

## Studi *In Silico* Senyawa Kimia Bangle (*Zingiber Montanum* J.König) sebagai Antidiabetes terhadap Mekanisme Kerja Penghambat $\alpha$ -Glukosidase

Ninu Eltriya, Rosa Adelina\*, Ismiarni Komala

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Kertamukti, Cireundeu, Kec. Ciputat Tim., Kota Tangerang Selatan, Banten 15412

\*Corresponding author: [rosa.adelina@uinjkt.ac.id](mailto:rosa.adelina@uinjkt.ac.id)

Received: 31 May 2024; Accepted: 29 October 2024

**Abstract:** Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder caused by impaired secretion of insulin, glucagon, and other hormones, leading to increased blood sugar levels. Bangle (*Zingiber montanum*) contains compounds that are effective as antidiabetics. This study uses molecular docking studies to determine the potential and interaction of chemical compounds from bangle (*Zingiber montanum*) against  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as antidiabetics. Determining the Root Mean Square Deviation (RMSD) value for  $\alpha$ -glucosidase inhibitors resulted in a value of 0.438 Å. Molecular docking studies were conducted using Autodock Vina and Biovia Discovery Studio Visualizer software for 2D and 3D visualization. Molecular docking studies were performed on 15 chemical compounds from bangle (*Zingiber montanum*) against  $\alpha$ -glucosidase inhibitors with acarbose as a comparison ligand. The results showed that the comparison ligand acarbose had a binding energy ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) of -6.9 kcal/mol. In contrast, six test ligands, namely cassumunarin A (-7.7 kcal/mol), cassumunarin B (-7.5 kcal/mol), cassumunarin C (-8.0 kcal/mol), cassumunin A (-7.0 kcal/mol), cassumunin C (-7.0 kcal/mol), and banglenol A (-6.9 kcal/mol), exhibited lower binding energies than acarbose, indicating more stable binding conformations. The interactions of these compounds included hydrogen bonds formed with amino acids Asp327, Asp203, Arg526, and Asp542. Hydrophobic interactions involved amino acids Tyr299, Thr406, and Phe575. Electrostatic interactions involved amino acids Asp327, Asp203, Met444, and Asp542. In conclusion, several chemical compounds from the rhizome of bangle (*Zingiber montanum*) have potential and interactions with  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as antidiabetics.

**Keywords:**  $\alpha$ -glucosidase, diabetes, molecular docking, bangle, *Zingiber montanum* J.König

**Abstrak:** Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Bangle (*Zingiber montanum*) diketahui memiliki senyawa efektif sebagai antidiabetes. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui potensi dan interaksi senyawa kimia dari bangle (*Zingiber montanum*) terhadap penghambat  $\alpha$ -glukosidase sebagai antidiabetes dengan studi *docking* molekuler. Penentuan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) pada penghambat  $\alpha$ -glukosidase menghasilkan nilai 0,438 Å. Studi *docking* molekuler dilakukan menggunakan *software* Autodock Vina dan *Biovia Discovery Studio Visualizer* untuk dilakukan visualisasi dalam bentuk 2D dan 3D. Studi *docking* molekuler dilakukan pada 15 senyawa kimia dari tanaman bangle (*Zingiber montanum*) terhadap penghambat  $\alpha$ -glukosidase dengan ligan pembanding akarbosa. Hasil penelitian menunjukkan ligan pembanding akarbosa dihasilkan dengan energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) -6,9 kkal/mol. Sebaliknya, terdapat enam senyawa ligan uji cassumunarin A (-7,7 kkal/mol), cassumunarin B (-7,5 kkal/mol), cassumunarin C (-8,0 kkal/mol), cassumunin A (-7,0 kkal/mol), cassumunin C (-7,0 kkal/mol) dan banglenol A (-6,9 kkal/mol) yang menunjukkan energi pengikatan lebih rendah daripada akarbosa sehingga menunjukkan konformasi ikatan yang lebih stabil. Interaksi yang dihasilkan pada senyawa tersebut berupa ikatan hidrogen yang terbentuk dengan asam amino Asp327, Asp203, Arg526, dan Asp542. Pada ikatan hidrofobik terbentuk asam amino Tyr299, Thr406, dan Phe575. Asam amino yang terbentuk pada ikatan elektrostatik yaitu Asp327, Asp203, Met444, dan Asp542. Sebagai kesimpulan dalam penelitian ini bahwa terdapat beberapa senyawa kimia dari rimpang bangle (*Zingiber montanum*) yang memiliki potensi dan interaksi terhadap penghambat  $\alpha$ -glukosidase sebagai antidiabetes.

