

**SIMULASI MOLEKULAR DOCKING DAN MOLEKULAR DINAMIK
PADA SENYAWA KOLAVIRON SEBAGAI INHIBITOR ENZIM ALFA
AMILASE UNTUK MENGOBATI DIABETES MELLITUS TIPE 2**

**Skripsi
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana Kimia**



**Ilham Nur Pambudi
20106030046**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-2363/Un.02/DST/PP.00.9/12/2024

Tugas Akhir dengan judul : SIMULASI MOLEKULAR DOCKING DAN MOLEKULAR DINAMIK PADA SENYAWA KOLAVIRON SEBAGAI INHIBITOR ENZIM ALFA AMILASE UNTUK MENGOBATI DIABETES MELLITUS TIPE 2

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : ILHAM NUR PAMBUDI
Nomor Induk Mahasiswa : 20106030046
Telah diujikan pada : Senin, 16 Desember 2024
Nilai ujian Tugas Akhir : A-

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang
Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 676e031e4b2d0



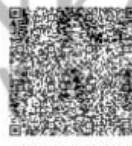
Penguji I
Sudartika, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 676a78dae5375



Penguji II
Ika Qurrotul Afifah, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 676f6c9bcb24



Yogyakarta, 16 Desember 2024
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hji Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 676e01e0157ad

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ilham Nur Pambudi

NIM : 20106030046

Jurusan : Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah di tulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 30 Desember 2024



Ilham Nur Pambudi
NIM. 20106030046

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Kepada,

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga

DI Yogyakarta

Assalamua'laikum wr.wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka saya selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Ilham Nur Pambudi

NIM : 20106030046

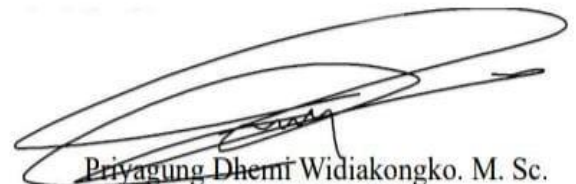
Judul Skripsi : Simulasi Molekular Docking Dan Molekular Dinamik Pada Senyawa Kolaviron Sebagai Inhibitor Enzim Alfa Amilase Untuk Mengobati Diabetes Mellitus Tipe 2

Sudah dapat diajukan Kembali kepada Fakultas Sains dan Teknologi Jurusan/Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata satu dalam Bidang Kimia.

Dengan ini kami mengharapkan agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqosyahkan. Atas Perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Yogyakarta, 10 Desember 2024
Pembimbing



Priyagung Dheni Widiakongko. M. Sc.
NIP. 19900330 201903 1 008

HALAMAN MOTTO

“Pelajarilah ilmu, karena mempelajarinya adalah kewajiban, mencarinya adalah ibadah, mengingatnya adalah bentuk syukur kepada Allah SWT, mengajarkannya adalah investasi terbaik dunia dan akhirat”

Muadz ibn Jabir

"Price is what you pay. Value is what you get."

Warren buffet



HALAMAN PERSEMBAHAN

Ucapan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala Rahmat dan karunia-Nya sehingga Skripsi ini dapat saya persembahkan untuk

Diri pribadi, Bapak, Ibu, Kakak serta Adik penulis

Semua Guru dan Dosen penulis

Serta Almamater Jurusan Kimia

UIN Sunan Kalijaga



KATA PENGANTAR

Bissmillahirrahmanirrahim, Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan Ridho, Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi atau Tugas akhir yang berjudul “Simulasi Molekular Docking Dan Molekular Dinamik Pada Senyawa Kolaviron Sebagai Inhibitor Enzim Alfa Amilase Untuk Mengobati Diabetes Mellitus Tipe 2” sebagai salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains di bidang Kimia. Sholawat serta salam selalu kita haturkan kepada Nabi Muhammad SAW karena kita dapat bertransformasi zaman dari zaman kebodohan hingga zaman yang terang benderang. Penyusun sangat bersyukur karena telah menyelesaikan skripsi ini yang merupakan salah satu syarat kelulusan untuk memperoleh gelar sarjana di Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta. Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak yang dikirim Allah SWT untuk memberikan semangat, bantuan, dan rizki kepada penyusun, oleh karena itu penyusun mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. Noorhaidi, S.Ag., M.A., M.Phil., Ph.D, Selaku Rektor UIN Sunan Kalijaga
2. Ibu Prof. Dr. Hj. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
3. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si. M.Si., selaku Ketua Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga.
4. Bapak Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang secara ikhlas telah memberikan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing, mengajari, mengarahkan, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu dosen Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
6. Keluarga saya yaitu kedua orangtua saya, Bapak Sriyanta dan Ratna Tri Setyaningsih, yang tidak akan cukup jika penyusun tuliskan jasanya, rasa

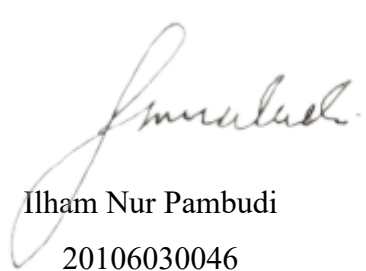
kasih sayangnya, dan maha dahsyat doanya. Kakak Pudya Nur Damaswari dan Adik Ghaida Nur larasati tercinta yang selalu memberikan dukungan dari belakang kepada penyusun

