

Original Research

## **KAJIAN PENAMBATAN MOLEKUL FITOKIMIA ASHITABA (*Angelica keiskei* Koidzumi) TERHADAP ENZIM $\alpha$ -GLUKOSIDASE SEBAGAI SENYAWA POTENSIAL ANTIDIABETES TIPE 2**

### **MOLECULAR DOCKING PHYTOCHEMICAL OF ASHITABA (*Angelica keskei*) AGAINST $\alpha$ -GLUCOSIDASE AS A POTENTIAL ANTI-DMT2 COMPOUND**

Anne Yuliantini<sup>1\*</sup>, Mitsly Fauziyah Jamil<sup>2</sup>, Aiyi Asnawi<sup>3</sup>

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jalan Soekarno Hatta No. 754, Bandung, Indonesia, 40617

\*E-mail: [anne.yuliantini@bku.ac.id](mailto:anne.yuliantini@bku.ac.id)

Diterima: 24/12/22

Direvisi: 11/01/23

Disetujui: 08/05/23

#### **Abstrak**

Diabetes Melitus (DM) adalah kumpulan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah. DM merupakan permasalahan Kesehatan global abad ke-20 yang tiap tahunnya mengalami peningkatan kasus, terutama Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Salah satu pengobatan DMT2 dapat dilakukan dengan menghambat  $\alpha$ -glukosidase. Akan tetapi, penggunaan obat anti-DM, seperti akarbose, dalam jangka panjang dapat menimbulkan beberapa efek samping, yaitu gangguan pada sistem saluran pencernaan, fungsi hati, dan ginjal. Oleh karena itu, perlu adanya pengembangan obat anti-DM baru yang lebih efektif. Ekstrak ashitaba (*Angelica keskei*) diketahui memiliki efek antidiabetes sehingga pada penelitian ini dilakukan pencarian senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase. Metode yang digunakan secara *in silico* melalui metode penambatan molekul menggunakan perangkat lunak Autodock tools 1.5.6. Hasil penambatan molekul diperoleh tiga senyawa terbaik yaitu senyawa uji Xanthoangelol I (XAI), 8-geranylnaringenin (8GN), dan (2E)-1-[3,5-dihydroxy-2-methyl-2-(4-methyl-3-penten-1-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one (3DM) dengan nilai energi bebas ikatan secara berturut-turut sebesar -8,61; -8,33; dan -8,26 kkal/mol. Senyawa XAI, 8GN, dan 3DM merupakan 3 senyawa terbaik yang memiliki interaksi yang mirip dengan ligan alami dan potensial untuk dikembangkan menjadi obat anti-DM yang baru.

**Kata Kunci:**  $\alpha$ -Glukosidase, Antidiabetes, Ashitaba, Penambatan molekul

#### **Abstract**

Diabetes Mellitus (DM) is a collection of chronic metabolic disorders characterized by increased levels of glucose in the blood. DM is a global health problem in the 20st century which has increased cases every year, especially Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2). One of the treatments for DMT2 can be done by inhibiting  $\alpha$ -glucosidase. However, the use of anti-DM drugs, such as acarbose, in the long term can cause several side effects, namely disturbances in the digestive tract system, liver function, and kidneys. Therefore, it is necessary to develop new anti-DM drugs that are more effective. Ashitaba extract (*Angelica keskei*) is known to have an antidiabetic effect, so in this study a search for

compounds with potential as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors was carried out. The method used in silico through the molecular docking method uses Autodock tools 1.5.6 software. The results of molecular docking obtained the three best compounds, namely the test compounds Xanthoangelol I (XAI), 8-geranylaringenin (8GN), and (2E)-1-[3,5-dihydroxy-2-methyl-2-(4-methyl-3-penten-1-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one (3DM) with bond free energy values of respectively  $-8.61$ ;  $-8.33$ ; and  $-8.26$  kcal/mol. XAI, 8GN, and 3DM compounds are the 3 best compounds which have similar interactions with natural ligands and have the potential to be developed into new anti-DM drugs.