**Kata kunci:**  $\alpha$ -glukosidase, diabetes, docking molekuler, bangle, *Zingiber montanum* J.König

DOI: 10.15408/pbsj.v6i2.39136

### 1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, glukagon, dan hormon lainnya sehingga

menyebabkan peningkatan kadar gula darah (Hiperglikemia) (Joseph T Dipiro *et al.*, 2020). Hiperglikemia merupakan suatu kondisi di mana gula darah tinggi, terjadi ketika terlalu sedikit insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan

baik (American Diabetes Association, 2022). Saat ini, studi epidemiologi menunjukkan bahwa kejadian dan prevalensi diabetes melitus semakin meningkat di seluruh dunia. Berdasarkan data International Diabetes Federation tahun 2021, diperkirakan 537 juta penduduk yang berusia 20-79 tahun saat ini menderita diabetes secara global dan Indonesia menempati urutan ke-5 dari 10 negara dengan total 19,5 juta dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030-2045 (International Diabetes Federation, 2021).

Diabetes melitus dikategorikan menjadi 4 jenis yaitu diabetes melitus tipe 1 (T1DM), diabetes melitus tipe 2 (T2DM), diabetes melitus gestasional (GDM), dan diabetes melitus jenis lainnya (Banday, Sameer and Nissar, 2020). Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin akibat rusaknya sel  $\beta$  pankreas, sedangkan diabetes tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin sehingga hormon insulin tidak dapat berfungsi dengan baik. Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), diabetes tipe 2 memiliki insiden tertinggi, yaitu lebih dari 90% secara global. Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu pemacu sekresi insulin, peningkat sensitivitas insulin (agonis Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma/PPRAG), penghambat absorpsi glukosa disaluran pencernaan (penghambat alpha glukosidase), penghambat Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) dan penghambat Sodium Glucose Co-Transporter2 (Prasetyo *et al.*, 2019)

Pendekatan dengan herbal juga telah digunakan dalam pengobatan antidiabetes. Salah satu tanaman yang dapat berfungsi sebagai herbal dalam pengobatan diabetes adalah rimpang bangle (*Zingiber Montanum*). Tanaman ini berasal dari Asia Tenggara dan banyak dibudidayakan di Thailand, Malaysia, dan Indonesia, yang umumnya digunakan dalam pengobatan tradisional (Silalahi, 2019). Berbagai senyawa yang

terkandung dalam *Zingiber montanum* tergantung pada jenis pelarut ekstraksi yang digunakan. Senyawa yang terdapat dari *Zingiber montanum* adalah cassumunarin A, B, C, cassumunin A, B, C, banglenol A, kaempferol 3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside, kaempferol 3-O-methylether, (E)-4-(3',4'- dimethoxyphenyl)but-3-enyl acetate, (E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)but-1,3-diene, veratraldehyde, 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde, (E)-4-(3,4- dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol, dan 4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-but-1,3- diene (Devkota *et al.*, 2021).

Sebuah studi sebelumnya diketahui bahwa kandungan dari rimpang bangle (*Zingiber montanum*) memiliki aktivitas terhadap  $\alpha$ -glukosidase secara *in-vitro* dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 98,31  $\mu\text{g/ml}$  dan pembanding akar bosa dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 36,17  $\mu\text{g/ml}$  (Yuniarto and Selifiana, 2018). Evaluasi *in vitro* dari aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dari rimpang bangle menyatakan bahwa ekstrak heksana rimpang bangle memiliki potensi yang sangat baik terhadap antidiabetes dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 61,02  $\mu\text{g/ml}$  dan pembanding quercetin dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 4,02  $\mu\text{g/ml}$  (Indrianingsih and Prihantini, 2018).

Penelitian lainnya menyatakan bahwa senyawa *kaempferol 3-O-methylether* memiliki aktivitas kuat terhadap penghambat  $\alpha$ -glukosidase dengan nilai  $IC_{50}$  7,88  $\mu\text{m}$  (Ajish *et al.*, 2015). Bangle telah banyak diteliti sebagai antidiabetes secara *in vitro*, tetapi belum banyak dilakukan penelitian secara *in silico* terhadap senyawa kimia dari bangle (*Zingiber montanum*). Oleh karena itu, dalam penelitian ini kami melakukan analisis *in silico* menggunakan *docking* molekuler untuk memprediksi senyawa apa saja dari rimpang bangle (*Zingiber Montanum*) yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes.

## 2. METODE

### 2.1 Persiapan $\alpha$ -Glukosidase

Struktur Kristal 3D  $\alpha$ -glukosidase (PDB: 2QMJ) di unduh dari Protein Data Bank pada situs web (<https://www.rcsb.org/>) dengan resolusi 1.90 Angstrom dan organisme homo sapiens. Struktur Kristal kompleks 2QMJ dipisahkan dari pelarut ( $H_2O$ ), ligan dan residu. Optimasi dilakukan menggunakan software Autodock Tools dengan menambahkan hidrogen dan charges yang disimpan dalam format PDBQT.

### 2.2 Persiapan Ligan Natif dan Ligan Uji

Ligan natif diperoleh dari pemisahan struktur kristal 2QMJ dan ligan uji rimpang bangle diperoleh dari situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format SDF. Perangkat lunak MarvinSketch 22.3 digunakan untuk menggambar beberapa senyawa yang tidak tersedia di Pubchem dan mengkonversi format menjadi PDB. Optimasi ligan dilakukan menggunakan Autodock Tools dengan menambahkan *charges* dan menyesuaikan *torsion tree* yang disimpan dalam format (\*.pdbqt).