7. Guru-guru saya dari masa Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah Atas yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat hingga dapat melanjutkan menempuh jenjang pendidikan sarjana
8. Kyai Hj. Fairuzi Afiq Dalhar beserta keluarga yang telah memberikan pengajaran berupa ilmu dunia dan akhirat serta tempat tinggal selama saya menempuh pelajaran di perkuliahan
9. Kyai dan Ibu Nyai beserta dzuriyyahnya di Pondok Pesantren Krapyak Yogyakarta.
10. Teman-teman angkatan kimia Hydroxl yang turut membersamai dan mendukung perjalanan hidup penyusun, membagikan ilmu dan pengalaman yang menakjubkan selama perkuliahan.
11. Diri saya sendiri, yang telah bekerja keras dengan penuh keyakinan dan jatuh bangun dalam menyelesaikan tugas akhir ini hingga berhasil menamatkan studi di perguruan tinggi ini

Akhir kata, penulis memohon maaf dan mengucapkan terima kasih kepada orang yang telah membantu penulis mendapat sekian inspirasi maupun pelajaran penting seputar kehidupan serta juga telah menjadi bagian dari penulisan skripsi yang jauh dari kata sempurna ini. Maka dari itu kritik dan saran membangun akan sangat membantu penulis menjadi pribadi dan membuat tulisan yang lebih baik lagi.

Yogyakarta, 10 Des 2024

Penyusun



Ilham Nur Pambudi

20106030046

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	vii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah	4
C. Rumusan Masalah.....	5
D. Tujuan Penelitian.....	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI.....	6
A. Tinjauan Pustaka	6
B. Dasar Teori	11
1. Diabetes mellitus tipe 2	11
2. Enzim Alfa amilase.....	12
3. Kolaviron.....	13
4. Molekular Docking.....	14
5. Dinamika Molekuler.....	15
6. ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolism, Eksresi, dan Toksisitas)....	18
7. Aturan Lipinski.....	27
C. Hipotesis.....	28
BAB III METODE PENELITIAN	30
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	30
B. Alat-alat Penelitian.....	30
C. Bahan-Bahan Penelitian.....	30

D. Prosedur Kerja.....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
A. Pemilihan Enzim Alfa Amilase dan Senyawa Kolaviron.....	33
B. Preparasi Reseptor.....	35
C. Preparasi Ligan Alami dan Ligan Uji	35
D. Analisis Hasil Validasi Molekular Docking.....	36
E. Analisis Hasil Perbandingan Ligan Alami (Myricetin) dan Ligan Uji (Kolaviron)	37
F. Analisis Hasil Perbandingan 8 Titik Pada Enzim Alfa Amilase	39
G. Uji ADMET.....	43
H. Uji Lima Aturan Lipinski.....	45
I. Analisis Hasil Molekular Dinamik	49
BAB V KESIMPULAN.....	55
A. Kesimpulan	55
B. Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN-LAMPIRAN	64
CURRICULUM VITAE	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perbedaan gugus struktur myricetin (a) dan kolaviron (b).....	8
Gambar 2.2 Bagian domain dari enzim alfa amilase	10
Gambar 2.3 Perbedaan 8 titik sisi aktif enzim alfa amilase	11
Gambar 2.4 Penghambatan kerja enzim alfa amilase	14
Gambar 2.5 Struktur kimia kolaviron 14	14
Gambar 4.1 Enzim alfa amilase dan myricetin	35
Gambar 4.2 Struktur 3D kolaviron 35.....	35
Gambar 4.3 Struktur enzim alfa amilase murni dan diberi muatan	36
Gambar 4.4 Myricetin ketika hidrogen non polar diberi muatan.....	37
Gambar 4.5 Kolaviron ketika hidrogen non polar dan diberi muatan.....	37
Gambar 4.6 Visualisasi 2D dan 3D interaksi antara enzim alfa amilase dengan myricetin	38
Gambar 4.7 Perbandingan ikatan yang terbentuk antara Myricetin (a) dan Kolaviron (b).....	40
Gambar 4.8 Visualisasi potensi 8 titik yang dapat menghambat enzim alfa amilase	41
Gambar 4.9 Visualisasi perbandingan hasil ikatan dari 8 titik pada enzim alfa amilase	44
Gambar 4.10 Simulasi molekular dinamik enzim alfa amilase ketika dalam kubus penuh air.....	50
Gambar 4.11 Superpose kolaviron.....	50
Gambar 4.12 Grafik fluktuasi potensial energi system.....	42
Gambar 4.13 Grafik fluktuasi RMSD	43
Gambar 4.14 Grafik fluktuasi ligand conformation after superposing	44
Gambar 4.15 Grafik fluktuasi RMSF.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Validasi metode re-docking protein dengan myricetin	37
Tabel 4.2 Hasil perbandingan docking senyawa myricetin dan kolaviron.....	39
Tabel 4.3 Hasil perbandingan docking 8 titik enzim amilase	41
Tabel 4.4 Hasil lima aturan Lipinski	45
Tabel 4.5 Hasil uji ADMET senyawa kolaviron	46



ABSTRAK

SIMULASI MOLEKULAR DOCKING DAN MOLEKULAR DINAMIK PADA SENYAWA KOLAVIRON SEBAGAI INHIBITOR ENZIM ALFA AMILASE UNTUK MENGOBATI DIABETES MELLITUS TIPE 2

Oleh:

Ilham Nur Pambudi

20106030046

Pembimbing:

Priyagung Dhemi Widiakongko, M. Sc.

