

**PEPTIDA BIOAKTIF SEBAGAI SUMBER ALTERNATIF DALAM  
PENGEMBANGAN SENYAWA OBAT BARU**



**UNIVERSITAS GADJAH MADA**

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Ilmu Kimia  
Pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Gadjah Mada**

**Diucapkan di depan Rapat Terbuka Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada  
pada tanggal 7 November 2023  
di Yogyakarta**

**Oleh:  
Prof. Tri Joko Raharjo, S.Si., M.Si., Ph.D.**

*Yang terhormat:*

*Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada;*

*Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada;*

*Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada;*

*Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada;*

*Para Dekan, Wakil Dekan, dan Ketua Lembaga di Universitas Gadjah Mada; Segenap civitas akademika Universitas Gadjah Mada; dan*

*Para tamu undangan, sanak saudara, serta hadirin yang saya muliakan.*

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

*Selamat pagi dan salam sejahtera bagi kita semua.*

Segala puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas berkah, rahmat, taufik dan kebahagiaan yang telah dilimpahkan-Nya kepada kita semua, sehingga pagi ini kita dapat menghadiri rapat terbuka Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada. Pada hari yang berbahagia ini, saya menyampaikan terima kasih kepada Pimpinan Dewan Guru Besar yang terhormat, yang telah memberikan kepercayaan kepada saya, untuk menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar Ilmu Kimia pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Gadjah Mada. Pidato pengukuhan ini merupakan kewajiban akademik saya sebagai Guru Besar Ilmu Kimia, terhitung sejak tanggal 1 November 2022, yang ditetapkan pemerintah melalui SK Kemendikbudristek No. 73342/MPK.A/KP.07.01/2022 tertanggal 12 Desember 2022.

*Pimpinan sidang dan hadirin yang saya muliakan*

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan saya menyampaikan pidato ilmiah di hadapan para hadirin dengan judul:

### **PEPTIDA BIOAKTIF SEBAGAI SUMBER ALTERNATIF DALAM PENGEMBANGAN SENYAWA OBAT BARU**

Topik yang saya angkat tersebut didasarkan atas penelitian bidang peptida bioaktif di Laboratorium Kimia Organik Departemen Kimia maupun di Pusat Studi Bioteknologi UGM yang telah dan sedang saya tekuni. Peptida merupakan senyawa kimia yang mempunyai ukuran medium yang secara struktur merupakan hasil kondensasi senyawa asam amino. Senyawa obat berbasis peptida sebenarnya bukan merupakan hal baru. Kita telah mengenal antibiotik golongan penisilin sejak lama yang sebenarnya merupakan struktur turunan peptida dan tersusun atas asam amino adifat, sistein dan valin. Dalam perkembangannya keberagaman struktur dan kombinasi asam amino serta modifikasinya menjadikan senyawa peptida dilaporkan mempunyai berbagai aktivitas biologis.

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

Seperti kita ketahui bersama riset pengembangan obat baru selalu diperlukan bukan hanya karena perkembangan pengetahuan penyakit tetapi juga adanya permasalahan atas obat-obat yang sebelumnya sudah ada. Permasalahan resistensi obat khususnya antibiotik mendorong pengembangan senyawa antibiotik baru. Permasalahan lain adalah munculnya efek samping obat yang baru diketahui setelah penggunaan dalam jangka waktu yang lama juga mendorong untuk pengembangan senyawa obat baru yang lebih aman. Hal lain yang mendorong pengembangan obat baru adalah semakin dalamnya pengetahuan mengenai mekanisme molekuler suatu penyakit yang memberikan alternatif mekanisme baru untuk mengobati penyakit. Pendekatan baru dalam penanganan penyakit, *personalized therapy, translational medicine* maupun *precision medicine* juga mendorong riset pengembangan obat baru.

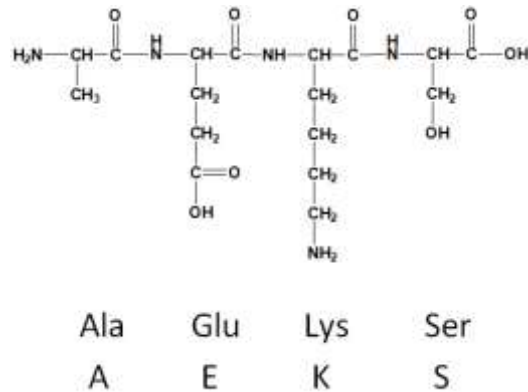
Riset pengembangan obat sampai dengan dihasilkan suatu senyawa obat teregistrasi untuk terapi merupakan proses yang sangat panjang dan mahal. Senyawa obat biasanya dikembangkan berdasarkan senyawa endogen yang ada didalam tubuh dan berinteraksi dengan reseptor atau enzim tertentu. Pengembangan ini juga dilakukan dengan modifikasi *lead compound* yang telah terbukti aktivitasnya. Pilihan utama pengembangan obat adalah sintesis senyawa kimia yang dapat digolongkan sebagai *small molecule*. Pengembangan senyawa obat ini melibatkan modifikasi kerangka struktur dan gugus fungsi. Interaksi senyawa obat dengan reseptor biasanya juga melibatkan interaksi stereoselektif, artinya hanya stereoisomer tertentu saja yang aktif. Sintesis senyawa stereokimia dan pemurnian masih merupakan proses yang tidak sederhana. Sebagai contoh senyawa antikanker taksol mempunyai 13 atom khiral yang berarti ada  $2^{13}$  stereoisomer yang mungkin dengan hanya satu struktur yang aktif. Dapat dibayangkan bagaimana rumitnya pemisahan senyawa-senyawa hasil sintesis kimia yang tidak stereoselektif. Masalah lain pada obat sintesis molekul kecil adalah toksisitas dan efek samping.

Peptida bioaktif menawarkan kelebihan dibandingkan pengembangan obat dari sintesis molekul kecil karena selain variasi kerangka struktur dan gugus fungsi yang tidak kalah dari molekul sintesis, pembuatan peptida juga relatif lebih mudah dengan memperhatikan stereoisomernya. Peptida dapat dianggap seperti molekul endogen sehingga obat berbasis peptida juga menawarkan kelebihan dalam hal keamanan.

*Pimpinan sidang dan hadirin yang saya muliakan*

### **1. Peptida dan Keunikannya**

Peptida secara sederhana merupakan hasil penggabungan asam amino melalui polimerisasi kondensasi. Jika polimerisasi ini menghasilkan makromolekul maka produknya disebut polipeptida atau protein.



Gambar 1. Contoh struktur peptida

Produk molekul disebut peptida apabila ukuran residu asam aminonya di bawah 40, walaupun demikian peptida yang dikembangkan sebagai senyawa bioaktif diusahakan mempunyai ukuran sekecil mungkin, mendekati molekul organik sintesis dengan batas ukuran di bawah 3000 (3 kDa). Gambar 1 ditunjukkan salah satu contoh struktur peptida yang merupakan polimer alanin-glutamat-lisin-serin. Penulisan urutan asam amino dalam peptida dapat dituliskan dengan singkatan tiga huruf maupun simbol satu huruf yang akan saya gunakan untuk penyebutan selanjutnya. Pada kenyataannya, banyak peptida bioaktif yang hanya terdiri atas tiga atau empat residu asam amino dengan berat molekul (BM) mirip senyawa sintesis atau *small molecule*. Beberapa senyawa *small molecule* seperti taxol bahkan mempunyai BM yang lebih besar, yaitu 854 g/mol. Peptida mempunyai keunikan dalam hal kombinasi struktur yang beragam seperti halnya produk senyawa kimia dalam sintesis kombinatorial. Kombinasi 20 asam amino dengan gugus rantai samping yang berbeda dalam jumlah, panjang dan urutannya menghasilkan kemungkinan struktur yang sangat beragam. Keunikan peptida urutan asam amino peptida yang berasal dari protein berhubungan dengan variasi genetik, sehingga peptida juga sering digunakan sebagai marker untuk analisis identifikasi spesies pada sampel yang tidak mengandung DNA seperti pada analisis halal. Struktur unik peptida semakin beragam lagi dengan adanya kemungkinan modifikasi rantai samping, reaksi taut-silang dan siklisasi yang menghasilkan berbagai kemungkinan struktur.

Seperti saya sampaikan sebelumnya, pengembangan obat seringkali didasarkan pada keberadaan senyawa *endogenous* yang ditemukan yang memegang peran penting dalam interaksinya dengan reseptor yang berperan dalam suatu proses tertentu di dalam sel. Di dalam tubuh, proses persinyalan dan modulasi terutama diatur oleh interaksi kimia dari segmen spesifik rangkaian asam amino, baik dalam bentuk peptida atau bagian protein, sehingga peptida bioaktif menjanjikan masa depan untuk beragam aplikasi terapeutik (Fields *et al.*, 2009). Peptida merupakan target yang sangat menarik untuk pengembangan senyawa obat yang mekanisme kerjanya berbasis interaksi dengan reseptor.

## 2. Sumber Peptida Bioaktif

Peptida dapat ditemukan sebagai senyawa bebas di dalam sel makhluk hidup. Senyawa-senyawa peptida bebas ini biasanya dihasilkan melalui proses biosintesis non ribosomal. Karakteristik kelompok peptida ini adalah adanya modifikasi. Peptida antibakteri yang disintesis secara non ribosom adalah contoh peptida yang dibiosintesis dalam bakteri dan jamur yang mengandung bagian yang berasal dari dua atau lebih asam amino. Penisilin sebenarnya dapat dipandang sebagai turunan peptida karena memiliki residu asam amino L-sistein dan D-valin pada strukturnya. Beberapa contoh antibiotik peptida non ribosom yang bersumber dari mikroba adalah *gramicidin*, *bacitracin*, glikopeptida dan polimiksin (Zhao *et al.*, 2018). Mekanisme aksi golongan antibiotik ini sebagian besar mengikuti mekanisme kationik di mana peptida bermuatan positif (*gramicidin* dapat bermuatan +15) merusak membran sel, sementara itu streptogramin bekerja dengan menghambat sintesis protein (Hancock&Sahl, 2006)

Sumber peptida bioaktif yang kedua adalah peptida hasil hidrolisis enzimatis terhadap protein. Peptida bioaktif seringkali merupakan fragmen spesifik protein yang memberikan manfaat kesehatan tertentu bagi tubuh manusia (Wu *et al.*, 2017). Peptida turunan makanan bioaktif pertama kali dilaporkan oleh Mellander (1950), di mana peptida hasil hidrolisis kasein secara signifikan meningkatkan klasifikasi tanpa peran vitamin D. Sejak itu, lebih dari 1250 peptida dengan berbagai bioaktivitas telah ditemukan dari sumber alami. Seringkali urutan asam amino tertentu yang ada dalam struktur utama protein tidak aktif berubah menjadi molekul aktif setelah dibebaskan dari proteinnya dengan proses pemotongan. Proses hidrolisis protein ini juga terjadi pada fermentasi makanan. Berbagai manfaat makanan hasil fermentasi bagi kesehatan sangat mungkin merupakan hasil aktivitas peptida yang dihasil dari degradasi protein dalam makanan selama proses fermentasi.