### 2.3 Analisis Lipinski

Pedoman Lipinski digunakan untuk memastikan bahwa ligan memiliki karakteristik yang baik dalam pemberian oral. Analisis dilakukan di situs web SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) untuk menganalisis Rule of Five Lipinski.

### 2.4 Penentuan *Binding Site* dan *Gridbox*

Penghambat  $\alpha$ -glukosidase dan ligan yang telah disiapkan dilakukan penentuan *binding site* menggunakan Autodock Tools. Pengaturan *gridbox* dengan menentukan ukuran (size x, y, z), koordinat (center x, y, z) dan besarnya ukuran (Angstrom) yang disimpan dalam format TXT.

### 2.5 Simulasi *Docking* Molekuler

Dalam simulasi *docking* molekuler, penghambat dan ligan yang telah disimpan akan dijalankan menggunakan Autodock Vina melalui command prompt (CMD) dan akan dihasilkan data berupa file dengan format (log.txt).

### 2.6 Analisis dan Visualisasi Hasil *Docking*

Analisis dilakukan dengan energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) dan nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) yang dijalankan menggunakan perangkat lunak PyMOL. Hasil analisis digunakan untuk proses visualisasi menggunakan perangkat lunak Biovia Discovery Studio Visualizer 2021.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

*Docking* molekuler memiliki tujuan untuk mengetahui ligan dari senyawa kimia rimpang bangle yang dapat berinteraksi secara efektif terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase, namun tidak semua senyawa dapat efektif jika diberikan secara oral. Selama perjalanan ke reseptor obat akan mengalami farmakokinetik yaitu proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) (Fadillah, Kurniawan and Rohmayanti, 2023). ketika merancang obat yang aktif secara oral harus memenuhi kriteria ‘Lipinski’s Rule of Five’ yaitu dengan berat molekul kurang dari 500, jumlah hidrogen donor kurang dari 5 gugus, jumlah hidrogen akseptor kurang dari 10 gugus, dan memiliki nilai Log P kurang dari 5 (Khatami, 2020). Hasil analisis Lipinski mengungkapkan bahwa 8 dari 15 senyawa kimia dari rimpang bangle memenuhi kriteria Lipinski’s Rule of Five, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Penentuan *binding site* atau daerah pengikatan biasanya dilakukan sebelum simulasi *docking*. Pengaturan *gridbox* dilakukan untuk menentukan koordinat grid center, grid size dan spacing. Pengaturan *gridbox* diperoleh pada penelitian ini

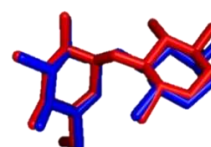
Tabel 1. Analisis Lipinski

No.	Ligan	BM	HD	HA	Log P
		< 500	< 5	< 10	< 5
1	Akarbosa	305.32	7	8	-3.53
2	Veratraldehyde	166.17	0	3	1.52
3	(E)-4-(3',4'- dimethoxyphenyl)but-1,3-diene	190.24	0	2	2.79
4	2,4,5- Trimethoxybenzaldehyde	196.20	0	4	1.52
5	(E)-4-(3,4- dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol	208.25	1	3	1.99
6	4-(2,4,5- trimethoxyphenyl)- but-1,3-diene	220.26	0	3	2.80
7	(E)-4-(3',4'- dimethoxyphenyl)but-3-enyl acetate	250.29	0	4	2.56
8	Kaempferol 3-O-Methyl Ether	300.26	3	6	2.59
9	Banglenol A	398.49	1	5	4.55
10	Kaempferol 3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside	460.43	6	10	1.40
11	Cassumunarin A	558.62	3	8	6.19
12	Cassumunarin B	558.62	3	8	6.19
13	Cassumunin A	558.62	2	8	5.88
14	Cassumunin C	558.62	2	8	5.88
15	Cassumunarin C	588.64	3	9	6.20
16	Cassumunin B	588.64	2	9	5.89

sebagai berikut : center\_x = -20,209, center\_y = -6,763, center\_z = -9,383, size\_x = 16, size\_y = 16, size\_z = 16, dan spacing (angstrom) = 1.

RMSD merupakan nilai untuk menunjukkan seberapa besar interaksi antara protein dan ligan dalam struktur kristal sebelum dan sesudah *docking*. Hasil nilai RMSD yang diperoleh dari simulasi *docking* pada penelitian ini adalah 0,438 Å yang ditunjukkan pada Gambar 1. Kriteria hasil validasi RMSD harus menunjukkan nilai  $\leq 2$  Å agar parameter *docking* yang diujikan pada senyawa uji dapat digunakan (Shofa *et al.*, 2022). Nilai RMSD yang semakin kecil maka semakin kecil penyimpangan kesalahan saat *docking* (Frimayanti, Lukman and Nathania, 2021). Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan memenuhi kriteria parameter RMSD yang baik karena memiliki nilai RMSD  $\leq 2$  Å dan

dapat dikatakan valid untuk dilakukan *docking* pada ligan uji.