Biflavonoid kolaviron merupakan senyawa yang memiliki efek antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan potensi kolaviron dalam menghambat enzim alfa amilase secara molekular docking dan molekular dinamik. Penentuan 8 titik potensi penghambatan menggunakan aplikasi Discovery Studio, molekular docking menggunakan aplikasi Autodocktolls, dan molekular dinamik menggunakan aplikasi Yasara. Hasil dari penentuan 8 titik terbaik pada enzim alfa amilase adalah titik pertama dengan membentuk ikatan hidrogen yang mengikat residu Asp300, Glu233, Thr163, Trp59. Energi ikatan kolaviron bernilai -9.77 dan memiliki RMSD sebesar 0.31 Å. Molekular dinamik pada kolaviron selama 15 ns dalam menghambat enzim alfa amilase dapat menjaga kestabilan dengan menampilkan nilai RMSD tertinggi berjumlah 1.7 Å dan RMSF grafik menunjukkan kestabilan karena lebih banyak yang dibawah 2 Å daripada yang diatas. Prediksi profil ADMET dengan Pkcsn mengindikasikan bahwa kolaviron memiliki kriteria farmakologi dan memenuhi lima aturan lipinski. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kolaviron berpotensi menghambat enzim alfa amilase sehingga dapat mengobati diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci: *Kolaviron, Enzim Alfa Amilase, Molekular Docking, Molekular Dinamik*

ABSTRACT

MOLEKULAR DOCKING AND MOLEKULAR DYNAMICS SIMULATION ON KOLAVIRON COMPOUND AS ALPHA AMYLASE ENZYME INHIBITOR TO TREAT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

By:

Ilham Nur Pambudi

20106030046

Academic Advisor:

Priyagung Dhemi Widiakongko, M. Sc.

Biflavonoid kolaviron is a compound that has antidiabetic effects. This study aims to determine the potential of kolaviron in inhibiting alpha amylase enzyme by molekular docking and molekular dynamics. Determination of 8 points of potential inhibition using Discovery Studio application, molekular docking using Autodocktolls application, and molekular dynamics using Yasara application. The result of determining the best 8 points on alpha amylase enzyme is the first point by forming hidrogen bonds that bind residues Asp300, Glu233, Thr163, Trp59. The bond energy of kolaviron is -9.77 and has an RMSD of 0.31 Å. Molekular dynamics on kolaviron for 15 ns in inhibiting alpha amylase enzyme can maintain stability by displaying the highest RMSD value totaling 1.7 Å and RMSF graphs show stability because more are below 2 Å than above. Prediction of ADMET profile with Pkcsn indicates that kolaviron has pharmacological criteria and fulfills Lipinski's five rules. The conclusion of this study is that kolaviron has the potential to inhibit alpha amylase enzyme so that it can treat type 2 diabetes mellitus.

Keywords: *Kolaviron, Alpha Amylase Enzyme, Molekular Docking, Molekular Dynamic*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit diabetes mellitus tipe 2 lebih banyak diderita dibandingkan penderita diabetes lainnya dengan perbandingannya 90% dari kasus diabetes yang ada. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemia yang disebabkan oleh terganggunya sistem kerja dari hormon insulin. Tandanya dapat terlihat dari konsentrasi gula dalam darah yang berlebihan. Efek yang ditimbulkan adalah penyempitan pembuluh darah yang mengakibatkan penyakit lain seperti stroke, gangguan ginjal, gangguan sensorik dan gangguan pada saraf mata (Farmaki, 2020). Penderita diabetes akan mengalami komplikasi sehingga mengalami pengobatan seumur hidupnya. Penyakit ini juga merupakan penyakit genetik yang dapat menjadi faktor resiko pada keturunannya (Yusnanda, 2018).

Pencegahan penyakit diabetes mellitus 2 dapat dilakukan dengan menghindari kelebihan kalori, menghindari rokok, menghindari begadang, dan olahraga teratur (Silalahi, 2019). Pengidap diabetes mellitus 2 dapat disembuhkan dengan beberapa cara seperti suntik insulin (Deliana, 2007), inhibisi enzim alfa glukosidase, inhibisi enzim alfa amilase (Wang, 2020), inhibisi enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) (Pathak & Bridgeman, 2010), dan inhibisi enzim Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) (Yohanes, 2020).