Protein sumber peptida hasil hidrolisis dapat berupa protein makanan yang secara alami juga akan mengalami proteolisis enzimatis (yaitu pencernaan gastrointestinal, hidrolisis *in vitro* oleh enzim proteolitik) maupun selama pemrosesan makanan (yaitu memasak, fermentasi, pematangan, dll.) (Toldra' *et al.*, 2018). Berbagai manfaat dari makanan hasil fermentasi kemungkinan bersumber pada keberadaan peptida-peptida hasil hidrolisis selama fermentasi yang kemudian dikembangkan menjadi pangan fungsional. Hidrolisis enzimatis protein makanan menyebabkan tiga perubahan struktural utama, yaitu penurunan rata-rata massa/ukuran molekul, peningkatan daerah hidrofobik yang lebih tinggi, dan terbentuknya gugus-gugus yang dapat terionisasi. Perubahan struktural ini menghasilkan senyawa dengan spektrum bioaktivitas yang luas. Efektivitas peptida bioaktif bergantung pada sifat strukturalnya seperti urutan asam amino, muatan elektronik peptida, panjang dan berat peptida, serta sifat hidrofobik/hidrofilik. Efek struktural ini sangat terlibat dalam spektrum fungsi biologisnya yang luas seperti antikanker, antimikroba, imunomodulator, antihipertensi, agonis atau antagonis opioid, antitrombotik, aktivitas antioksidan, dan pemanfaatan nutrisi (Clare & Swaisgood, 2000; Elias *et al.*, 2008).

Pada perkembangannya sumber protein yang dihidrolisis untuk menghasilkan peptida tidak hanya berasal dari protein makanan. Pengembangan senyawa obat khususnya antikanker

juga menggunakan senyawa *lead* yang bersifat toksik. Beberapa protein toksin seperti venom dari ular kobra (*Naja sumatrana* maupun *Naja khoutia*) (Ahmed et al., 2022; Ahmed et al., 2023) maupun protein yang bersumber dari tanaman seperti ricin dari *Ricinus communis* telah digunakan untuk mendapatkan peptida dengan hidrolisis protein (Raharjo, et al., 2021; Atmawati et al., 2022; Andriana et al., 2023). Pada protein-protein toksik proses hidrolisis dan pemisahan peptida diharapkan dapat meningkatkan selektivitas toksisitasnya. Sebagai contoh, peptida dari hidrolisat venom *Naja khoutia* toksisitasnya terhadap sel normal turun, tetapi tetap toksik terhadap sel MCF-7 (Erlita et al., 2023).

Alternatif sumber protein lain adalah protein yang berasal dari organisme laut seperti makroalga. Mengingat kompleksitas matrik karbohidrat dalam makroalga proses hidrolisis biasanya dilakukan secara simultan dengan melibatkan  $\beta$ -glukanase, hemiselulase dan selulase sebelum proses hidrolisis dengan protease. Beberapa protein makroalga yang telah dilaporkan menghasilkan peptida bioaktif antara lain *Sargassum maclurei* (Zheng et al., 2020), *Porphyra dioica* (Cermeno et al., 2019) *Kappaphycus alvarezii* (Dewi et al., 2020) dan *Chondrus crispus* (Habibie et al., 2023). Beberapa spesies makroalga seperti *Gracilaria sp.*, dan *Caulerpa racemosa* juga sedang kami teliti. Sumber sumber protein lain seperti protein serangga, maupun produk samping pangan juga telah dilaporkan.

Hidrolisis enzimatis menawarkan variasi peptida hasil sesuai dengan spesifitas enzim. Banyak enzim protease khususnya endopeptidase yang telah dilibatkan dalam proses ini seperti pepsin, termolisin, tripsin dan alkalin protease (Yeo & Shahidi, 2021).

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

### **3. Peptida Bioaktif Antimikrobia**

Penyakit infeksi masih merupakan masalah serius di Indonesia. Penanganan utama penyakit ini adalah dengan penggunaan antibiotik yang dihadapkan pada tantangan resistensi. Ironisnya pengembangan antibiotik baru sepertinya tidak secepat pengembang obat untuk penanganan penyakit degeneratif maupun kanker. Peptida dengan aktivitas antimikroba dikenal sebagai *antimicrobial peptide* (AMP) dan mempunyai aktivitas terhadap bakteri, jamur maupun virus. Senyawa-senyawa AMP mempunyai panjang, komposisi dan urutan asam amino serta muatan yang berbeda. Terdapat juga AMP yang mengandung taut silang dengan ikatan disulfida (Pane et al., 2017). Keberadaan muatan positif maupun karakter amfipatik pada asam amino hidrofobik mengakibatkan AMP dapat berinteraksi dengan mikroba yang merupakan tahap awal aktivitas. Terdapat dua mekanisme utama AMP dalam membunuh bakteri; yaitu mekanisme merusak membran dan inhibisi enzim dalam sel mikroba (Farkas et al., 2017; Zhang et al., 2017). Proses disrupti membran oleh AMP dimungkinkan karena asam amino bermuatan positif arginin (R) dan lisin (K) langsung melewati membran sel mikroba dengan menginduksi proses endositik (Guterstam et al., 2009).

Berbagai peptida AMP yang berasal dari hidrolisat protein makanan telah banyak dilaporkan. Hidrolisis protein kasein susu sapi dengan protease metaloserin dilaporkan menghasilkan peptida SSSEESII yang mempunyai aktivitas penghambatan terhadap bakteri

gram positif maupun gram negatif (Bougherra et al., 2017). Peptida dengan urutan asam amino ELLLNPTHQIYPVTQPLAPV telah diisolasi dari hidrolisat kasein (Zhang et al., 2017). Peptida antibakteri juga telah ditemukan dari hidrolisat protein ikan. Ennaas, et al., (2015) melaporkan peptida dengan urutan asam amino SIFIQRFTT dari hidrolisat protein makarel dan menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat terhadap *Escherichia coli* dan *Listeria innocua*.

Beberapa kandidat peptida antibakteri juga telah dilaporkan dari hidrolisat protein non pangan. Pemurnian peptida-peptida hasil hidrolisis pepsin protein tanaman *Brucea javanica* menghasilkan peptida antibakteri brusin (HTLCMAGGATY) dengan aktivitas terhadap *Streptococcus pyogenes* 16 kali lebih tinggi dibanding penisilin (Sornwatana et al., 2013). Hidrolisis tripsin terhadap protein makroalga *Saccharina longicrucis* sembilan peptida antibakteri dengan ukuran 8-16 asam amino berdasarkan muatan kationiknya mengikuti mekanisme disrupsi membran (Beaulieu et al., 2015). Sementara itu hidrolisis protein biji jarak kepyar yang mengandung ricin dengan tripsin menghasilkan beberapa kandidat AMP dengan urutan asam amino EESETVGQR, GQSTGTGQQR dan LDALEPDNR (Raharjo et al., 2021; Atmawati et al., 2022).

Selain antibakteri, banyak juga dilakukan studi peptida antijamur. Peptida antijamur bukan hanya ditujukan untuk mengembangkan obat antijamur baru tetapi lebih banyak diarahkan penggunaannya sebagai pengawet pangan. Peptida dari protein susu Laktoferin dihidrolisis pepsin dan memiliki kemampuan sebagai antijamur (Mohanty et al., 2015). Penelitian Luz et al., (2018) menghasilkan hidrolisat *whey* dari keju susu kambing mampu menghambat jamur *Penicillium* spp. Hidrolisat *whey* dari keju juga dapat memperpanjang masa simpan produk roti sehingga berpotensi sebagai alternatif pengawet makanan alami pengganti pengawet sintesis komersial dan dapat digunakan dalam bentuk hidrolisat dan bukan sebagai peptida murni (Zanutto-Elgui et al. (2019). Identifikasi terhadap peptida antijamur pada hidrolisat protein kasein susu kambing dengan pendekatan fraksinasi kolom kationik dan fase balik menghasilkan aktivitas antijamur mencapai nilai MIC 250 ug/mL terhadap *Aspergillus* sp. dengan peptida teridentifikasi sebagai kandidat antijamur mempunyai urutan asam amino YNVPQLEIVPK, KENNINELSK, GLSPEVPNENLLR, and YLGYLEQLLK (Ningsih et al., 2023). Tampilan mikroskopis miselia jamur *Aspergillus* menunjukkan kerusakan struktural setelah ditreatment dengan peptida.

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

#### **4. Peptida Bioaktif Agen Antikanker**

Kanker merupakan suatu proses fisiologis akibat pertumbuhan sel-sel abnormal dalam tubuh, yang ditandai dengan pertumbuhan yang tidak terkendali dan penyebaran cepat ke jaringan sekitarnya. Kemoprevensi adalah salah satu pendekatan pengobatan berbasis antikanker yang paling efektif, dan telah banyak digunakan untuk melemahkan morbiditas dan mortalitas akibat kanker memperlambat perkembangan karsinogenesis (Pan et al., 2016). Pengobatan kanker menghadapi masalah dalam hal spesifisitas karena agen antikanker sintetik juga mempunyai toksisitas terhadap sel-sel non-kanker/sel normal seperti nefrotoksik,

neurotoksik, kardiotoxik dan gonadotoksik (Oun et al., 2013; Gutierrez et al., 2016). Peptida hasil hidrolisis protein mempunyai efek antikanker dengan memperlambat inisiasi dan perkembangan kanker. Beberapa peptida dengan aktivitas antikanker dilaporkan berasal dari hidrolisis makanan seperti dua peptida KPEGMDPPLSEPEDRRDGAAGPK dan KLPPLLAKLLMSGKLLAEPCTGR dari hidrolisat protein tuna yang menunjukkan aktivitas antiproliferatif terhadap sel line kanker payudara MCF-7 (Hung et al., 2014). Mekanisme aktivitas kedua peptida pada level molekuler adalah dengan menginduksi penangkapan sel di Fase S dengan peningkatan ekspresi p21 dan p27 serta menurunkan ekspresi cyclin A dan menurunkan ekspresi regulator Bcl-2, PARP, dan caspase 9 serta meningkatkan ekspresi regulator p53 dan Bax. Peptida pendek dengan urutan asam amino pendek QPK yang diisolasi dari hidrolisat protein tinta cumi secara signifikan menekan proliferasi sel DU-145, PC-3 dan LNCaP (Huang et al., 2012). Sementara itu hidrolisat protein tiram dengan urutan asam amino LANAK menunjukkan aktivitas antikanker yang kuat terhadap lini sel karsinoma usus besar manusia (HT-29) (Umayaparvathi et al., 2014). Chi et al. (2015) melaporkan bahwa tripeptida WPP hasil hidrolisis protein daging kerang menunjukkan sitotoksitas yang sangat baik terhadap sel PC-3, DU-145, H-1299 dan HeLa. Hidrolisat protein yang berasal dari venom *Naja khoutia* yang difraksinasi dengan kolom penukar kation menghasilkan peningkatan spesifitas antikanker sel line MCF-7 terhadap sel normal sampai nilai 13 dibanding 2 untuk hidrolisat venom. Dua peptida kandidat anti MCF-7 teridentifikasi dengan urutan masing-masing mempunyai urutan asam amino WWSDHR dan IWDTIEK, yang juga dikonfirmasi melalui penambatan molekul dengan reseptor EGFR (Erlista et al., 2023). Hidrolisat tripsin protein venom Naja sumatrana juga menghasilkan peptida kandidat anti MCF-7 dengan urutan asam amino peptida NSLLVK dan TVPVKR (Ahmed et al., 2022).