**Keywords:**  *$\alpha$ -Glucosidase, Antidiabetic, Ashitaba, Docking*

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan permasalahan kesehatan global abad ke-20 yang mengalami peningkatan kasus tiap tahunnya [1]. Pada tahun 2013, sebanyak 382 juta orang menderita diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035. Sebagian besar penderita diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah dan ini akan mengalami peningkatan terbesar dalam kasus diabetes selama 22 tahun ke depan [2].

DM dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu DM Tipe 1 (DMT1), DM Tipe 2 (DMT2), dan Gestasional Diabetes Mellitus (GDM). DMT2 adalah jenis DM yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari total kejadian DM di seluruh dunia [2]. DMT2 ditandai dengan adanya kenaikan kadar glukosa di dalam darah akibat resistensi insulin ataupun defisiensi insulin relatif [3].

Penatalaksanaan DMT2 dapat dilakukan dengan memperbaiki gaya hidup dan terapi farmakologis [4]. Terapi farmakologis yang digunakan yaitu mengonsumsi Obat Hipoglikemik Oral (OHO), yang salah satunya adalah akarbosa. Akarbosa merupakan obat yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase. Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berperan penting dalam hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Penggunaan obat anti-DM sintetik seperti akarbosa dalam jangka panjang dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti gangguan pada sistem saluran pencernaan, gangguan fungsi hati, dan ginjal [3]. Berbagai penelitian dikembangkan untuk mengantisipasi hal tersebut, salah satunya melalui penggunaan obat herbal sebagai terapi alternatif pengobatan untuk mengurangi efek samping obat kimia yang tidak diinginkan. Beberapa tanaman yang dapat digunakan untuk obat herbal terapi alternatif DMT2 adalah lidah buaya (*Aloe vera*) [5], sambiloto (*Andrographis paniculata*) [6], brotowali (*Tinospora crispa* L.) [7] dan bawang putih (*Allium sativum*) [8]. Selain itu, beberapa pengujian secara in silico pun dilakukan untuk proses menemukan kandidat obat anti DM yang baru misalnya uji aglikon kurkuligosida A dan turunannya sebagai inhibitor alfa amilase [9] dan menjadi kandidat obat anti DM dengan aktivitas penghambatan apoptosis sel beta [10].

Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi) merupakan tanaman introduksi yang berasal dari Jepang dan banyak digunakan sebagai obat tradisional. Kandungan senyawa yang terkandung dalam ashitaba diantaranya adalah  $\beta$ -karoten, vitamin B1, B2, B3, B5, B6, B12, biotin, asam folat dan vitamin C, dan juga mengandung beberapa mineral seperti kalsium, magnesium, potasium, fosfor,

seng dan tembaga [11]. Ashitaba memiliki kandungan kalkon yang merupakan cairan pekat berwarna kuning yang terdapat pada akar, batang dan daun. Kalkon mengandung dua senyawa flavonoid penting yang khas yaitu 4-hidroksiderisin dan xanthoangelol yang dianggap sebagai senyawa aktif utama untuk berbagai biofungsi, diantaranya anti-kanker [12]; anti-platelet [13]; anti-oksidan [14]; anti-virus [15]; dan anti-bakteri [16]. Selain itu, dilaporkan juga bahwa ekstrak ashitaba memiliki beberapa aktivitas, diantaranya antiTB [17], antihipertensi pada periode postpartum [18], antimalaria [19], dan anti-DM [20]. Kandungan kalkon juga terbukti memiliki efek anti-DM [21] sehingga menjadi peluang ditemukannya senyawa pemandu untuk mendapatkan obat anti DM yang baru.

Seiring dengan perkembangan teknologi, penemuan obat baru relatif menjadi lebih singkat setelah adanya uji in siliko yang menjadi tahap awal pengujian kandidat obat baru sebelum dilakukan pengujian di laboratorium. Kandidat obat baru dapat diprediksikan interaksinya dengan target melalui uji in siliko dengan metode penambatan molekul [22].

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mencari senyawa aktif ashitaba, *Angelica keiskei* Koidzumi (*Umbelliferae*), yang bertanggung jawab memiliki aktivitas anti-DM untuk mendapatkan senyawa pemandu baru sebagai obat anti-DM secara in siliko. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu menemukan senyawa pemandu obat anti-DM baru yang bisa menghasilkan efek terapi yang lebih baik dari sebelumnya dan meminimalisasi atau menghilangkan efek samping yang ada dalam obat saat ini.