Enzim alfa amilase merupakan salah satu target pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengobati diabetes mellitus 2 karena enzim tersebut bertugas dalam proses pemecahan karbohidrat. Enzim tersebut akan mengubah karbohidrat menjadi glukosa yang lebih sederhana atau oligokasakarida (Wang, 2020). Pada kondisi tersebut dapat dilakukan pencegahan lonjakan kadar gula dalam darah. Pencegahan tersebut dapat membantu pengidap dalam mengontrol kadar gula dalam darah.

Inhibisi enzim tersebut dapat dilakukan dengan senyawa-senyawa yang cocok dalam menghambat kerja enzim tersebut. Adapun contoh inhibitorynya dan telah dilakukan uji klinis adalah acarbose dan miglitol. Teknik pengobatan ini memiliki kekurangan dari segi efek sampingnya yaitu diare, mual, dan kembung. Inhibitor berupa senyawa alami didapat dari bahan alam yang dapat dimanfaatkan menjadi solusi dari pengobatan ini karena sifat dari senyawa bahan alam memiliki manfaat lain yang baik seperti antiinflamasi (Sudha, 2011). Kandungan senyawa bahan alam menjadi sumber dari pencarian inhibitor alfa amilase. Senyawa tersebut efektif dalam pengobatan hiperglikemia.

Manggis (*Garcinia mangostana*) merupakan salah satu tanaman tropis yang ada di negara Indonesia yang sudah lama digunakan sebagai pengobatan alternatif. Adapun kandungan dari manggis adalah biflavonoid (kolaviron), xanton, benzofenon, terpenoid, deksidone dan masih banyak lagi (Santana, 2020). Kandungan tersebut mampu dalam mengobati infeksi kulit maag, demam, diare, dan dapat menurunkan kadar gula darah (Ovalle, Eugenio, & Pedraza, 2017). Terdapat penelitian membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB mampu menurunkan kandungan glukosa darah pada tikus jantan (Pasaribu & Bahri, 2012).

Biflavonoid kolaviron menjadi salah satu kandungan dari manggis. Terdapat berbagai macam aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antikanker dan antidiabetes (Abhijit & Jitendra, 2015). Potensi biflavonoid dapat menjadi antidiabetes karena dapat mengurangi kandungan gula dalam darah, menghambat enzim alfa glukosidase, menurunkan HbA1c, dan perlindungan organ inti pada percobaan di tikus (Adaramoye, 2012). Berdasarkan uraian tersebut terdapat potensi bahwa kolaviron dapat menghambat kerja dari alfa amilase sekaligus mencegah terjadinya hiperglikemia.

Zaman yang semakin maju dan berkembang setiap tahunnya, membuat kita dimudahkan dengan adanya teknologi. Dalam mencari

kandidat obat dari suatu penyakit dan kandidat inhibitor dari suatu protein, banyak penelitian yang menggunakan metode in-silico seperti molekular docking dan molekular dinamik terlebih dahulu sebagai prediksi sebelum melakukan uji in-vitro maupun in-vivo. Keuntungan dari uji in-silico terlebih dahulu adalah perlakuan yang mudah, hemat biaya dan tingkat keakuratan yang tinggi. Uji yang dilakukan banyak yang menggunakan senyawa bahan alam yang telah teruji mampu sebagai kandidat obat (Ferreira, 2015).

Pendekatan metode in-silico diharapkan dapat menentukan dan mengidentifikasi inhibisi dari kolaviron dan alfa amilase. Metode tersebut memiliki kemampuan dalam memprediksikan senyawa bahan alam tersebut dengan tingkat akurasi cukup yang melibatkan konformasi ligand molekul kecil ke dalam situs pengikatan target protein. Selain itu, molekular dinamik sama pentingnya untuk dikombinasikan dalam mencari kandidat obat, teknik tersebut dapat digunakan untuk menghasilkan serangkaian struktur yang cocok untuk teknik molekuler docking. Hal ini sangat membantu dalam memahami bagaimana senyawa dapat berikatan dengan target protein, dikarenakan pada dasarnya mekanisme pengobatan atau proses pengikatan dari ligan ke protein dalam tubuh selalu bergerak (*real-time*) (Ferreira, 2015).

Druglikeness atau kemiripan senyawa obat merupakan prediksi senyawa yang dilakukan secara numerik menggunakan *website* atau aplikasi dengan melihat kemiripan senyawa obat yang sudah dipasarkan. Kemiripan tersebut atas dasar sifat fisik dan gugus fungsional sehingga senyawa tersebut bisa diindikasikan sebagai senyawa yang berpotensi biovilitas dan farmakologinya dalam tubuh. Prediksi ini dapat menampilkan hasil ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) dan penerapan lima aturan Lipinski.

Prediksi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) dan penerapan lima aturan Lipinski merupakan langkah penting dalam pengembangan obat untuk memastikan kelayakan

farmakokinetik dan farmakodinamik suatu senyawa. Prediksi ADMET memberikan informasi mengenai perilaku senyawa dalam tubuh, termasuk distribusi, metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas. Prediksi ini sangat penting untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki tingkat keamanan dan keefektivitas yang tinggi sebelum masuk ke tahap uji klinis. Harapan selanjutnya dapat mengurangi risiko kegagalan dan biaya dalam proses pengembangan obat. Selain itu, lima aturan Lipinskidigunakan untuk menilai apakah senyawa memiliki karakteristik yang mendukung dan baik ketika berada dalam tubuh. Senyawa yang melanggar aturan ini cenderung memiliki bioavailabilitas yang rendah dan diragukan potensi farmakologisnya (Fadlan, 2021).