Peptida antikanker juga banyak dilaporkan dari hidrolisat protein tanaman. Beberapa peptida dari hidrolisat protein kedelai dengan urutan MPACGSS, RKQLQGVN, GEGSGA, GLTSK, MTEEY, dan LSGNK menunjukkan aktivitas antiproliferatif pada sel kanker kolorektal HT-29 (Fernandez-Tome et al., 2018). Peptida RQSHFANAQP dari hidrolisat protein buncis, secara signifikan meningkatkan p53 dalam sel line MCF-7, yang merupakan mekanisme penghambatan proliferasi (Xue et al., 2015). Untuk sumber protein dari tumbuhan laut, hidrolisat protein dari mikroalga *Spirulina platensis* dengan urutan asam amino HVLSRAPR menunjukkan penghambatan yang kuat yang spesifik terhadap proliferasi sel kanker HT-29, (Wang & Zhang, 2017). Peptida yang diisolasi dari protein pangan terfermentasi dari lobak setelah fermentasi juga menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat terhadap proliferasi kanker hati HepG2, dan kanker payudara MCF-7 (Xie et al., 2015).

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

## **5. Peptida Bioaktif Antihipertensi**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah suatu kondisi medis jangka panjang di mana tekanan darah sistolik dan/atau diastolik arteri terus meningkat (140/90 mmHg) pada status istirahat. Hipertensi secara global diderita oleh sekitar 30% populasi manusia. Mekanisme



molekular pengendalian tekanan darah melibatkan senyawa-senyawa peptida. Kenaikan tekanan diatur sistem renin-angiotensin (RAS), sementara penurunan diakibatkan oleh sistem kallikrein-kinin. Enzim ACE (*angiotensin converting enzyme*) mengendalikan kedua sistem tersebut. Pada sistem RAS, renin mengaktifkan angiotensinogen untuk melepaskan peptida angiotensin I (DRVYIHPFHL). Oleh ACE peptida ini diubah menjadi angiotensin II ((DRVYIHPF) yang merupakan vasokonstriktor kuat untuk meningkatkan volume darah dan tekanan darah (Wilson et al., 2011). Hal ini menjadi alasan mengapa inhibisi aktivitas ACE menjadi pilihan ideal sasaran pengobatan hipertensi. Beberapa inhibitor ACE sintetik telah dikembangkan sebagai agen hipertensi (Daliri et al., 2016). Beberapa efek samping seperti pusing, disgeusia, sakit kepala, angioedema, dan batuk telah dilaporkan dari obat antihipertensi yang sudah ada. Keberadaan efek samping pada inhibitor sintetik telah menginspirasi para peneliti untuk menemukan inhibitor ACE yang berasal dari sumber alami. Mengingat substrat alami ACE adalah peptida maka pengembangan peptida sebagai inhibitor menjadi sangat potensial karena diharapkan afinitas enzim terhadap peptida akan lebih tinggi (Koyama et al., 2014).

Proses perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II melibatkan proses hidrolisis ikatan peptida, di mana hanya beberapa asam amino pada angiotensin I yang berinteraksi dengan ACE, maka bisa diharapkan bahwa banyak peptida rantai pendek (tripeptida) yang dapat menjadi peptida bioaktif antihipertensi. Peptida pendek tersebut biasanya diperoleh dari hidrolisis protein menggunakan beberapa enzim protease. Tripeptida IRW dari protein putih telur dilaporkan mempunyai aktivitas hipertensi–pada hewan coba (Liao et al., 2019). Beberapa peptida pendek antihipertensif juga dilaporkan berhasil diidentifikasi dari protein susu dengan urutan asam amino IPP dan VPP (Chakrabarti et al., 2017) dan dari hidrolisat Whey (AEKTK) (Ahn et al., 2009). Beberapa studi aktivitas antihipertensi peptida, IPP dan VPP, pada model hewan menemukan peptida ini secara signifikan menurunkan tekanan darah tinggi setelah dosis tunggal dan setelah pemberian jangka panjang (Jauhiainen et al., 2005). Penggunaan multi protease untuk hidrolisis protein kacang polong menggunakan pepsin-pankreatin dilaporkan menunjukkan efek penurunan tekanan darah sistolik sampai 26 mmHg) pada tikus hipertensi (Olagunju et al., 2018). Fermentasi susu juga dilaporkan menghasilkan peptida antihipertensi, seperti fermentasi laktoferin menggunakan *Kluyveromyces marxianus* menghasilkan peptida DPYKLRP yang mampu menghambat penghambat ACE (García-Tejedor et al., 2015).

## **6. Peptida Bioaktif Antidiabetik**

Diabetes mellitus adalah kondisi medis yang ditandai oleh tingginya kadar gula darah dalam tubuh (hiperglikemia) dikarenakan gangguan dalam produksi atau fungsionalisasi hormon insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berperan penting dalam mengatur kadar gula darah. Insulin merupakan 2 senyawa peptida insulin A dengan panjang 21 asam amino dan insulin B (30 asam amino) yang digabungkan oleh ikatan disulfida. Terdapat dua jenis diabetes mellitus, yaitu tipe I di mana pasien diabetes bergantung pada insulin; karena ketidakmampuan sel beta pankreas dalam mensekresi insulin dan

diabetes tipe II yang tidak bergantung pada insulin. Pasien diabetes mellitus tipe II mencapai 90% sedangkan sisanya adalah pasien diabetes tipe I. Diabetes tipe II terutama dikarenakan rendahnya efisiensi produksi atau penggunaan insulin, yang dipengaruhi kondisi lingkungan seperti indeks massa tubuh tinggi, gaya hidup dan faktor usia. Pengobatan diabetes tipe I dengan insulin sudah dipermudah dengan peptida insulin secara rekayasa genetika. Pengobatan diabetes tipe II juga telah banyak dikembangkan seperti Inhibitor DPP-IV, agonis reseptor GLP-1, inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, inhibitor SGLT-2, dan inhibitor  $\alpha$ -amilase (Deacon, 2018; Kalita, et al., 2018). Peptida bioaktif telah menjadi salah satu strategi alternatif dalam pengembangan obat-obatan diabetes, karena dapat diberikan secara oral atau intravena (Shaji & Patole, 2008) serta mempunyai keunggulan karena efek samping minimal berdasarkan sumber alamnya dan mekanisme aksi (Li-Chan, 2015). Peptida yang menunjukkan aktivitas antidiabetes biasanya rendah berat molekul, yang proses isolasi dan identifikasinya dari hidrolisat protein menjadi tantangan tersendiri.

Enzim DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) berfungsi untuk mendegradasi insulin sebagai bagian mekanisme pengendalian konsentrasinya. Pada penderita diabetes, inhibisi enzim ini dapat mengurangi laju degradasi insulin sehingga dapat mengendalikan konsentrasi gula darah. Lebih dari 40 peptida bioaktif inhibitor DPP IV telah dilaporkan (Berraquero-García et al, 2023). Peptida inhibitor DPP IV yang sering digunakan referensi adalah tripeptida IPI yang mempunyai nilai  $IC_{50} = 3,5 \mu M$  (Nongonierma et al., 2018). Urutan peptida inhibitor IPI diidentifikasi berasal dari hewan atau tumbuhan, dengan nilai  $IC_{50}$  bervariasi antara 0,51 hingga 69,84  $\mu M$ . Di antara beberapa peptida yang berasal dari protein hewan adalah: dengan urutan GPAGPQGPR dari hidrolisis protein tanduk rusa (Yu et al., 2017), peptida dengan urutan IPV dari protein ikan Boarfish (Harnedy-Rothwell et al., 2020) dan peptida dengan urutan YPGE dari protein udang (Xiang et al., 2021) peptida VPV dari susu unta (Nongonierma et al., 2019). Sementara itu, beberapa peptida juga berasal dari protein tanaman seperti peptida IPVP dari sereal Barley (Cermenño et al., 2019), peptida HPF dari protein dari sereal quinoa (Guo et al., 2020) dan peptida LPQ dari gluten gandum (Taga et al., 2017). Peptida dengan ukuran lebih panjang dengan urutan ASGLCPEEAVPRR dari protein tanaman *Picrorhiza kurroa*, suatu tanaman obat dari Himalaya (Thakur et al., 2021). Peptida penghambat DPP-IV dari serangga telah diidentifikasi dari ulat hongkong (*Tenebrio molitor*) dengan urutan asam amino AAAPVAVAK, AGDDAPR (Zielinska et al., 2020; Rivero-Pino et al., 2021). Sebagian besar peptida bioaktif penghambat DPP-IV mempunyai ukuran 3-6 asam amino, dengan 95% mengandung asam amino prolin dan 90% di antaranya terletak pada 4 urutan asam amino pertama. Komposisi asam amino peptida inhibitor DPP-IV cenderung hidrofobik (75% peptida mengandung 80% asam amino hidrofobik) dengan muatan akhir peptida cenderung netral (lebih dari 75% peptida) (Berraquero-García et al., 2023).

$\alpha$ -Amilase bertanggungjawab untuk pencernaan pati, sehingga inhibisi aktivitasnya akan mengurangi lonjakan glukosa setelah mengkonsumsi makanan. Peptida inhibitor  $\alpha$ -Amilase juga telah banyak dilaporkan dengan nilai  $IC_{50}$  antara 0,02- 2000  $\mu M$  lebih baik dari acarbose, obat standar diabetes inhibitor  $\alpha$ -amilase yang memiliki  $IC_{50}$  antara 100- 774  $\mu M$ .

Kebanyakan peptida inhibitor  $\alpha$ -amilase dihasilkan dari hidrolisat protein yang berasal dari tumbuhan. Dua peptida dengan urutan asam amino FFRSKLLSDGAAAAGALLPQYW dan RCMAFLLSDGAAAQQLLPQYW yang dihasilkan dari protein biji jinten mempunyai nilai  $IC_{50}$  0,02  $\mu$ M dan 0,04  $\mu$ M (Siow & Gan, 2016). Peptida-peptida dengan ukuran lebih pendek diidentifikasi dari protein oatmeal dengan urutan NINAHSVVY dan RALPIDVL dengan aktivitas penghambat sedikit lebih kuat dibandingkan akarbose (Esfandi et al., 2022). Beberapa peptida pendek juga dilaporkan dari protein hewan dan makroalga tetapi kebanyakan mempunyai aktivitas lebih lemah dibanding *acarbose*. Peptida IPP dari keju (Martini et al., 2021) dan peptida dengan urutan GLS dan GGSK dari alga merah (Admassu et al., 2018). Karakteristik peptida-peptida inhibitor  $\alpha$ -amilase cenderung bermuatan positif, dengan ukuran yang relatif panjang (sampai dengan 10 asam amino), dengan kandungan asam amino hidrofobik di atas 44% dan sebagian besar mempunyai asam amino diujung amina berupa L atau P (Berraquero-García et al., 2023).