Gambar 1. Gambaran Hasil RMSD

Analisis hasil *docking* berupa nilai energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ), RMSD, dan interaksi residu asam amino. Hasil nilai energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) pada proses *docking* akan menghasilkan 10 konformasi dengan peringkat nilai energi terendah hingga tertinggi yang terlampir pada Tabel 2. Data nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  menunjukkan nilai dengan kisaran -8,0 kkal/mol hingga -4,5 kkal/mol. Nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  pada ligan asli (akarbosa) menunjukkan nilai -6,9 kkal/mol dan diantara ligan uji terdapat 6 senyawa yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) yang lebih rendah dibandingkan dengan akarbosa. Senyawa tersebut meliputi: Cassumunarin A (-7,7 kkal/mol),

Cassumunarin B (-7,5 kkal/mol), Cassumunarin C (-8,0 kkal/mol), Cassumunin A (-7,0 kkal/mol), Cassumunin C (-7,0 kkal/mol), dan Banglenol A (-6,9 kkal/mol). Nilai energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) yang lebih rendah menunjukkan kekuatan interaksi reseptor dengan ligan sehingga memiliki kompleks molekul yang lebih stabil (Adelina, 2020). Dan sebaliknya, nilai energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) yang lebih tinggi menunjukkan kompleks molekul yang kurang stabil.

Pada penelitian Ajish et al., 2015, senyawa kaempferol-3-O-methyl ether yang diuji secara *in vitro* memiliki aktivitas terhadap alfa-glukosidase. Berdasarkan nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  pada Tabel 2, kaempferol-3-O-methyl ether memiliki nilai lebih tinggi dibandingkan akarbosa dengan nilai -6,3 kkal/mol, sehingga kaempferol-3-O-methyl ether yang diuji secara *in silico* tidak berpotensi terhadap alfa-glukosidase. Hal tersebut terjadi karena adanya perbedaan antara metode *in silico* dengan metode *in vitro*.

Visualisasi setelah simulasi *docking* dilakukan dengan *Biovia Discovery Studio 2021* untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan uji dan ligan natif terhadap penghambat  $\alpha$ -glukosidase. Interaksi yang dihasilkan pada senyawa uji berupa ikatan hidrogen, hidrofobik, dan elektrostatik yang ditunjukkan pada Tabel 2. Hasil *docking* pada penelitian ini menunjukkan interaksi antara ligan asli (akarbosa) dan  $\alpha$ -glukosidase berikatan dengan residu asam amino Asp203, Asp542, Arg526, His600, Asp327, Trp406, Phe575, Tyr299, dan Met444.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ligan asli yang terikat pada  $\alpha$ -glukosidase membentuk residu asam amino Asp203, Asp542, Asp327, Asp526, His600, Asn207, Tyr299, Ile328, Asp443, Phe575, Met444 (Siregar et al., 2020). Pada penelitian lainnya menunjukkan residu asam amino yang terikat pada  $\alpha$ -

glukosidase meliputi Arg202, Glu404, Val405, dan Trp406 (Rachmania, Supandi and Larasati, 2015). Hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya menunjukkan terjadinya kesamaan residu asam amino pada residu Asp203, Asp327, Asp542, Arg526, His600, Tyr299, Phe575, Met444, dan Thr406.

Hasil visualisasi pada ligan uji menunjukkan bahwa senyawa cassumunarin A, cassumunarin B, cassumunarin C, cassumunin C, banglenol A, veratraldehyde, 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde, (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol, dan 4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-but-1,3-diene berinteraksi dengan ikatan hidrogen pada residu asam amino Asp542. Ligan uji seperti cassumunarin A, banglenol A, Kaempferol-3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside, veratraldehyde, 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde, (E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol, dan 4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-but-1,3-diene menunjukkan residu asam amino dengan Asp203. Dalam ligan uji seperti cassumunarin A, cassumunarin B, cassumunin B, cassumunin C, banglenol A, dan 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde terjadi ikatan hidrogen dengan residu Asp327. Pada ligan uji cassumunin C, Kaempferol-3-O-Methyl Ether, Kaempferol-3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside, 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde, dan 4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-but-1,3-diene berikatan dengan ikatan hidrogen residu asam amino Arg526. Dalam cassumunin A, cassumunin B, dan veratraldehyde menunjukan ikatan hidrogen dengan residu His600. Dan visualisasi interaksi antara Cassumunarin A, Cassumunarin B, Cassumunarin C, Cassumunin A, Cassumunin C, dan Banglenol A pada  $\alpha$ -glukosidase ditunjukkan pada Gambar 2.

Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terikat secara kovalen melibatkan atom hidrogen dengan atom elektonegatif seperti flour (F), nitrogen (N), dan oksigen (O) (Arwansyah and Hasrianti, 2014). Ikatan hidrogen adalah ikatan utama untuk menjaga

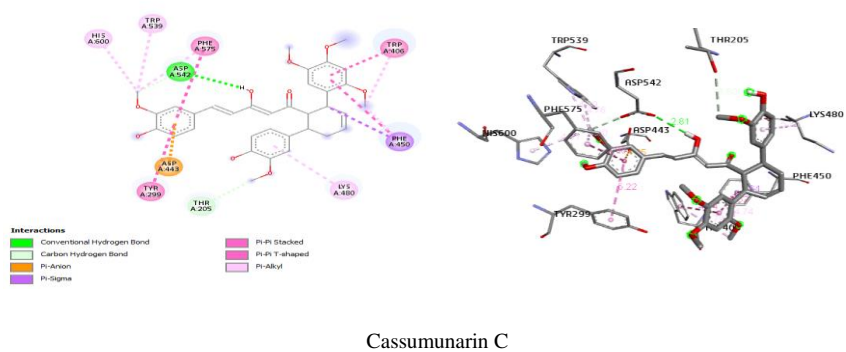
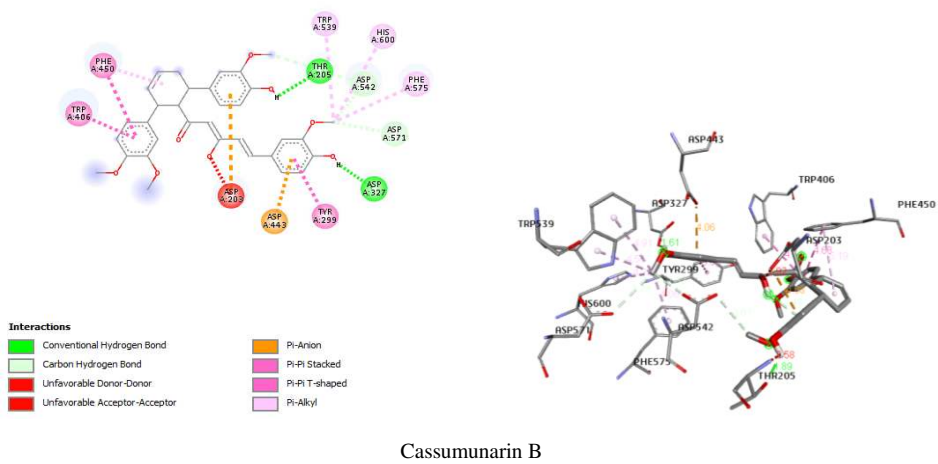
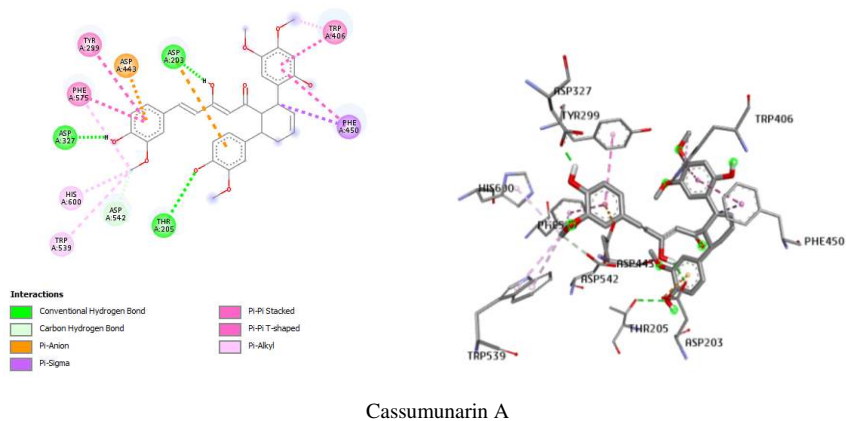
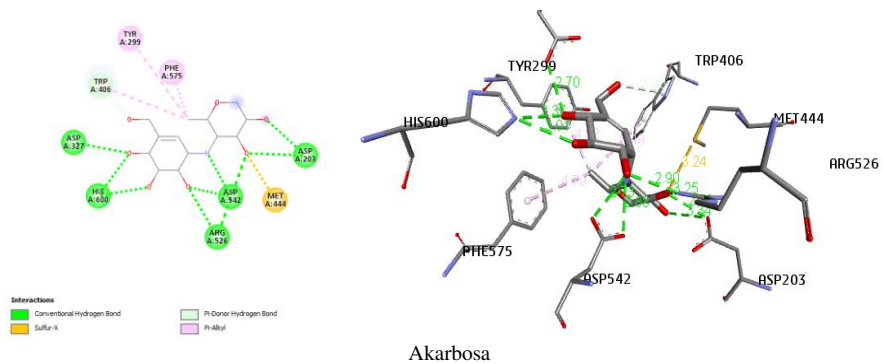
Tabel 2. Hasil  $\Delta G_{\text{bind}}$  dan interaksi  $\alpha$ -glukosidase dengan ligan