Sisi aktif dari enzim alfa amilase merupakan daerah spesifik dalam proses menghambat enzim tersebut bekerja dan digunakan sebagai pengobatan diabetes. Jumlah sisi aktif tersebut berbeda-beda atau dapat lebih dari satu tempat dalam satu enzim. Perbedaan tersebut tergantung jumlah residu asam amino dalam mengikat substrat. Pencarian sisi aktif dapat dilakukan dengan pembuktian jurnal, pengikatan obat dengan reseptor, mencari dengan macam-macam aplikasi in-silico, dan pencarian database. Enzim dapat mengubah mekanisme reaksi bertujuan untuk menurunkan energi aktivasi. Ligan yang dihasilkan biasanya tidak stabil di dalam enzim, karena adanya hambatan sterik yang memaksanya keluar dan memungkinkan enzim kembali ke keadaan semula (Nauli, 2014).

B. Batasan Masalah

1. Simulasi molekular dinamikanya dilakukan pada konformasi kolaviron terbaik dan posisi sisi aktif terbaik
2. Uji dilakukan pada enzim alfa amilase dengan kode Protein Data Bank 4GQR
3. Parameter hasil uji adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*), nilai ikatan, interaksi ikatan, dan beberapa hasil kekuatan dinamika yang ditampilkan aplikasi Yasara.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah:

1. Apa saja jenis ikatan yang terlibat antara senyawa kolaviron dengan sisi aktif enzim alfa amilase dan jumlah energi ikatannya?
2. Bagaimana menentukan sisi yang terbaik dari delapan titik untuk penghambatan enzim alfa amilase dengan parameter nilai energi ikatan dan RMSD?
3. Bagaimana dinamika kekuatan ikatan tiap satuan waktu antara enzim alfa amilase dengan gugus senyawa kolaviron?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan ikatan yang terlibat dari senyawa kolaviron dengan sisi aktif enzim alfa amilase dan jumlah energi ikatannya.
2. Menentukan sisi aktif yang terbaik dari delapan sisi aktif untuk penghambatan enzim alfa amilase menggunakan metode komputasi berdasarkan parameter nilai energi ikatan dan nilai RMSD.
3. Menentukan dinamika kekuatan ikatan tiap satuan waktu antara gugus senyawa kolaviron dengan sisi aktif enzim alfa amilase berdasarkan hasil tampilan grafik total potensial energi, *ligand conformation RMSD after superposing*, RMSD, RMSF.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan suatu informasi tentang target sisi aktif mana yang paling baik untuk kolaviron dapat menghambat alfa amilase. Selain itu dapat memberikan informasi potensi kolaviron untuk mengobati diabetes mellitus tipe 2 dengan menentukan interaksinya.

BAB V KESIMPULAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan rangkaian pengujian dengan menggunakan metode molekular docking dan dinamika molekular didapatkan hasil berupa:

1. Jenis ikatan antara kolaviron dengan enzim alfa amilase adalah ikatan hidrogen yang mengikat residu Asp300, Glu233, Thr163, Trp59 dan ikatan selain hidrogen yang mengikat residu Asp356, Trp357, Trp58, His305, His299, Arg195, Asp197, Ile235, Ala198, Gly306, Gly164, Gly104, Gln63, Leu165, Tyr62 Asp300, Asp197, dan Glu233. Kolaviron mengikat sisi aktif penting enzim yaitu Asp300, Glu233. Energi ikatan kolaviron juga lebih rendah yaitu -9.77 dan memiliki RMSD yang rendah juga yaitu 0.31 Å.
2. Hasil dari penentuan 8 titik terbaik pada enzim alfa amilase adalah titik pertama atau titik 1 dengan energi ikatan -9.77 dan memiliki RMSD bernilai 0.31 Å. Titik yang paling rendah ikatannya yaitu titik 8, tetapi memiliki nilai RMSD yang tinggi dengan nilai 2.55 Å. Terdapat potensi posisi yang baik selain sisi katalitik enzim yaitu pada domain B dengan titik 5 dan titik 6. Energi ikatan pada titik 5 bernilai -6.03 dan memiliki RMSD bernilai 0.76 Å, selain itu energi ikatan dari titik 6 adalah -6.39 dan RMSD bernilai 0.81 Å.
3. Hasil dari molekular dinamik pada kolaviron selama 15 ns dalam menghambat enzim alfa amilase adalah kolaviron dapat menjaga kestabilan. Total potensial sistem energi berada pada rentang fluktuasi tertinggi didapat bernilai -1344900kj/mol pada 7,5ns dan lonjakan fluktuasi paling rendah di angka -1350000kj/mol pada 4,0ns dan 13,0ns. Hasil RMSDAll berada pada rentang tertinggi didapat bernilai 1.7 Å pada 4ns, 8ns, 11,5ns dan 12,3 ns dan lonjakan fluktuasi terkecil didapat bernilai 1,2 Å pada 0,5ns. *Ligand conformation after superposing* berada pada rentang fluktuasi terendah bernilai 0,8 Å pada 1,1ns, 1,9ns, dan 2,1ns dan lonjakan fluktuasi tertinggi bernilai 1,8 Å pada 11,0ns.