$\alpha$ -Glukosidase mendegradasi oligosakarida yang diproduksi oleh  $\alpha$ -amilase, dengan melepaskan molekul glukosa bebas. Oleh karenanya inhibisi  $\alpha$ -glukosidase dapat menyebabkan pengurangan pelepasan glukosa dari karbohidrat yang mengarah pada penurunan kadar glukosa darah (Hossain et al., 2020). Peptida inhibitor  $\alpha$ -glukosidase bersumber dari protein hewan dan tumbuhan. Beberapa peptida dari serangga juga telah dilaporkan memiliki efek inhibisi  $\alpha$ -glukosidase. Peptida yang dilaporkan mempunyai  $IC_{50}$  terendah terhadap  $\alpha$ -glukosidase sebesar 7,93  $\mu$ M mempunyai urutan asam amino FDPFPK yang diisolasi dari belalang (Zielinska et al., 2020). Beberapa peptida yang lain dengan aktivitas yang hampir sama juga dilaporkan dari spesies ini. Untuk peptida dari sumber tumbuhan dilaporkan seperti dari protein kedelai yang mempunyai urutan WLRL dan GSR (Wang et al., 2019; Jiang et al., 2018). Berbeda dengan inhibitor  $\alpha$ -amilase, di mana ukuran peptida dari sumber tumbuhan cenderung lebih panjang, peptida inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang berasal dari tumbuhan cenderung lebih pendek, namun demikian secara umum ukuran peptida inhibitor kedua enzim relatif sama sampai dengan 10 asam amino. Keberadaan asam amino hidrofobik lebih besar pada inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dengan sebagian besar peptida dilaporkan mempunyai muatan total netral atau positif (Berraquero-García et al., 2023).

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

## **7. Hubungan Struktur dan Aktivitas dalam Pengembangan Peptida Bioaktif**

Karakteristik muatan yang berbeda, sifat asam amino, komposisi asam amino yang membedakan peptida-peptida inhibitor DPP-IV,  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glukosidase yang baru saja diuraikan menunjukkan adanya hubungan antara struktur peptida dengan aktivitasnya. struktur kimia peptida bioaktif termasuk komposisi asam amino, jenisnya asam amino di terminal C dan N, struktur spasial, sifat hidrofobik/hidrofilik, panjang dan berat rantai peptida, karakter muatan asam amino, dan lain-lain faktor menentukan sifat kimia dan sifat fisika peptida (Ji et al., 2011). Pada peptida antihipertensi inhibitor ACE terdapat hubungan yang kuat antara komposisi asam amino dengan aktivitas inhibisi. Dilaporkan bahwa interaksi kimia peptida

bioaktif dengan ACE sangat ditentukan urutan tiga asam amino di bagian ujung C; khususnya asam amino aromatik atau basa di terminal-N sangat meningkatkan aktivitas inhibisi terhadap ACE (Aleman et al., 2011; Pan et al., 2012). Pada antihipertensi tripeptida asam amino aromatik pada ujung C lebih disukai, asam amino bermuatan positif lebih disukai pada posisi tengah, sedangkan asam amino hidrofobik lebih disukai pada ujung N (Wu et al., 2017). Keberadaan asam amino V, L dan I pada ujung N meningkatkan aktivitas inhibisi ACE sedangkan P akan menurunkan aktivitas (Li & Yu, 2014). Sebagian besar peptida antihipertensif mempunyai asam amino P, W, Y, F dan L pada ujung C dan asam amino R, V, G, A dan I di ujung N. Aktivitas penghambatan ACE peptida bioaktif sangat terkait dengan komposisi asam amino di ujungnya.

Struktur tiga dimensi peptida juga menentukan aktivitas. Aktivitas peptida antikanker dipengaruhi oleh stabilitas  $\alpha$ -heliksnya selain sifat amfipatik. Penataan asam amino hidrofilik dan hidrofobik pada kedua sisi  $\alpha$ -heliks dan pemusatan hidrofilik dan hidrofobik pada ujung N dan ujung C menentukan hidrofilisitas dan hidrofobisitas permukaan peptida terminal-N dan terminal-C (Li & Yu, 2014). Dennison, et al., (2006) melaporkan bahwa fitur arsitektur  $\alpha$ -heliks peptida antikanker, termasuk tingkat amfilisitas dan ukuran lingkaran busur hidrofobik menjadi penentu atas kemampuannya dalam menembus membran sel kanker.

Helisitas peptida yang tinggi juga berhubungan dengan aktivitas hemolitik peptida, sementara itu penurunan helisitas berkorelasi dengan turunya aktivitas antikanker terhadap sel HeLa (Huang et al., 2012). Peptida  $\beta$ -sheet yang distabilkan oleh ikatan disulfida juga menunjukkan kekuatan aktivitas antikanker. Beberapa contoh peptida anti kanker  $\beta$ -sheet adalah defensin yang bermuatan positif dan kaya C, laktoferrisin (hasil hidrolisis laktoferrin oleh pepsin). Muatan elektronik merupakan faktor penting lainnya yang mempengaruhi bioaktivitas peptida. Seperti halnya pada AMP, muatan peptida juga berperan dalam aktivitas antikanker peptida. Interaksi peptida antikanker dengan membran sel kanker terjadi melalui interaksi elektrostatik interaksi di mana bagian kationik peptida berikatan dengan bagian anionik lipopolisakarida sel kanker pada permukaan membran, yang mengakibatkan disrupsi membran (Schweizer, 2009).

Berdasarkan fakta-fakta tersebut sifat fisikokimia peptida seperti hidrofobik/hidrofilik, sifat amfipatik, dan muatan menjadi dasar utama dalam pengembangan desain peptida baru berdasarkan peptida bioaktif yang sudah ada bersama dengan faktor panjang peptida dan struktur 3 dimensi peptida. Pada desain peptida AMP misalnya pendekatan *structure-function guided design* biasa dilakukan. AMP dari venom lebah LKLMGIVKKVLGAL dan LKLLGIVKKVLGAI dioptimasi dengan mengganti satu asam amino dengan alanin untuk menstabilkan heliks. Modifikasi yang lain dilakukan dengan lisin untuk meningkatkan muatan positif. Dengan memperhitungkan faktor-faktor sifat fisikokimia seperti hidrofobisitas, muatan total, indeks amfilisitas dan fraksi heliks menghasilkan urutan peptida-peptida yang lebih aktif yang mengkonfirmasi peran struktur heliks dan muatan dalam aktivitas AMP (Boaro et al., 2023). Modifikasi AMP dari Wuchianin-A1 (APDRPRKFCGILG) yang didentifikasi dari venom kulit katak dengan optimasi modifikasi asam amino menggunakan

*helical wheel plot* mengganti asam amino yang kurang hidrofobik dengan asam amino yang lebih hidrofobik seperti leusin pada sisi non-polar peptida dengan tujuan untuk meningkatkan sifat hidrofobitas peptida tersebut. Di sisi lain modifikasi asam amino tidak bermuatan ataupun bermuatan negatif dengan asam amino bermuatan positif seperti lisin pada sisi polar peptida, dapat meningkatkan muatan positif peptida. Sementara itu peningkatan sifat amfipatik peptida dilakukan dengan mengganti asam amino leusin dengan fenilalanin. Peptida-peptida hasil optimasi disimulasikan interaksinya dengan membran sel bakteri secara dinamika molekuler. Hasil desain dan optimasi adalah peptida ALDRLRKFLKKLL yang aktivitas AMP-nya meningkat secara signifikan (Raharjo et al., 2023).

Perkembangan lebih lanjut dari pengembangan peptida bioaktif adalah melalui pembuatan model. Keberadaan berbagai peptida bioaktif yang sudah terkarakterisasi aktivitas biologis-nya dapat dijadikan database peptida. *Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides* (DBAASP) diluncurkan pada tahun 2014 sebagai kumpulan bibliografi informasi tentang AMP yang telah dipublikasikan dan menjadi sumber ~~daya~~ data yang ~~bertujuan~~ untuk memfasilitasi studi hubungan aktivitas struktur dan pengembangan model untuk desain *de novo* obat berbasis peptida (Gogoladze et al., 2014; Pirskhalava et al., 2021). Algoritma yang menghubungkan berbagai sifat-sifat fisikokimia peptida dengan aktivitas AMP juga telah diusulkan (Vishnepolsky et al., 2018). Penggunaan beberapa desain peptida AMP telah dilaporkan berdasarkan DBAASP dengan menggunakan *tool in silico*, termasuk simulasi MD (Speck-Planche et al., 2016; Gull et al., 2019; Tucs et al., 2020). Teknologi *machine learning* juga dilaporkan telah digunakan dalam pengembangan AMP baru (Yan et al., 2022).

Selain mengandalkan sifat fisikokimia pengembangan peptida antihipertensi dan peptida antidiabetes melibatkan *tools* lain. Penambatan peptida ke protein enzim target untuk melihat interaksi peptida sebagai representasi proses inhibisi dapat dijadikan *tools* tambahan. Sementara itu mengingat beberapa mekanisme aksinya, pengembangan peptida antikanker dapat menggunakan pendekatan yang sama dengan peptida AMP maupun antihipertensi dan antidiabetik.

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

## **8. Prospek Produksi peptida dan Tantangan Aplikasi**

Aplikasi peptida bioaktif untuk keperluan makanan fungsional, nutrasetikal maupun pengawet pangan dapat dilakukan dalam bentuk hidrolisat protein, fraksi hidrolisat atau bahkan dalam bentuk pangan fermentasinya. Sementara itu, sebagai suatu senyawa, peptida memerlukan proses pembuatan yang mudah dan sustain. Peptida bioaktif yang diidentifikasi dari berbagai hidrolisat protein tidak mungkin didapatkan dalam jumlah yang banyak secara mudah dengan proses isolasi dan pemurnian seperti pada saat identifikasi peptida. Peptida hasil desain dan optimasi struktur mau tidak mau harus dibuat untuk dibuktikan aktivitasnya. Setidaknya ada dua metodologi berbeda untuk pembuatan peptida yaitu: sintesis kimia dan

biosintesis melalui teknologi DNA rekombinan (Agyei et al., 2017). Secara teori sintesis peptida dilakukan dengan kondensasi gugus karboksil suatu asam amino dengan asam amino lain secara berurutan. Jika ukuran urutan peptidanya relatif banyak berarti akan ada banyak tahapan reaksi kondensasi yang setiap tahapannya memerlukan pemurnian produk. Belum lagi masalah proteksi dan deproteksi gugus fungsi lain yang terdapat dalam asam amino. Hal ini menjadikan sintesis peptida dalam sistem larutan tidak berkembang. Sintesis peptida biasanya dilakukan dengan metode polimerisasi fase padat di mana peptida yang terpolimerisasi menempel pada resin sementara monomer asam amino yang bereaksi berada dalam fase cair. Teknik ini memudahkan proses pemurnian dan memiliki selektivitas yang lebih baik karena hanya menghasilkan peptida yang diinginkan. Metode sintesis fase padat ini juga memungkinkan dilakukannya modifikasi peptida dengan amida pada ujung C sehingga dapat meningkatkan muatan peptida akibat dari berubahnya hilangnya gugus karboksil menjadi amida. Sebagaimana diuraikan sebelumnya, peningkatan muatan peptida ke arah positif dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai AMP maupun antikanker. Metode sintesis peptida fase padat ini juga telah berhasil diotomatisasi menjadi *instrument peptide synthesizer* (Kang et al., 2019). Kelemahan utama sintesis peptida adalah hasilnya yang relatif sedikit dengan biaya yang relatif mahal.