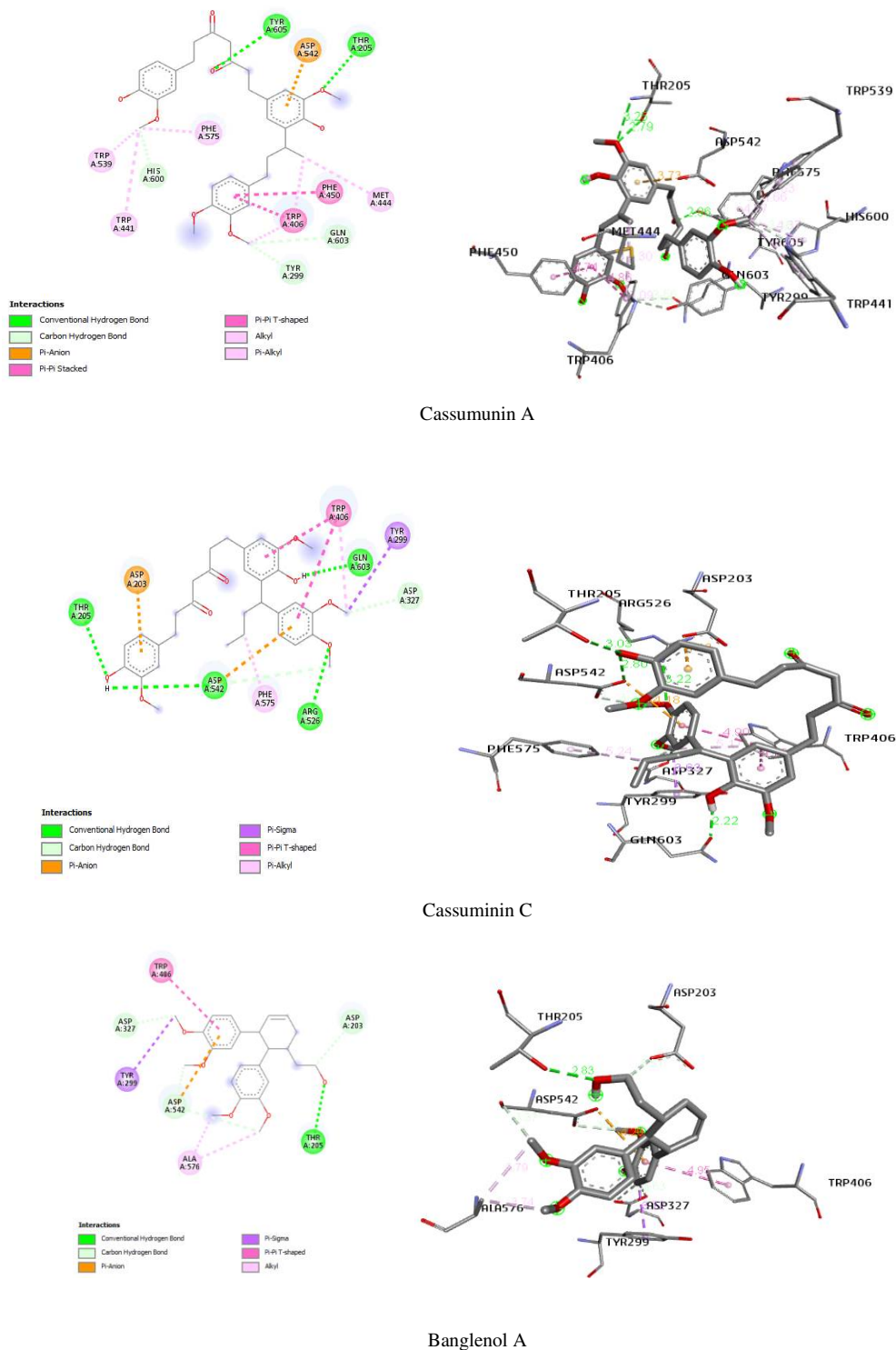
No	Ligan	$\Delta G_{\text{bind}}$ (Kkal/mol)	Kategori Residu Asam Amino		
			Ikatan Hidrogen (Å)	Ikatan Hidrofobik	Ikatan Elektrostatik
1	Akarbosa	-6,9	Asp203 (2,78), Asp542 (2,73), Arg526 (2,90), His600 (3,01), Asp327 (2,70), Trp406 (3,93)	Phe575, Tyr299, Trp406	Met444
2	Cassumunarin C	-8,0	Asp542 (2,81), Thr205 (3,60)	Phe450, Tyr299, Trp406, Phe575, Trp539, His600, Lys480	Asp443
3	Cassumunarin A	-7,7	Asp203 (2,57), Thr205(3,06), Asp327 (1,69), Asp542 (2,81)	Phe450, Tyr299, Trp406, Trp539, Phe575, His600	Asp443, Asp203
4	Cassumunarin B	-7,5	Asp327 (1,61), Thr205 (2,58), Asp542 (3,61), Asp571 (3,73)	Phe450, Tyr299, Trp406, Trp575, His600	Asp443, Asp203
5	Cassumunin A	-7,0	Tyr605 (2,96), Thr205 (2,79), Gln603 (3,56), Try299 (3,53), His600 (3,36)	Phe450, Trp406, Met444, Trp441, Trp539, Phe575, His600	Asp542
6	Cassumunin C	-7,0	Arg526 (3,22), Asp542 (2,80), Thr205 (3,03), Gln603 (2,22), Asp327 (3,58)	Tyr299, Trp406, Phe575	Asp203, Asp542
7	Banglenol A	-6,9	Asp203 (3,51), Thr205 (2,83), Asp542 (3,37), Asp327 (3,63)	Tyr299, Trp406, Ala576	Asp542
8	Kaempferol 3-O- $\alpha$ -rhamnopyranoside	-6,8	Asp203 (2,30), Thr205 (2,86), Met444 (3,04), Asp443 (2,23), Arg526 (2,87)	Trp406	Asp542
9	Cassumunin B	-6,6	Thr205 (3,10), Asp327(2,26), His600 (3,34)	Ala576, Lys480, Trp406, Trp441, Trp539, Phe575, His600	
10	Kaempferol 3-O-Methyl Ether	-6,3	Arg526 (3,02), Phe450 (2,35)	Phe450, Trp406	Asp542, Met444
11	(E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)bu t-3-enyl acetate	-6,0	Tyr605 (2,91)	Phe575, Ala576, Tyr299, Trp406, Tyr605	
12	4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-but-1,3-diene	-5,8	Arg426 (3,13), Asp542 (3,09), Asp203 (3,52)	Ile328, Tyr299, Trp406, Trp539	Asp542
13	(E)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)bu t-3-en-1-ol	-5,7	Asp542 (2,56), Asp203 (3,50)	Tyr299, Trp406, Phe575	Asp542, Met444
14	(E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)bu t-1,3-diene	-5,6	Tyr605 (3,70)	Phe575, Ala576, Ile328, Tyr299, Trp406, Tyr605	
15	Veratraldehyde	-4,6	Asp542 (3,78), Asp203 (3,57), His600 (3,06)	Phe575, Tyr299	Asp542
16	2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	-4,5	Arg526 (3,22), Asp327 (3,63), Asp542 (3,16), Asp203 (3,63)	Tyr299, Trp406, Phe450	Asp327