RMSF lonjakan residu 1 bernilai 2,19 Å, lonjakan residu 10 bernilai 2,39 Å, lonjakan residu 240-245 bernilai 2,89 Å- 2,39 Å, Residu 270 bernilai 2,45 Å, residu 340 bernilai 2,45 Å, residu 380 bernilai 2,1 Å, residu 439 bernilai 2,39 Å. Terdapat lonjakan yang melebihi batas toleransi dari RMSD, tetapi hal tersebut adalah wajar dan akan stabil kembali dibawah nilai toleransi RMSD.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, diharapkan adanya penelitian lanjut. Uji komputasi bisa lebih lengkap dengan menambahkan hingga 100 ns dan menampilkan RMSD masing-masing gugus fungsi. Diharapkan juga adanya penelitian lanjut secara in-vitro dan in-vivo untuk mendapatkan hasil yang lebih valid

DAFTAR PUSTAKA

- Alkaloids of *Abuta panurensis* Eichler: In silico and in vitro study of acetylcholinesterase inhibition, cytotoxic and immunomodulatory activities. (2020). *PLOS ONE* doi:<https://doi.org/10.1371/>, 1-28.
- Abhijit, & Jitendra. (2015). Neuroprotective therapeutics from botanicals and phytochemicals against Huntington's disease and related neurodegenerative disorders. *Journal of Herbal Medicine Volume 5, Issue 1*, 1-19.
- Adaramoye. (2012). Antidiabetic effect of kolaviron, a biflavonoid complex isolated from *Garcinia kola* seeds, in Wistar rats. *African Health Sciences Vol 12 Issue 4*, 498-506.
- Agusta. (2022). Anticancer and Antivirus Activities of two Biflavonoids from Indonesian *Araucaria hunsteinii* K Schum Leaves. *Journal of Hunan University (Natural Sciences)* , 168-177.
- Ajit. (2018). Pharmacotherapeutics of miglitol: an α -glucosidase inhibitor. *Analytical & Pharmaceutical Research*, 617-619.
- Ali. (2021). Structural Bases for Hesperetin Derivatives: Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B, Kinetics Mechanism and Molecular Docking Study. *Molecules*, 1-16.
- Ariandi. (2016). Pengenalan enzim amilase (alpha-amylase) dan reaksi enzimatisnya menghidrolisis amilosa pati menjadi glukosa. *Jurnal Dinamika*, 74-82.
- Arsiningtyas. (2014). Identification of α -glucosidase inhibitors from the leaves of *Pluchea indica* (L.) Less., a traditional Indonesian herb: promotion of natural product use. *Formerly Natural Product Letters Volume 28*, 1350-1353.
- Ayepola. (2014). Kolaviron, a biflavonoid complex of *Garcinia kola* seeds modulates apoptosis by suppressing oxidative stress and inflammation in diabetes-induced nephrotoxic rats. *Phytomedicine*, 1785–1793.
- Ayepola. (2014). Kolaviron, a biflavonoid complex of *Garcinia kola* seeds modulates apoptosis by suppressing oxidative stress and inflammation in diabetes-induced nephrotoxic rats. *Phytomedicine*, 1785-1793.
- Baker. (2020). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1-12.

- Balasubramaniam, & Reis. (2020). Computational target-based drug repurposing of elbasvir, an antiviral drug predicted to bind multiple SARS-CoV-2 proteins. *PubChem doi: 10.26434/chemrxiv.12084822.*, 1-12.
- Bozzonet. (2007). The 'pair of sugar tongs' site on the non-catalytic domain C of barley alpha-amylase participates in substrate binding and activity. *The FEBS Journal*, 2055-2065.
- Cho. (2013). Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) and Obesity. *Elsevier*, 409-410.
- Dabhi. (2013). Voglibose: An Alpha Glucosidase Inhibitor. *Journal of Clinical and Diagnostic DOI: 10.7860/JCDR/2013/6373.3838*, 3023-3027.
- Deliana. (2007). Pemberian Insulin pada Diabetes Melitus Tipe-1. *Sari Pediatri*, Vol. 9, No. 1, 48-49.
- Egbert. (2019). Why some targets benefit from beyond rule of five drugs. *Journal of Medicinal Chemistry Vol 62 Issue 22 doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01732*, 10005–10025.
- Fadlan. (2021). PENDEKATAN IN SILICO DALAM MENYINGKAP POTENSI ANTIKANKER MECIADANOL . *Jurnal Kimia Riset, Volume 6 No. 2*, 163 – 171.
- Fakih. (2022). Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan Molekular Docking Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARSCoV-2. *Jurnal Riset Kimia*, 111-121.
- Farmaki. (2020). Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Cardiology Reviews Vol. 16, No. 4*, 249-250.
- Fatimah. (2015). Diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority*, 93-100.
- Ferreira. (2015). Molekular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *molecules*, 13384-13421.
- Gaspersz. (2022). Penambatan Molekuler Penghambatan Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Aktif Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 8(3), 230-237.
- Gawli, & Bojja. (2023). Molecules and targets of antidiabetic interest . *Elsevier*, 1-57.
- Gök. (2020). Activity-guided isolation of α -amylase, α -glucosidase, and pancreatic lipase inhibitory compounds from *Rhus coriaria* L. *Journal Of Food Science*, 1-9.