Teknologi DNA rekombinan dapat menjadi pilihan yang menarik untuk produksi peptida. Teknologi ini telah banyak digunakan dalam produk farmasi baik yang berbentuk protein maupun molekul kecil, khususnya dalam sistem kultur bakteri (Kamerzell et al., 2011) dan dapat diterapkan untuk produksi peptida bioaktif ke skala industri (McClement, 2018). Produksi peptida dengan teknologi DNA rekombinan mempunyai kelebihan dibandingkan produksi molekul kecil karena peptida dibuat sebagai fusi protein yang merupakan produk pertama ekspresi gen, berbeda dengan molekul kecil yang bisa jadi melibatkan beberapa gen yang mengkode proses biosintesisnya. Selain dapat dioverekspresi untuk mendapatkan produk dalam kuantitas banyak, proses pemurniannya juga relatif sederhana karena hanya melibatkan pemotongan dari protein fusinya dan dipisahkan berdasarkan perbedaan ukurannya. Peptida hasil desain *in silico* dengan ukuran 30 asam amino telah berhasil diproduksi secara DNA rekombinan dalam sistem *E. coli*, konsentrasi produk hasil mencapai 10 mg/L media (Sinha et al., 2021). Peptida AMP ubiquisidin dari juga telah dilaporkan diproduksi sebagai fusi protein dengan teknik DNA rekombinan juga dalam sistem *E. coli* (Ashcheulova et al., 2018).

Tantangan lain dalam aplikasi peptida sebagai obat adalah membuat senyawa peptida memenuhi persyaratan farmakokinetik (Otvos & Wade, 2014). Sifat peptida yang aman bagi tubuh berhubungan dengan sifat peptida yang dapat dihidrolisis oleh protease menjadi asam amino sebelum diserap seperti halnya protein makanan. Hal ini menjadikan aplikasi obat peptida secara oral masih menjadi tantangan. Kita tentu sudah paham bagaimana aplikasi insulin yang merupakan salah satu obat peptida dilakukan dengan injeksi. Pendekatan yang umum dilakukan untuk meningkatkan stabilitas peptida adalah dengan modifikasi kimia. Modifikasi kimia dapat dilakukan dengan menambahkan asam amino bermuatan positif pada ujung peptida (Li & Cho, 2012) selain meningkatkan adsorpsi penambahan diujung juga tidak

akan mengganggu aktivitas. Penggunaan adsorption enhancer pada formula obat peptida juga dapat menjadi alternatif (Ranukuntla et al., 2013). Pembuatan formula peptida mikro atau nano juga dapat dijadikan alternatif untuk meningkatkan kestabilan peptida (Gupta et al., 2013). Walaupun demikian aplikasi peptida tanpa modifikasi masih sangat terbuka untuk antimikrobal secara topikal maupun aplikasi untuk inhibisi  $\alpha$ -amilase pada antidiabetes yang tidak memerlukan absorpsi peptida ke dalam sistem tubuh.

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

### **Penutup**

Dari paparan yang telah saya sampaikan sebelumnya, kita secara bersama-sama telah memahami bahwa peptida bioaktif memiliki potensi aplikasi yang sangat luas sebagai senyawa obat baru dengan berbagai aktivitas dan mekanisme yang jelas sampai dengan level molekuler. Bioaktif peptida juga menawarkan sistem pengobatan maupun pengawetan makanan yang aman mengingat komposisi peptida adalah asam amino yang dapat dihidrolisis dan disusun ulang menjadi protein dalam tubuh ataupun termatabolisme dengan mudah. Peptida antibakteri, antikanker, antidiabetes, maupun antihipertensi bersama-sama dengan peptida aktif dengan aktivitas lain diharapkan dapat dikembangkan diharapkan sedikit banyak dapat berkontribusi dalam mengatasi masalah penyakit-penyakit tersebut yang masih merupakan masalah kesehatan serius.

Pada saat ini dan seterusnya, kelompok penelitian peptida yang tergabung dalam kelompok penelitian proteomik UGM yang bersifat interdisiplin, tidak hanya mengeksplorasi potensi peptida-peptida bioaktif baru tetapi juga melakukan desain dan produksi peptida dengan teknologi DNA rekombinan serta mengembangkan teknologi untuk meningkatkan stabilitas peptida.

*Bapak, Ibu dan para hadirin yang saya hormati*

### **Ucapan Terima Kasih**

Sebelum saya mengakhiri pidato ini, sekali lagi saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Pemerintah Republik Indonesia, khususnya Kementerian Pendidikan Kebudayaan Riset dan Teknologi RI atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar dalam bidang Ilmu Kimia.

Pimpinan Universitas, Senat Akademik, Dewan Guru Besar, dan Tim PAK tingkat Fakultas dan Universitas yang telah menyetujui dan mengusulkan saya dalam jabatan Guru Besar.

Pimpinan Fakultas MIPA UGM, Pimpinan dan Anggota Senat Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UGM, Ketua dan Sekretaris Departemen Kimia, Kepala Laboratorium Kimia Organik FMIPA UGM, serta Tim Penilai Karya Ilmiah di Departemen Kimia.

Kepada para guru yang telah mendidik dan membimbing saya sejak bersekolah di SD Potronayan 2, Nogosari, Boyolali, SMP 3 Colomadu Karanganyar dan SMA Kartasura Sukoharjo, yang atas didikan dan bimbingan beliau-beliau saya di terima kuliah di Program Studi Kimia FMIPA UGM.

Para dosen-dosen saya di Departemen Kimia FMIPA UGM (alm Prof. Dr. Hardjono Sastrohamidjojo, Prof. Dr. Sabirin Matsjeh, Prof. Dr. Muchalal, alm Prof. Dr. Bambang Setiadji, alm Prof. Dr. M. Utoro Yahya, M.Sc. Drs. H. Mujiran dan lain-lain) yang telah memberikan bekal ilmu kimia dan motivasi saya untuk melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi.

Para pembimbing skripsi, alih. Dra. Retno Dwi Soelstyowati, M.Sc, pembimbing tesis alm. Dr. Achmad Syaifuddin Noer dan pembimbing disertasi Prof. Dr. Rob Verpoorte atas ketulusan dan kesabarannya dalam membimbing saya sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh jenjang pendidikan dengan baik.

Para mantan rektor UGM: Prof. Dr. Sofan Effendi, Prof. Dr. Soejarwadi, M.Eng, Prof. Dr. Pratikno Msoc.Sc dan Prof. Ir. Dwikorita Kamawati, M.Sc., Ph.D. beserta para mantan Wakil Rektor: Prof. Dr. Retno S. Sudibyo, M.Sc, Apt., dan Prof. Dr. Suratman, M.Sc. yang telah memberikan kepercayaan dan kesempatan kepada saya untuk mengabdikan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT-UGM).

Para mantan pengelola LPPT-UGM, Prof. Sismindari, Apt., SU., Ph.D., Prof. Dr. Harsojo, M.Sc. Prof. Drs. Gede Bayu Suparta, M.S., Ph.D., Dra. Mulyati Sarto, M.Si, Prof. Dr. Eng. Kuwat Triyana, M.Si, Prof. Dr. drh. Pudji Astuti, M.P., Prof. Dr. Abdul Rohman, M.Si, Apt., Prof. Dr. apt. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc, dan Dr. drh. Claude Mona Airin, M.P atas bimbingan dan kerjasamanya.

Semua kolega dosen dan staf kependidikan di Departemen Kimia FMIPA UGM khususnya di laboratorium Kimia Organik (Prof. Dr. Chairil Anwar, Prof. Dr. Bambang Purwono, M.Sc., Drs. Priatmoko, M.S., Prof. Dra. Tutik Dwi Wahyuningsih, M.Sc., Ph.D., Prof. Dr. Junina, Prof. Dr. rer. nat. Hamo Dwi Pranowo, M.S., Dr. Winarto Haryadi M.Si, Dr. Endang Astuti, M.Si, Respati Tri Swasono, M.Phil, Ph.D., Dr. Deni Pranowo, M.Si, Sugeng Triono, S.Si, M.Si, Dr.Sc. Robby Noor Cahyono, S.Si, M.Sc., dan Muhammad Idham Darussalam Martjan S.Si, M.Sc., Ph.D. atas kerjasama dan kebersamaanya.

Kepada seluruh mahasiswa bimbingan skripsi, tesis dan disertasi yang tidak saya sebutkan satu persatu atas kerjasama dan dukungannya.

Prof. Drs. Mudasir M.Eng, Ph.D dan Prof. Dr.rer.nat. Nuryono, M.S. yang telah mereview dan memberikan masukan untuk naskah pidato pengukuhan ini.

Almarhum ayahanda Rochmad dan ibunda Hj. Nangimah yang telah membesarkan, mendidik dan selalu mendo'akan agar saya menjadi anak yang sholeh dan berhasil. Ayahanda mertua H. Suchem P. Raharjo, almarhum ibu mertua Hj. Suharti atas restu, dukungan dan do'nya untuk keluarga saya. Para kakak dan kakak ipar, Mas Eko Syamsudin dan Mbak Hanik Baroroh, Mbak Dwi Siti Syamsiatun dan mas Sarbini, Mas Andi Prabasasi dan mbak Intan Yuliasari serta alm. Mas Rinto Andriyono dan mbak Dati Fatimah atas do'a dan dukungannya.

Akhirnya untuk istriku tercinta, dr. Erin Arsianti, SpM (K), M.Sc., MPH. yang telah mendampingi selama lebih dari 22 tahun, terima kasih untuk dukungan do'a dan pengertiannya. Untuk anak-anakku tercinta, Arvin Hasani Raharjo dan Rylan Hanan Raharjo, terima kasih untuk cinta, kasih sayang, kekompakan dan telah menjadi teman diskusi yang hebat untuk segala topik. Semoga kalian selalu menjadi anak yang sholeh serta sukses meraih cita-cita kalian.



*Pimpinan sidang dan hadirin yang saya muliakan*

Saya akhiri pidato dengan mengucapkan terima kasih kepada para hadirin semua yang telah berkenan hadir dan dengan sabar serta perhatian mengikuti pidato ini. Apabila ada kekurangan dan kesalahan dalam penyampaian saya mohon maaf sebesar-besarnya. Perkenankan saya untuk mohon do'a restu dari hadirin sekalian agar saya diberikan kemudahan dan kemampuan dalam menjalankan tugas dan tanggung jawab sebagai guru besar ilmu kimia di Universitas Gadjah Mada. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kasih sayang, taufik dan hidayahnya kepada kita semua. Aamiin yaa robbal 'alamin.