kestabilan protein pada *docking* molekuler. Kemiripan residu asam amino menunjukkan bahwa ligan mampu menghambat aktivitas protein target dan berpotensi memiliki aktivitas yang sama dengan ligan natif (Naufa *et al.*, 2022). Interaksi ligan-reseptor pada senyawa yang memiliki  $\Delta G_{\text{bind}}$  lebih rendah dari akarbosa seperti cassumunarin A, cassumunarin B, cassumunarin C, cassumunin A, cassumunin C, dan banglenol A membentuk interaksi ikatan hidrogen

yang lebih dari satu dengan kemiripan beberapa residu asam amino pada ikatan hidrogen.

Jarak ikatan hidrogen pada setiap interaksi ligan dengan reseptor pada penelitian ini berkisar 1,61-3,93 Å. Nilai jarak ikatan yang semakin besar akan mudah untuk memutuskan ikatannya. Sebaliknya, semakin kecil jarak ikatan akan semakin kuat ikatannya (Rachmania, Supandi and Larasati, 2015). Kategori





Gambar 2 . Docking molekul protein (PDB ID: 2QMJ) - ligan. Residu asam amino menunjukkan interaksi spesifik terhadap ligan

Å sebagai interaksi kuat, 2,5-3,2 Å sebagai interaksi moderat, dan 3,2-4,0 Å sebagai interaksi lemah (Hanif, Lukis and Fadlna, 2020). Setiap senyawa memiliki

jarak ikatan berbeda-beda, pada senyawa Cassumunarin B memiliki jarak ikatan terkecil yaitu 1,61 Å dengan asam amino Asp327. Hal ini

menunjukkan bahwa senyawa cassumunarin B memiliki ikatan yang kuat pada penghambat  $\alpha$ -glukosidase.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan nilai energi ikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) didapatkan enam senyawa yaitu Cassumunarin A (-7,7 kkal/mol), Cassumunarin B (-7,5 kkal/mol), Cassumunarin C (-8,0 kkal/mol), Cassumunin A (-7,0 kkal/mol), Cassumunin C (-7,0 kkal/mol), dan Banglenol A (-6,9 kkal/mol) yang diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes pada penghambat  $\alpha$ -glukosidase dengan nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  yang lebih rendah dibandingkan akarbosa. Interaksi antara ligan uji dengan penghambat  $\alpha$ -glukosidase melibatkan ikatan hidrogen, hidrofobik, dan elektrostatik.

#### 5. SARAN

Perlu dilakukan simulasi dinamika molekuler pada senyawa Bangle (*Zingiber montanum*) untuk melihat kestabilan ligan terhadap reseptor.