- Hanani. (2013). Antioxidant activity of combination of *Garcinia mangostana* pericarp and *Hibiscus sabdariffa* calyces. *Int J PharmTech* , 162.
- Hanefeld, & Schaper. (2007). The Role of Alpha-Glucosidase Inhibitors (Acarbose). *Springer DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-69737-6_13*, 144.
- He, Yu, Zhang, & Zhang. (2014). Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets. *Acta Pharm*, 1227-1246.
- Ibrahim. (2024). Synergistic effect of potential alpha-amylase inhibitors from Egyptian propolis with acarbose using in silico and in vitro combination analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 1-19.
- Islam. (2019). Agathisflavone: Botanical sources, therapeutic promises, and molekular docking study. *Journals IUBMB*, 1192-1199.
- Keedy. (2018). An expanded allosteric network in PTP1B by multitemperature crystallography, fragment screening, and covalent tethering. *Structural Biology and Molekular Biophysics*, 1-36.
- Krihariyani. (2020). Studi in silico sifat farmakokinetik, toksisitas, dan aktivitas imunomodulator brazilein kayu secang terhadap enzim 3-chymotrypsin-like cysteine protease coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*, 76-90.
- Kroemer. (2003). Molekular modelling probes: docking and scoring. *Biochemical Society Transactions*, 980-984.
- Kumar. (2023). Molekular Dynamics and Quantum Chemical Studies on Piperine, a Naturally Occurring Alkaloid. *Polycyclic Aromatic Compound*, 1-22.
- Kwon. (2022). Inhibition Mechanism of Components Isolated from *Morus alba* Branches on Diabetes and Diabetic Complications via Experimental and Molekular Docking Analyses. *antioxidant*, 1-22.
- Lee. (2008). Docking Study of Biflavonoids, Allosteric Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Bull. Korean Chem*, 1479-1484.
- Lima, Lameira, & Alves. (2011). Protein–ligand interaction of *T. cruzi* trans-sialidase inhibitors: a docking and QM/MM MD study. *Springer*, 147–152.
- Masayuki. (2016). α -Glucosidases and α -1,4-glucan lyases: structures, functions, and physiological actions. *Cellular and molekular life sciences doi: 10.1007/s00018-016-2247-5*, 2727–2751.
- Masquita. (2020). Alkaloids of *Abuta panurensis* Eichler: In silico and in vitro study of acetylcholinesterase inhibition, cytotoxic and immunomodulatory activities. *Plos One <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239364>*, 1-28.

- Milita, Handayani, & Setiaji. (2021). Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018). *JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN*, 9-18.
- Mitnik. (2021). Computational Pharmacokinetics Report, ADMET Study and Conceptual DFT-Based Estimation of the Chemical Reactivity Properties of Marine Cyclopeptides. *ChemistryOpen* doi.org/10.1002/open.202100178, 1142-1149.
- Nahoum. (2000). Crystal structures of human pancreatic a-amylase in complex with carbohydrate and proteinaceous inhibitors. *Biochem*, 201-208 .
- Nair, & Miners. (2014). Molekular dynamics simulations: from structure function relationships to drug discovery. *SPRINGER*, 1-4.
- Nauli. (2014). Penentuan sisi aktif Selulase Aspergillus Niger dengan Docking Ligan. *JURNAL KOMPUTER DAN TEKNOLOGI INFORMASI*, 94-100.
- Nugroho. (2012). PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN DIABETES MELITUS MELALUI OLAHRAGA. *MEDIKORA Vol. IX, No 1*.
- Ogunwa. (2019). Studies on the interaction mechanisms of Garcinia kolaviron constituents with selected diabetes and neurodegenerative disease targets. *Journal of Proteins and Proteomics DOI: https://doi.org/10.1007/s42485-019-00021-x*.
- Omar. (2022). Mangosteen Metabolites as Promising Alpha-Amylase Inhibitor Candidates: In Silico and In Vitro Evaluations. *Metabolites DOI:https://doi.org/10.3390/metabo12121229*, 1-19.
- Ovalle, Eugenio, & Pedraza. (2017). Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana L.): A comprehensive update. *Food Chem. Toxicol* 10.1016/j.fct.2017.08.021, 102-122.
- Pasaribu, & Bahri. (2012). Uji ekstrak etanol kulit buah manggis (Garcinia mangostana L) erhadap penurunan kadar glukosa darah. *Jurnal Pharm Pharmacol*, 1-8.
- Pathak, & Bridgeman. (2010). Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Drug class review Vol. 35 No. 9*, 509-513.
- Paudel. (2018). Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibition and Glucose Uptake Potentials of Mulberrofurin G, Albanol B, and Kuwanon G from Root Bark of Morus alba L. in Insulin-Resistant HepG2 Cells: An In Vitro and In Silico Study. *Int. J. Mol. Sci.*, 1-18.