*Wassalamu'alaikum Wr Wb.*

### DAFTAR PUSTAKA

- Admassu, H., Gasmalla, M. A. A., Yang, R., and Zhao, W., 2018, Identification of Bioactive Peptides With  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Potential from Enzymatic Protein Hydrolysates of Red Seaweed (*Porphyra spp*), *J. Agric. Food Chem.*, 66 (19), 4872–4882.
- Agyei, D., Ahmed, I., Akram, Z., Iqbal, H. M. N., and Danquah, M. K., 2017, Protein and Peptide Biopharmaceuticals: An Overview, *Protein Pept. Lett.*, 24 (2), 94-101.
- Ahn, J., Park, S., Atwal, A., Gibbs, B., and Lee, B., 2009, Angiotensin I-converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Whey Fermented by *Lactobacillus species*, *J. Food Biochem.*, 33, 587-602.
- Ahmed, N., Erlista, G.P., Raharjo, T.J., Swasono, R.T., and Raharjo, S., 2023, Anticancer Activity of Venom Protein Hydrolysis Fraction of Equatorial Spitting Cobra (*Naja sumatrana*), *Indones. J. Chem.*, 23 (2), 510-522.
- Ahmed, N., Raharjo, S., Swasono, R.T., and Raharjo, T.J., 2022, The Antibacterial Peptides (AMPs) Originated from Tryptic Hydrolysis of *Naja sumatrana* Venom Fractionated Using Cation Exchange Chromatography, *Rasayan J. Chem.*, 15 (4), 2642-2653.
- Aleman, A., Gimenez, B., Perez-Santin, E., Gomez-Guillen, M. C., and Montero, P., 2011, Contribution of Leu and Hyp Residues to Antioxidant and ACE-Inhibitory Activities of Peptide Sequences Isolated from Squid Gelatin Hydrolysate, *Food Chem.*, 125, 334-341.
- Andriana, Z., Wahyuningsih, T.D., and Raharjo, T.J., 2023, Antibacterial Peptides from Chymotrypsin Hydrolysate of Jatropha Seeds with RP-HPLC Fractionation, *Molekul*, 18 (2), 243-254.
- Ashcheulova, D.O., Efimova, L.V., Lushchik, A.Y., Yantsevich, A.V., Baikov, A.N., Alexandra, G., and Pershina, A.G., 2018, Production of the Recombinant Antimicrobial Peptide UBI18-35 in *Escherichia coli*, *Protein Expr. Purif.*, 143, 38-44.
- Atmawati, D.R., Andriana, Z., Swasono, R.T., Raharjo, T.J., 2022, Antibacterial Peptide from Solid Phase Extraction (SPE) Fractionation on Trypsin Hydrolysis of Jatropha (*Ricinus Communis*) Seed Protein Acid Extract, *Rasayan J. Chem.*, 15 (2), 1288-1295.
- Beaulieu, L., Bondu, S., Doiron, K., Rioux, L-E., and Turgeon, S.L., 2015, Characterization of Antibacterial Activity from Protein Hydrolysates of the Macroalga *Saccharina longicruris* and Identification of Peptidas Implied in Bioactivity, *J. Funct. Foods*, 17, 685–69.
- Berraquero-García, C., Rivero-Pino, F., Ospina, J.L., Pérez-Gálvez, R., Espejo-Carpio, F.J., Guadix, A., , García-Moreno, P.J., and Guadix, E.M., 2023, Activity, Structural Features and *in silico* Digestion of Antidiabetic Peptides, *Food Biosci.*, 55, 102954
- Boaro, A., Ageitos, L., Torres, M.D.T., Blasco, E.B., Oztekin, S., and de la Fuente-Nunez, C., 2023, Structure-function-guided Design of Synthetic Peptides with Anti-Infective Activity Derived from Wasp Venom, *Cell Rep. Phys. Sci.*, 4 (7), 101459
- Bougherra, F., Dilmi-Bouras, A., Balti, R., Przybylski, R., Elhameur, H., Chevalier, M., Flahaut, C., Dhulster, P., Adoui, F., and Naima, N., 2017, Antibacterial Activity of New Peptida from Bovine Casein Hydrolyzed by A Serine Metalloprotease of *Lactococcus*

- lactis* subsp *lactis* BR16, *J. Funct. Foods*, 32, 112–122.
- Cermen˜o, M., Stack, J., Tobin, P. R., O’Keeffe, M. B., Harnedy, P. A., Stengel, D. B., and FitzGerald, R. J., 2019, Peptide Identification from a *Porphyra dioica* Protein Hydrolysate with Antioxidant, Angiotensin Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Activities, *Food Funct.*, 10 (6), 3421-3429.
- Chakrabarti, S., Liao, W., Davidge, S. T., and Wu, J., 2017, Milk-derived Tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) Differentially Modulate Angiotensin II Effects on Vascular Smooth Muscle Cells, *J. Funct. Foods*, 30, 151-158.
- Chi, C. F., Hu, F. Y., Wang, B., Li, T., and Ding, G. F. (2015). Antioxidant and Anticancer Peptides from The Protein Hydrolysate of Blood Clam (*Tegillarca granosa*) Muscle, *J. Funct. Foods*, 15, 301-313.
- Clare, D. A., and Swaisgood, H. E., 2000, Bioactive Milk Peptides: A Prospectus, *J. Dairy Sci.*, 83, 1187-1195.
- Daliri, E. B. M., Lee, B. H., and Oh, D. H., 2016, Current Perspectives on Antihypertensive Probiotics, *Probiotics Antimicrob. Proteins*, 9, 91-101.
- Deacon, C. F., 2018, A Review of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Hot Topics from Randomized Controlled Trials, *Diabetes Obes. Metab.*, 20, 34-46.
- Dennison, S. R., Whittaker, M., Harris, F., and Phoenix, D. A., 2006, Anticancer Alpha-Helical Peptides and Structure/Function Relationships Underpinning Their Interactions with Tumour Cell Membranes, *Curr. Protein Pept. Sci.*, 7, 487-499
- Elias, R. J., Kellerby, S. S., and Decker, E. A., 2008, Antioxidant Activity of Proteins and Peptides, *Crit. Rev. Food. Sci.*, 48, 430-441.
- Ennaas, N., Hammami, R., Beaulieu, L., and Fliss, I., 2015, Purification and Characterization of Four Antibacterial Peptides from Protamex Hydrolysate of Atlantic Mackerel (*Scomber scombrus*) by-products, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 462, 195- 200.
- Erlista, G.P., Ahmed, N., Swasono, R.T., Raharjo, S., and Raharjo, T.J., 2023, Proteome of Monocled Cobra (*Naja kaouthia*) Venom and Potent Anti Breast Cancer Peptide from Trypsin Hydrolyzate of the Venom Protein, *Saudi Pharm. J.*, 31 (6), 1115-1124.
- Esfandi, R., Seidu, I., Willmore, W., and Tsopmo, A., 2022, Antioxidant, Pancreatic Lipase, and  $\alpha$ -amylase Inhibitory Properties of Oat Bran Hydrolyzed Proteins and Peptides, *J. Food Biochem.*, 46 (4), 13762.
- Farkas, A., Maróti, G., Kereszt, A., and Kondorosi, E., 2017, Comparative Analysis of The Bacterial Membrane Disruption Effect of Two Natural Plant Antimicrobial Peptides, *Front. Microbiol.*, 8, 51.
- Fernandez-Tome, S., Sanchon, J., Recio, I., and Hernandez-Ledesma, B., 2018, Transepithelial Transport of Lunasin and Derived Peptides: Inhibitory Effects on the Gastrointestinal Cancer Cells Viability, *J. Food Compos. Anal.*, 68, 101-110.
- Fields, F., Falla, T. J., Rodan, K., and Bush, L., 2009, Bioactive Peptides: Signaling The Future. *J. Cosmet. Dermatol.*, 8, 8-13.
- Garcia-Tejedor, A., Castello-Ruiz, M., Gimeno-Alcaniz, J. V., Manzanares, P., and Salom, J. B., 2015, *In vivo* Antihypertensive Mechanism of Lactoferrin-derived Peptides:

- Reversion of Angiotensin I- and Angiotensin II-induced Hypertension in Wistar Rats, *J. Funct. Foods*, 15, 294-300.
- Gogoladze, G., Grigolava, M., Vishnepolsky, B., Chubinidze, M., Duroux, P., Lefranc, M.P. and Pirtskhalava, M., 2014, DBAASP: Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides, *FEMS Microbiol. Lett.*, 357, 63–68
- Gull, S. and Minhas, Z., 2019, AMP0: Species-Specific Prediction of Antimicrobial Peptides using Zero and Few Shot Learning, *IEEA/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.*, 19 (1), 275-283.
- Guo, H., Richel, A., Hao, Y., Fan, X., Everaert, N., and Yang, X., 2020, Novel Dipeptidyl Peptidase-IV and Angiotensin-I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Released from Quinoa Protein by *in silico* Proteolysis, *Food Sci. Nutr.*, 8 (3), 1415–1422.
- Gupta, V., Hwang, B. H., Lee, J., Anselmo, A. C., Doshi, N., and Mitragotri, S., 2013. Mucoadhesive intestinal devices for oral delivery of salmon calcitonin. *J. Control. Release*. 172, 753–762
- Guterstam, P., Madani, F., Hirose, H., Takeuchi, T., Futaki, S., Andaloussi, S. E., and Langel, U., 2009, Elucidating Cell-Penetrating Peptide Mechanisms of Action for Membrane Interaction, Cellular Uptake, and Translocation Utilizing The Hydrophobic Counter-Anion Pyrenebutyrate, *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, 1788, 2509-2517.
- Gutierrez, K., Glanzner, W. G., Chemeris, R. O., Rigo, M. L., Comim, F. V., Bordignon, V., and Goncalves, P. B., 2016, Gonadotoxic Effects of Busulfan in Two Strains of Mice, *Reprod. Toxicol.*, 59, 31-39.
- Habibie, A., Raharjo, T.J., Swasono, R.T., Retnaningrum, E., 2023, Antibacterial activity of active peptide from marine macroalgae *Chondrus crispus* protein hydrolysate against *Staphylococcus aureus*, *Pharmacia*, 70 (4), 983-992.
- Hancock, R. E., and Sahl, H. G., 2006, Antimicrobial and Host-defense Peptides as New Anti-infective Therapeutic Strategies, *Nat. Biotechnol.* 24, 1551–1557
- Harnedy-Rothwell, P. A., McLaughlin, C. M., O’Keeffe, M. B., Le Gouic, A. V., Allsopp, P. J., McSorley, E. M., et al., 2020, Identification and Characterisation of Peptides from a Boarfish (*Capros aper*) Protein Hydrolysate Displaying *in vitro* Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Inhibitory and Insulinotropic Activity, *Food Res. Int.*, 131, 108989.
- Hossain, U., Das, A. K., Ghosh, S., and Sil, P. C., 2020, An Overview on The Role of Bioactive  $\alpha$ -glucosidase Inhibitors in Ameliorating Diabetic Complications, *Food Chem. Toxicol.*, 145, 111738.
- Huang, Y. B., He, L. Y., Jiang, H. Y., and Chen, Y. X., 2012, Role of Helicity on The Anticancer Mechanism of Action of Cationic-Helical Peptides, *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 6849-6862.
- Huang, F., Yang, Z., Yu, D., Wang, J., Li, R., and Ding, G., 2012, Sepia Ink Oligopeptide Induces Apoptosis in Prostate Cancer Cell Lines Via Caspase-3 Activation and Elevation of Bax/Bcl-2 Ratio, *Mar. Drugs*, 10, 2153-2165.
- Hung, C. C., Yang, Y. H., Kuo, P. F., and Hsu, K. C., 2014, Protein Hydrolysates From Tuna Cooking Juice Inhibit Cell Growth And Induce Apoptosis of Human Breast Cancer Cell