#### 6. REFERENSI

- Adelina, R. (2020) 'Simulasi Docking Molekuler Senyawa Potensial Tanaman Justicia Gendarussa Burm.f. Sebagai Antidiabetes', *Buletin Penelitian Kesehatan*, 48(2), pp. 117–122. doi: 10.22435/bpk.v48i2.3139.
- Ajish, K. R. *et al.* (2015) 'Studies on  $\alpha$ -glucosidase, aldose reductase and glycation inhibitory properties of sesquiterpenes and flavonoids of Zingiber zerumbet Smith', *Natural product research*, 29(10), pp. 947–952. doi: 10.1080/14786419.2014.956741.
- American Diabetes Association (2022) *Hyperglycemia (High Blood Glucose) | ADA*. Available at: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hyperglycemia> (Accessed: 9 February 2022).
- Arwansyah and Hasrianti (2014) 'Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat', *Jurnal Dinamika*, 5(2), pp. 60–75.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S. and Nissar, S. (2020) 'Pathophysiology of diabetes: An overview', *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), pp. 174–188. doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20.

- Devkota, H. P. *et al.* (2021) 'Bioactive compounds from zingiber montanum and their pharmacological activities with focus on zerumbone', *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI. doi: 10.3390/app112110205.
- Dipiro, J. T. *et al.* (2020) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 11th Edition*. McGraw Hill.
- Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F. and Rohmayanti, T. (2023) 'Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2', *Jurnal Agroindustri Halal*, 9(1), pp. 74–81.
- Frimayanti, N., Lukman, A. and Nathania, L. (2021) 'Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease', *Chempublish Journal*, 6(1), pp. 54–62. Available at: <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>.
- Hanif, A. U., Lukis, P. A. and Fadlna, A. (2020) *Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi | Hanif | ALCHEMY*. Available at: <https://ejournal.uin-malang.ac.id/index.php/Kimia/article/view/10481/8405> (Accessed: 9 July 2022).
- Indrianingsih, A. W. and Prihantini, A. I. (2018) 'In vitro antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory assay of Zingiber cassumunar roxb.', in *AIP Conference Proceedings*. American Institute of Physics Inc. doi: 10.1063/1.5064965.
- International Diabetes Federation (2021) *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. Available at: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
- Khatami, F. (2020) 'Studi Molecular Docking Senyawa Diterpen Abieten Terhadap Enzim Protease Utama (Mpro) Virus Corona', *Universitas Riau*, pp. 1–12. Available at: [https://repository.unri.ac.id/xmlui/handle/123456789/10076%0Ahttp://files/388/Khatami\\_2020\\_-\\_Studi\\_Molecular\\_Docking\\_Senyawa\\_Diterpen\\_Abieten\\_T.pdf%0Ahttp://files/387/10076.html](https://repository.unri.ac.id/xmlui/handle/123456789/10076%0Ahttp://files/388/Khatami_2020_-_Studi_Molecular_Docking_Senyawa_Diterpen_Abieten_T.pdf%0Ahttp://files/387/10076.html).
- Naufa, F. *et al.* (2022) 'Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau ( Camellia sinensis ) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein ( 6LZG ) dan Main Protease ( 5R7Y )', 10(1), pp. 584–596.
- Prasetyo, A. *et al.* (2019) 'Docking Molekular dari Trigonella foenum-graceum sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking', 4, pp. 74–80.
- Rachmania, R. A., Supandi and Larasati, O. A. (2015) *Analisis In-Silico Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (Andrographis paniculata Nees) Pada Reseptor Alpha-Glucosidase Sebagai Antidiabetes Tipe II*. Available at: [http://repository.uhamka.ac.id/id/eprint/350/1/Pharmacy\\_UMP\\_2015.pdf](http://repository.uhamka.ac.id/id/eprint/350/1/Pharmacy_UMP_2015.pdf) (Accessed: 9 July 2022).

Shofa, A. F. *et al.* (2022) *Studi Penambatan Maya dan Prediksi Toksisitas Turunan 5-Fluorouridin Monofosfat Pada Enzim Orotidin-5-monofosfat Dekarboksilase | Shofa | Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*. Available at: <https://journal.uinjkt.ac.id/index.php/pbsj/article/view/24524/10104> (Accessed: 8 July 2022).

Silalahi, M. (2019) 'Botani, Metabolit Sekunder dan Bioaktivitas Bangle (*Zigiber montanum*) (Review)', *Care: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*, 7(1), p. 73.

Siregar, M. *et al.* (2020) 'Molecular Docking And Molecular

Dynamic Simulation Of The Aglycone Of Curculigoside A And Its Derivatives As Alpha Glucosidase Inhibitors', *Rasayan J. Chem*, 13(1), pp. 690–698. doi: 10.31788/RJC.2020.1315577.

Yuniarto, A. and Selifiana, N. (2018) 'Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) secara In vitro', *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), pp. 22–25. doi: 10.24123/mpi.v2i1.1299.