- Pitaloka. (2021). Docking-Based Virtual Screening and Molekular Dynamics Simulations of Quercetin Analogs as Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA) Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Sci. Pharm*, 1-11.
- Qian. (2005). Molekular basis of the effects of chloride ion on the acid-base catalyst in the mechanism of pancreatic alpha-amylase. *Biochemistry*, 3194-3201.
- Qin. (2011). Structures of human pancreatic a-amylase in complex with acarviosatins: Implications for drug design against type II diabetes. *Journal of Structural Biology*, 196-202.
- Rahman. (2022). Formulation, Structure, and Applications of Therapeutic, Amino Acid, and Water-Based Deep Eutectic Solvents. *Disertasi*, 59-60.
- Ramadhan. (2021). Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Asam Ferulat dan Turunannya dari Kulit Buah Nanas (*Ananas comosus*) sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase. 13.
- Ramadhan. (2021). Studi docking senyawa-senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia* L.) Golongan charantoside pada reseptor sulfonylurea sel beta pankreas. *Skripsi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang*, 18.
- Risvi. (2021). Identifying the Most Potent Dual-Targeting Compound(s) against 3CL^{pro}tease and NSP15 exonuclease of SARS-CoV-2 from *Nigella sativa*: Virtual Screening via Physicochemical Properties, Docking and Dynamic Simulation Analysis. *Processes*, 1-15.
- Rodrigues. (2021). Short-Term Strength Exercise Reduces Hepatic Insulin Resistance in Obese Mice by Reducing PTP1B Content, Regardless of Changes in Body Weight. *MDPI*, 1-13.
- Santana. (2020). Medicinal Potential of *Garcinia* Species and Their Compounds. *Molecules*, 1-30.
- Sargsyan, Grauffel, & Lim. (2017). How Molekular Size Impacts RMSD Applications in Molekular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 1-14.
- Setyowati. (2014). Aktivitas antidiabetes melitus ekstrak kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) dan kulit buah kelengkeng (*Euphoria longan* (Lour.) Steud) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. *[skripsi] Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Silalahi. (2019). Correlation Between Knowledge And Precaution Diabete Mellitus Type 2. *Jurnal Promkes: The Indonesian Journal of Health Promotion and Health Education* Vol. 7 No. 2, 224-225.

- Sudha. (2011). Potent α -amylase inhibitory activity of indian ayurvedic medical plants. *BMC Complementary and Alternative* 11:5, 2.
- Sugita. (2023). Combined in-silico and in-vitro approaches to evaluate the inhibitory the potential of biflavonoids from araucaria plants against α -glucosidase as target protein . *Rasayan* , 362-275.
- Tamrakar, Maurya, & Rai. (2014). PTP1B inhibitors for type 2 diabetes treatment: a patent review (2011 – 2014). *Expert Opinion*, 1-11.
- Tedong. (2018). Active compounds in EAhy 926 endothelial cells, investigating cashew extract and molecules as natural health product approach to reducing the formation of advanced glycation endproducts. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, 43-51.
- Veeramachaneni. (2015, August 6). high-throughput virtual screening with e-pharmacophore and molekular simulations study in the designing of pancreatic lipase inhibitors. *Drug Design, Development and Therapy*, pp. 4397–4412.
- Wang. (2020). Inhibitors of α -amylase and α -glucosidase: Potential linkage for whole cereal foods on prevention of hyperglycemia. *Food Sci Nutr* doi: 10.1002/fsn3.1987, 6320-6335.
- Wathoni. (2019). Characterization and antioxidant activity of pectin from Indonesian mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Heliyon*.
- Williams. (2012). Order and Disorder: Differential Structural Impacts of Myricetin and Ethyl Caffate on Human Amylase, an Antidiabetic Target. *Journal Medical Chemistry*, 10177–10186.
- Wulandari. (2023). In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 217.
- Yang. (2019). Adenine nucleotide-mediated regulation of hepatic PTP1B activity in mouse models of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2106–2117.
- Yohanes. (2020). Penghambat Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) . *Acta Pharm Indo Vol 8 No 1*, 26-35.
- Yunitasari. (2022). Identification α -Amylase Inhibitors of Vernonia amygdalina Leaves Extract Using Metabolite Profiling Combined with Molekular Docking. *Indonesian Journal Chem DOI: 10.22146/ijc.71499*, 526 - 538.

- Yusnanda. (2018). Pengaruh Riwayat Keturunan terhadap Kejadian Diabetes Mellitus pada Pra Lansia di BLUD RSUD Meuraxa Kota Banda Aceh Tahun 2017. *Journal of Healthcare Technology and Medicine Vol. 4 No. 1*, 19-22.
- Zhang, & Zhang. (2007). PTP1B as a drug target: recent developments in PTP1B inhibitor discovery. *Elsevier*, 373-381.