- Line MCF-7, *J. Funct. Foods*, 11, 563-570.
- Jauhainen, T., Collin, M., Narva, M., Paussa, T., and Korpela, R., 2005, Effect of Long-Term Intake of Milk Peptides and Minerals on Blood Pressure and Arterial Function in Spontaneously Hypertensive Rats, *Milchwissenschaft*, 60, 358-362.
- Ji, Y. W., Li, B., He, J. G., and Qian, P., 2011, Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Antioxidative Peptide by Using Different Sets of Amino Acids Descriptors, *J. Mol. Struct.*, 998, 53-61.
- Jiang, M., Yan, H., He, R., and Ma, Y., 2018, Purification and A Molecular Docking Study of A-Glucosidase-Inhibitory Peptides from A Soybean Protein Hydrolysate with Ultrasonic Pretreatment, *Eur. Food Res. Technol.*, 244 (11), 1995-2005.
- Kalita, D., Holm, D. G., LaBarbera, D. V., Petrash, J. M., and Jayanty, S. S., 2018, Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase, and Aldose Reductase By Potato Polyphenolic Compounds. *PLoS One*, 13, e0191025.
- Kamerzell, T. J., Esfandiary, R., Joshi, S. B., Middaugh, C. R., and Volkin, D. B., 2011, Protein-Excipient Interactions: Mechanisms and Biophysical Characterization Applied to Protein Formulation Development, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63 (13), 1118-1159.
- Kang, N. J., Jin, H. S., Lee, S. E., Kim, H. J., Koh, H., and Lee, D. W., 2019, New Approaches Towards The Discovery and Evaluation of Bioactive Peptides from Natural Resources, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, 50(1), 72103.
- Koyama, M., Hattori, S., Amano, Y., Watanabe, M., and Nakamura, K., 2014, Blood Pressure-Lowering Peptides from Neo-Fermented Buckwheat Sprouts: A New Approach to Estimating ACE-Inhibitory Activity, *PLoS One*, 9, e105802.
- Liao, W., Fan, H., Davidge, S. T., and Wu, J., 2019, Egg White Derived Antihypertensive Peptide IRW (Ile-Argtrp) Reduces Blood Pressure In Spontaneously Hypertensive Rats Via The ACE2/Ang (1-7)/Mas Receptor Axis, *Mol. Nutr. Food Res.*, 63, 1900063.
- Li-Chan, E. C. Y., 2015, Bioactive Peptides And Protein Hydrolysates: Research Trends and Challenges for Application as Nutraceuticals and Functional Food Ingredients, *Curr. Opin. Food Sci.*, 1, 28-37.
- Li, Z. J., and Cho, C. H., 2012, Peptides as targeting probes against tumor vasculature for diagnosis and drug delivery, *J. Transl. Med.* 10, 51.
- Li, Y., and Yu, J., 2014, Research Progress in Structure-Activity Relationship of Bioactive Peptides, *J. Med. Food*, 18, 147-156.
- Luz, C., Izzo, L., Ritieni, A., Maries, J., Meca, G., 2018, Antifungal and Antimycotoxigenic Activity of Hydrolyzed Goat Whey on *Penicillium Spp*: An Application as Biopreservation Agent in Pita Bread, *LWT - Food Science and Technology*, 118, 1-6.
- Martini, S., Solieri, L., Cattivelli, A., Pizzamiglio, V., and Tagliazucchi, D., 2021, An Integrated Peptidomics and In Silico Approach to Identify Novel Anti-diabetic Peptides in Parmigiano-Reggiano Cheese, *Biology*, 10 (6), 563.
- McClements, D. J., 2018, Encapsulation, Protection, And Delivery of Bioactive Proteins and Peptides using Nanoparticle and Microparticle Systems: A Review, *Adv. Colloid*

- Interface Sci.*, 253, 1-22
- Mohanty, D, Jena, R., Choudhury, P.K., Pattnaik, R., Mohapatra, S. and Saini, M.R., 2015, Milk Derived Antimicrobial Bioactive Peptides: A Review, *Int. J. Food Prop.*, 19 (4):837-846. doi: 10.1080/10942912.2015.1048356
- Ningsih, D.R., Raharjo, T.J., Haryadi, W., and Wikandari, R., 2023. Antifungal Activity and Identification of Bioactive Peptide from Etawa Crossbreed Goat Milk (*Capra hircus*) Hydrolyzed Using Trypsin Enzyme, *Arab. J. Chem.*, 16, 105249
- Nongonierma, A. B., and FitzGerald, R. J., 2019, Features of Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV) Inhibitory Peptides from Dietary Proteins, *J. Food Biochem.*, 43(1), e12451.
- Nongonierma, A. B., Dellafiora, L., Paoletta, S., Galaverna, G., Cozzini, P., and FitzGerald, R. J., 2018, *In silico* Approaches Applied to The Study of Peptide Analogs of Ile-Pro-Ile in Relation to Their Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Properties, *Front. Endocrinol.*, 9 (329).
- Olagunju, A. I., Omoba, O. S., Enujiugha, V. N., Alashi, A. M., and Aluko, R. E., 2018, Antioxidant Properties, ACE/Renin Inhibitory Activities of Pigeon Pea Hydrolysates and Effects on Systolic Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats, *Food Sci. Nutr.*, 7, 1879-1889.
- Otvos Jr., L., Wade, J.D., 2014, Current challenges in peptide-based drug discovery, *Front. Chem.*, 2, 62
- Oun, R., Plumb, J., Rowan, E., and Wheate, N., 2013, Encapsulation of Cisplatin by Cucurbituril Decreases The Neurotoxic and Cardiotoxic Side Effects of Cisplatin, *Toxicol. Lett.*, 221, S92.
- Pan, D. D., Cao, J. X., and Guo, H. Q., 2012, Studies on Purification and The Molecular Mechanism of A Novel ACE Inhibitory Peptide from Whey Protein Hydrolysate, *Food Chem.*, 130, 121-126.
- Pan, X., Zhao, Y., Hu, F., Chi, C., and Wang, B., 2016, Anticancer Activity of a Hexapeptide From Skate (*Raja porosa*) Cartilage Protein Hydrolysate in Hela Cells, *Mar. Drugs*, 14, 153-164.
- Pane, K., Durante, L., Crescenzi, O., Cafaro, V., Pizzo, E., Varcamonti, M., and Notomista, E., 2017, Antimicrobial Potency of Cationic Antimicrobial Peptides can be predicted from Their Amino Acid Composition: Application to The Detection of "Cryptic" Antimicrobial Peptides, *J. Theor. Biol.*, 419, 254-265.
- Pirtskhalava, M., Amstrong, A.A., Grigolava, M., Chubinidze, M., Alimbarashvili, E., Vishnepolsky, B., Gabrielian, A., Rosenthal, A., Hurt, D.E., and Tartakovsky, M., 2021, DBAASP v3: Database of Antimicrobial/Cytotoxic Activity and Structure of Peptides as A Resource for Development of New Therapeutics, *Nucleic Acids Res.*, 49 (D1) D288–D297
- Raharjo, T.J., Utami, W.M., Fajr, A., Haryadi, W., and Swasono, R.T, 2021, Antibacterial Peptides from Tryptic Hydrolysate of Ricinus Communis Seed Protein Fractionated using Cation Exchange Chromatography, *Indonesian J. Pharm.*, 32(1), 74-85
- Raharjo, T.J., Swasono, R.T., Rohman, M.S., Putri, R.A., 2023, Peptida Wuchuanin-A1 yang mempunyai aktivitas antibakteri, Paten terdaftar S00202307664

- Renukuntla, J., Vadlapudi, A. D., Patel, A., Boddur, S. H. S., & Mitra, A. K., 2013, Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int. J. Pharma.*, 447, 75-93.
- Rivero-Pino, F., Guadix, A., and Guadix, E. M., 2021, Identification of Novel Dipeptidyl Peptidase IV and  $\alpha$ -glucosidase Inhibitory Peptides from *Tenebrio molitor*. *Food Funct.*, 12(2), 873–880.
- Schweizer, F., 2009, Cationic Amphiphilic Peptides with Cancer-Selective Toxicity, *Eur. J. Pharmacol.*, 625, 190-194.
- Shaji, J., Patole, V., 2008, Protein and Peptide Drug Delivery: Oral Approaches, *Indian J. Pharm. Sci.*, 70, 269-277.
- Sinha, N.J., Kloxin, C.J., Saven, J.G., Jensen, G.V., Kelman, Z., Pochan, D.J., 2021, Recombinant Expression of Computationally Designed Peptide-Bundlers in *Escherichia coli*, *J. Biotechnol.*, 330, 57-60,
- Siow, H.-L., and Gan, C.-Y., 2016, Extraction, Identification, and Structure–Activity Relationship of Antioxidative and  $\alpha$ -amylase Inhibitory Peptides from Cumin Seeds (*Cuminum cyminum*), *J. Funct. Foods*, 22, 1–12
- Sornwatana, T., Roytrakul, S., Wetprasit, N., and Ratanapol, S., 2013, Brucin, an Antibacterial Peptide Derived from Fruit Protein of Fructus Bruceae, *Brucea javanica* (L.) Merr, *Lett. Appl. Microbiol.*, 57, 129-136
- Taga, Y., Hayashida, O., Kusubata, M., Ogawa-Goto, K., and Hattori, S., 2017, Production of a Novel Wheat Gluten Hydrolysate Containing Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitory Tripeptides using Ginger Protease, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 81(9), 1823–1828
- Thakur, S., Chhimwal, J., Joshi, R., Kumari, M., Padwad, Y., and Kumar, R., 2021, Evaluating Peptides of Picrorhiza Kurroa and Their Inhibitory Potential Against ACE, DPP-IV, and Oxidative Stress, *J. Proteome Res.*, 20(8), 3798–3813
- Toldra, F., Reig, M., Aristoy, M. C., and Mora, L., 2018, Generation of Bioactive Peptides During Food Processing, *Food Chem.*, 267, 395404.
- Tucs, A., Phuoc Tran, D., Yumoto, A., Ito, Y., Uzawa, T., and Tsuda, K., 2020, Generating Ampicillin-Level Antimicrobial Peptides with Activity-Aware Generative Adversarial Networks, *ACS Omega*, 5, 22847–22851.
- Uju, Dewi, N., Santoso, J., Setyaningsih, I., Hardingtyas, S.D., Yopi, 2020, Extraction of Phycoerythrin from *Kappaphycus alvarezii* Seaweed using Ultrasonication, *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.*, 414, 012028,
- Umayaparvathi, S., Meenakshi, S., Vimalraj, V., Arumugam, M., Sivagami, G., and Balasubramanian, T., 2014, Antioxidant Activity and Anticancer Effect of Bioactive Peptide from Enzymatic Hydrolysate of Oyster (*Saccostrea cucullata*), *Biomed. Prev. Nutr.*, 4, 343-353.
- Vishnepolsky, B., Gabrielian, A., Rosenthal, A., Hurt, D.E., Tartakovsky, M., Managadze, G., Grigolava, M., Makhatadze, G.I. and Pirtskhalava, M., 2018, Predictive Model of Linear Antimicrobial Peptides Active Against Gram-Negative Bacteria, *J. Chem. Inf. Model.*, 58, 1141–1151
- Wang, R., Zhao, H., Pan, X., Orfila, C., Lu, W., and Ma, Y., 2019, Preparation of Bioactive

