pada sisi aktif reseptor DPP-IV dan umumnya dilakukan oleh asam amino hidrofobik, seperti *Trp*, *Try*, *Leu*, *Val*, *Iso*, dan *Pro*. Kehadiran DPP-IV inhibitor diperlukan agar kinerja dari enzim DPP-IV terhambat, sehingga incretin *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) dan *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) dapat menjalankan fungsinya secara normal dan produksi insulin menjadi meningkat (Primananda *et al.*, 2022). Meskipun sebagian besar penelitian peptida bioaktif masih menggunakan metode konvensional, penulis memanfaatkan penelitian secara bioinformatika (*in silico*) untuk memprediksi, mengidentifikasi, dan memetakan potensi peptida bioaktif sebagai penghambat diabetes yang berasal dari terasi udang sebagai langkah efisiensi

bahan dan waktu dalam penelitian ini, serta mengidentifikasi potensi peptida bioaktif baru yang berasal dari terasi udang yang berperan sebagai kandidat anti-diabetes, karena masyarakat Indonesia akhir-akhir ini sedang prihatin dengan penyakit diabetes.

Permasalahan kesehatan global yang serius dengan peningkatan jumlah kasus yang signifikan saat ini yaitu Diabetes melitus (DM). Penyakit ini terjadi karena meningkatnya kadar glukosa dalam darah akibat tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif (Bustan, 2015; Anisa dan Indarjo, 2021). Dampak dari diabetes melitus sangat berbahaya karena dapat memicu penyakit lain seperti gagal ginjal kronis. Menurut penelitian, penderita diabetes melitus memiliki risiko 40,2% mengalami gagal ginjal kronis yang dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian (Furdiyanti *et al.*, 2017). Proyeksi kasus diabetes melitus tipe 2 menunjukkan peningkatan dari 8 kasus per 1000 pasien saat ini menjadi 15 kasus per 1000 pasien pada tahun 2050. Data *International Diabetes Federation* menunjukkan bahwa terdapat 425 juta kasus diabetes melitus pada tahun 2017 dan diperkirakan akan meningkat 45% menjadi 629 juta kasus pada tahun 2045 (IDF, 2017). Peningkatan prevalensi diabetes mellitus ini semakin mendorong adanya pencarian alternatif pengobatan yang efektif dan aman dengan memanfaatkan sumber daya alam yang ada di Indonesia, khususnya dari produk pangan tradisional yang berpotensi mengandung peptida bioaktif sebagai penghambat diabetes seperti terasi udang.

Identifikasi dan karakterisasi fragmen peptida pada terasi udang yang dihasilkan dari aktivitas proteolitik mikroba dilakukan untuk menentukan potensi aktivitas biologisnya, salah satunya sebagai penghambat diabetes. Sejauh ini, identifikasi dan karakterisasi peptida bioaktif umumnya menggunakan pendekatan secara *in vitro* dan *in vivo* dengan teknik yang rumit, membutuhkan biaya lebih besar, dan jangka waktu lebih lama. Seiring berkembangnya teknologi, telah ditemukan metode pendekatan baru yaitu secara bioinformatika. Pendekatan bioinformatika ini dapat digunakan sebagai solusi dari permasalahan pendekatan secara konvensional (Peredo-Lovillo *et al.*, 2022; Sitanggang *et al.*, 2018). Riset Makatita *et al.* (2020) mengatakan bahwa kelebihan metode bioinformatika adalah lebih murah dan cepat dalam mengembangkan hasil penelitian, serta hasilnya tidak harus disintesis dalam laboratorium terlebih dahulu, dan dengan metode ini telah banyak digunakan

untuk mengidentifikasi potensi peptida bioaktif terbaru (Kurnianto *et al.*, 2023). Metode bioinformatika (*in silico*) merupakan metode prediksi atau pendugaan awal, identifikasi, dan karakterisasi bioaktivitas dari komponen bioaktif berdasarkan beberapa informasi biologis yang tersedia pada permodelan data secara komputasional (Li-Chan, 2015; Kurnianto *et al.*, 2023). Identifikasi awal potensial dari peptida bioaktif pada bioinformatika ini dapat dilakukan dengan cara analisis *molecular docking*, yang memanfaatkan sarana komputasi untuk mengetahui model pengikatan atau interaksi yang terjadi antara senyawa uji dengan protein reseptor target untuk memastikan fungsi yang diharapkan (Pratama *et al.*, 2021). Berbagai basis data, web-server, dan perangkat lunak digunakan sebagai sarana untuk menganalisis peptida bioaktif melalui pendekatan bioinformatika, seperti UniProt, BIOPEP-UWM, Peptide cutter, PEP-FOLD, AutoDock Vina, dan sebagainya (Tu *et al.*, 2018). Interaksi antara senyawa uji dengan protein reseptor target menghasilkan nilai energi ikatan bebas (*binding free energy*). Jika nilai energi ikatan bebas semakin rendah atau semakin negatif, maka afinitas interaksi semakin kuat sehingga menghasilkan bioaktivitas yang diharapkan (McNutt *et al.*, 2021).

Studi pendahuluan terkait penggunaan metode bioinformatika (*in silico*) pada produk pangan hasil fermentasi telah dilakukan pada prediksi peptida bioaktif dari rusip pada penelitian Kurnianto *et al* (2023) yang menggunakan produk ikan teri fermentasi tradisional (rusip), dimana ikan teri mengandung protein utama yaitu aktin, myosin, troponin, dan tropomyosin, serta menggunakan 2 jenis simulasi fermentasi (non-kontaminan dan dengan kontaminan). Pemilihan penggunaan bahan udang vaname sebagai terasi pada penelitian ini adalah berdasarkan penelitian terdahulu yang berhasil membuktikan bahwa ikan teri fermentasi tradisional (rusip) menghasilkan peptida bioaktif yang berpotensi paling baik dalam anti-diabetes, dimana ikan teri dan udang vaname mengandung protein utama yang sama yaitu aktin, myosin, dan troponin, serta penggunaan udang vaname sebagai terasi dalam penelitian Amalia *et al* (2025) berhasil membuktikan bahwa terasi asal udang vaname dapat meningkatkan kadar antioksidan dan protein dalam terasi tersebut. Namun, studi terkait pemanfaatan peptida bioaktif asal terasi udang vaname sebagai agen anti-diabetes belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, melalui penelitian ini akan dilakukan identifikasi peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) yang lebih spesifik dapat berpotensi

sebagai penghambat diabetes melalui pendekatan bioinformatika (*in silico*) dengan metode validasi yaitu *molecular docking* protein-peptida.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan dari pelaksanaan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memprediksi potensi peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) menggunakan pendekatan bioinformatika.
2. Mengidentifikasi fragmen peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis menggunakan pendekatan bioinformatika.
3. Memetakan potensi peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas penghambat diabetes menggunakan pendekatan bioinformatika.

C. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari pelaksanaan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui potensi peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) menggunakan pendekatan bioinformatika.
2. Mengetahui fragmen peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis menggunakan pendekatan bioinformatika.
3. Mengetahui potensi peptida bioaktif asal udang fermentasi tradisional (terasi) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas penghambat diabetes menggunakan pendekatan bioinformatika.