- Peptides With Antidiabetic, Antihypertensive, And Antioxidant Activities and Identification of  $\alpha$ -glucosidase Inhibitory Peptides from Soy Protein, *Food Sci. Nutr.*, 7(5), 1848–1856.
- Wang, Z., and Zhang, X., 2017, Isolation And Identification of Anti-Proliferative Peptides from *Spirulina Platensis* using Three-Step Hydrolysis, *J. Sci. Food Agric.*, 97, 918-922.
- Wu, J., Liao, W., and Udenigwe, C.C., 2017, Revisiting The Mechanisms of ACE Inhibitory Peptides from Food Proteins, *Trends. Food Sci. Technol.*, 69, 214-219.
- Xiang, X., Lang, M., Li, Y., Zhao, X., Sun, H., Jiang, W., 2021, Purification, Identification and Molecular Mechanism of Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Peptides from Discarded Shrimp (*Penaeus vannamei*) Head, *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 1186, 122990.
- Wilson, J., Hayes, M., and Carney, B., 2011, Angiotensin-I-converting Enzyme and Prolyl Endopeptidase Inhibitory Peptides From Natural Sources with a Focus on Marine Processing By-Products, *Food Chem.*, 129, 235-244.
- Wu, J., Liao, W., and Udenigwe, C.C., 2017, Revisiting The Mechanisms of ACE Inhibitory Peptides from Food Proteins, *Trends. Food Sci. Technol.*, 69, 214-219.
- Xie, H., Wang, Y., Zhang, J., Chen, J., Wu, D., and Wang, L., 2015, Study of The Fermentation Conditions and The Antiproliferative Activity of Rapeseed Peptides by Bacterial and Enzymatic Cooperation, *Int. J. Food Sci. Technol.*, 50, 619-625.
- Xue, Z., Wen, H., Zhai, L., Yu, Y., Li, Y., Yu, W., and Kou, X., 2015, Antioxidant Activity and Antiproliferative Effect of A Bioactive Peptide from Chickpea (*Cicer arietinum L.*), *Food Res. Int.*, 77,75-81.
- Yan, J.; Cai, J.; Zhang, B.; Wang, Y.; Wong, D.F.; Siu, S.W.I., 2022, Recent Progress in the Discovery and Design of Antimicrobial Peptides Using Traditional Machine Learning and Deep Learning, *Antibiotics*, 11(10), 1451.
- Yeo, J.D., Shahidi F., 2021, Bioactive peptides in health and disease: an overview, In the: *Biologically Active Peptides*, Edited by Toldra F., and Wu, J., 8-18, Academic Press.
- Yu Y, Jin Y, Wang F, Yan J, Qi Y, Ye M., 2017, Protein digestomic analysis reveals the bioactivity of deer antler velvet in simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int.*, 96, 182-190
- Zanutto-Elgui, M.R., Vieira, J.C.S., Prado, D.Z., Buzalaf, M.A.R, Padilha, P.M., Oliveira, D.E., and Fleuri, L.F., 2019, Production Of Milk Peptides With Antimicrobial and Antioxidant Properties Through Fungal Proteases, *Food Chem*, 278; 823–831
- Zhang, F., Cui, X., Fu, Y., Zhang, J., Zhou, Y., Sun, Y., Chen, T., 2017, Antimicrobial Activity And Mechanism of The Human Milk-sourced Peptide Casein201, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 485, 698-704.
- Zhao, P., Xue, Y., Gao, W., Li, J., Li, P., 2018, Review: Actinobacteria–Derived Peptide Antibiotics Since 2000, *Peptides*, 103, 48-59
- Zheng, Y., Zhang, Y., and San, S., 2020, Efficacy Of A Novel ACE-Inhibitory Peptide from *Sargassum Maclurei* in Hypertension And Reduction of Intracellular Endothelin-1, *Nutrients*, 12 (3), 653.
- Zielinska, E., Karas, M., Baraniak, B., and Jakubczyk, A., 2020, Evaluation of ACE,  $\alpha$ -



glucosidase, and Lipase Inhibitory Activities of Peptides Obtained by *in vitro* Digestion Of Selected Species Of Edible Insects, *Eur. Food Res. Technol.*, 246 (7), 1361–1369.

## BIODATA



Nama : Prof. Tri Joko Raharjo., S.Si., M.Si., Ph.D  
 Jenis Kelamin : Laki-laki  
 Tempat, Tanggal Lahir : Boyolali, 12 Juni 1973  
 NIP : 197306121999031002  
 NIDN : 0012067301  
 Pangkat/Golongan : Pembina Tk.1/IVb

Alamat Kantor : Departemen Kimia FMIPA UGM  
 Alamat Rumah : Jl. Kapten Haryadi Ngentak RT 2 RW 23 No 55, Sinduharjo, Ngaglik, Sleman

### Keluarga

Istri : dr. Erin Arsianti, SpM (K), M.Sc., MPH  
 Anak : 1. Arvin Hasani Raharjo  
 2. Rylan Hanan Raharjo

### Pendidikan

1991 – 1996 : S.Si., Kimia, FMIPA UGM  
 1996 – 1998 : M.Si., Kimia-Biokimia, ITB Bandung  
 2001 – 2004 : Ph.D., Natural Sciences, Leiden University, Netherland

### Pengalaman Kerja dan Manajerial

1999 – sekarang : Dosen Kimia, FMIPA UGM  
 2006 – 2011 : Kepala Bidang Layanan Pengujian, Kalibrasi dan Sertifikasi, LPPT-UGM  
 2011 – 2014 : Sekretaris LPPT-UGM  
 2014 – 2017 : Kepala LPPT-UGM  
 2021 – sekarang : Ketua Program Studi Magister Kimia, FMIPA UGM

### Publikasi Artikel Ilmiah dalam Tiga Tahun Terakhir

1. Habibie, A., Raharjo, T.J., Swasono, R.T., Retnaningrum, E., 2023, Antibacterial activity of active peptide from marine macroalgae *Chondrus crispus* protein hydrolysate against *Staphylococcus aureus*, *Pharmacia*, 70 (4), 983-992.
2. Ningsih, D.R., Raharjo, T.J., Haryadi, W., and Wikandari, R., 2023, Antifungal activity and identification of bioactive peptide from etawa crossbreed goat milk (*Capra hircus*) hydrolyzed using trypsin enzyme, *Arab. J. Chem.*, 16, 105249.
3. Andriana, Z., Wahyuningsih, T.D., and Raharjo, T.J., 2023, Antibacterial peptides from chymotrypsin hydrolysate of *Jatropha* seeds with RP-HPLC fractionation, *Molekul*, 18 (2), 243-254.
4. Erlista, G.P., Ahmed, N., Swasono, R.T., Raharjo, S., and Raharjo, T.J., 2023, Proteome of monocled cobra (*Naja kaouthia*) venom and potent anti breast cancer peptide from trypsin hydrolyzate of the venom protein, *Saudi Pharm. J.*, 31 (6), 1115-1124.
5. Oktriawan, T., Ariefta, N.R., Raharjo, T.J., Astuti, E., Koseki, T., Shiono, Y. 2023. Phytotoxic and cytotoxic polyketides produced by fungal endophytes isolated from *Psidium guajava*, *HAYATI J. Biosci.*, 30(3), 473-479.
6. Ahmed, N., Erlista, G.P., Raharjo, T.J., Swasono, R.T., and Raharjo, S., 2023, Anticancer activity of venom protein hydrolysis fraction of equatorial spitting cobra (*Naja sumatrana*), *Indones. J. Chem.*, 23 (2), 510-522.
7. Atmawati, D.R., Andriana, Z., Swasono, R.T., Raharjo, T.J., 2022, Antibacterial peptide from solid phase extraction (SPE) fractionation on trypsin hydrolysis of *Jatropha* (*Ricinus communis*) Seed Protein Acid Extract, *Rasayan J. Chem.*, 15 (2), 1288-1295.
8. Ahmed, N., Raharjo, S., Swasono, R.T., and Raharjo, T.J., 2022, The antibacterial peptides (AMPs) originated from tryptic hydrolysis of *Naja sumatrana* venom fractionated using cation exchange chromatography, *Rasayan J. Chem.*, 15 (4), 2642-2653.
9. Yunitasari, N., Swasono, R.T., Pranowo, H.D., Raharjo, T.J., 2022. Phytochemical screening and metabolomic approach based on fourier transform infrared (FTIR): Identification of  $\alpha$ -amylase inhibitor metabolites in *Vernonia amygdalina* leaves, *J. Saudi Chem. Soc.*, 26(6),101540.
10. Rahayu, L.E.Y., Pranowo, D., Raharjo, T.J., 2022, Encapsulation of lipase enzyme in silica gel matrix from rice husk ash and transesterification reaction activity test on palm oil, *Mater. Sci. Forum*, 1067, 177-183.
11. Aini, A.N., Airin, C.M., Raharjo, T.J., 2022, Protein markers related to non-halal slaughtering process of rat as mammal animal's model detected using mass spectrometry proteome analysis, *Indones. J. Chem.*, 22(3), 867-877.
12. Yunitasari, N., Raharjo, T.J., Swasono, R.T., Pranowo, H.D., 2022, Identification  $\alpha$ -amylase inhibitors of *Vernonia amygdalina* leaves extract using metabolite profiling combined with molecular docking, *Indones. J. Chem.* 22(2), 526-538.
13. Raharjo, T.J., Utami, W.M., Fajr, A., Haryadi, W., and Swasono, R.T, 2021, Antibacterial peptides from tryptic hydrolysate of *Ricinus communis* seed protein fractionated using cation exchange chromatography, *Indones. J. Pharm.*, 32(1), 74-85.
14. Hidayat, H., Haryadi, W., Raharjo, T.J., 2021, Modeling structure of glucose-6-phosphate

- dehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* strain K7, *Rasayan J. Chem.*, 14(4), 2613-2621.
15. Suryaningtyas, T., Putri, E.F.N., Priatmoko, P., Pranowo, H.D., Raharjo, T.J. 2021, Ion exchange fraction of fish by-products protein as a food protein fortification ingredient, *Key Eng. Mater.*, 884, 241-250.
  16. Huda, M.B., Astuti, E., Raharjo, T.J., 2021, Synthesis of mono-ketone curcumin analogs from 3-benzyloxybenzaldehyde and their activity assay as inhibitor of  $\alpha$ -amylase, *Key Eng. Mater.*, 884, 304-311.
  17. Astuti, E., Raharjo, T.J., Boangmanalu, P.M., Putra, I.S.R., Waskitha, S.S.W., Solin, J., 2021, Synthesis, molecular docking, and evaluation of some new curcumin analogs as antimalarial agents, *Indones. J. Chem.*, 21(2), 452-461.