## **METODE**

### ***Sampel (Bahan) Penelitian***

Pada penelitian ini, diperlukan satu unit Personal Computer dengan spesifikasi: Xeon dengan spesifikasi system operasi Linux Ubuntu 16.04 LTS 64-bit, processor Intel XEON CPU E5-2620 v4 @2.10 GHz 16 cores; 62,8 GiB of RAM, dengan perangkat lunak (Software) AutoDock versi 4.2.6, AMBER18, AmberTools18, ChemBioDraw Ultra 14.0, ChemBio3D Ultra 14.0, Discovery Studio Visualizer 2016, Gaussian 09 dan GaussView 5.0.8. metode Lamarckian Genetic Algorithm, Number of Runs "100", Number of Evals "Medium". Grid Point: (x, y, z) 62, 52, 62 dan Grid Center: (x, y, z) -13,925; -38,292; dan 95,229.

### ***Prosedur kerja***

#### ***Pemilihan Reseptor***

Reseptor target yaitu enzim  $\alpha$ -glukosidase yang diperoleh dari website *Protein Data Bank* www.rcsb.org dalam bentuk file \*.pdb dengan kode 5NN8. Reseptor dipilih berdasarkan metode yang digunakan *X-Ray Diffraction*, berasal dari organisme *Homo sapiens*, dan merupakan reseptor

akarbosa. Tahap selanjutnya dilakukan perbaikan terhadap protein tersebut menggunakan SWISSMODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) dan dilakukan pemisahan antara makromolekul dengan ligan alami menggunakan *Biovia Discovery Studio Visualizer*.

### ***Penyiapan Senyawa Uji***

Penyiapan senyawa uji dilakukan dengan pencarian data berdasarkan hasil review artikel fitokimia ashitaba [23] dan diunduh melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

### ***Validasi Docking***

Validasi penambatan molekul dilakukan dengan menambatkan ulang ligan alaminya ke dalam reseptor 5NN8 dengan menggunakan *AutoDock Tools* version 1.5.6. Parameter yang diamati yaitu nilai RMSD kurang dari 2Å.

### ***Docking Senyawa Uji***

Docking senyawa uji dilakukan dengan menambatkan ligan uji yang telah disiapkan pada lokasi penambatan yang telah divalidasi sebelumnya menggunakan *AutoDock Tools*. Parameter hasilnya berupa  $\Delta G$  (Energi ikatan bebas) dan nilai  $K_i$  (Konstanta Inhibisi). Hasil dari penambatan molekul ligan uji divisualisasikan dan dilakukan analisis penambatan molekul menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* dan *Notepad*.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Reseptor yang digunakan adalah enzim  $\alpha$ -glukosidase (KODE : 5NN8) yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa pada saluran pencernaan dan penyerapan karbohidrat. Penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase ini telah diakui sebagai pendekatan efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu contoh obat yang memiliki mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah akarbosa.

Akarbosa merupakan inhibitor kompetitif  $\alpha$ -glukosidase yang menghambat glukosidase seperti  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase. Banyak agen hipoglikemik memiliki keterbatasan, yaitu menimbulkan efek samping dan meningkatkan komplikasi diabetes. Salah satu efek samping utama dari menghambat  $\alpha$ -glukosidase pada gastrointestinal diantaranya kembung, mual, diare, dan flatulensi. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase alami yang berasal dari bahan alam dapat digunakan sebagai pendekatan terapeutik untuk mengatasi hiperglikemia postprandial. Hal ini karena bahan alam memiliki efek samping yang rendah dan lebih terjangkau dibandingkan dengan obat antihyperglikemik sintetik. Berbagai bahan alam diuji aktivitasnya terhadap penghambatan  $\alpha$ -glukosidase, diantaranya rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) [24], buah okra (*Abelmoschus esculentus* L.) [25], dan batang bunga kupu-kupu (*Bauhinia semibifida* Roxb) [26]

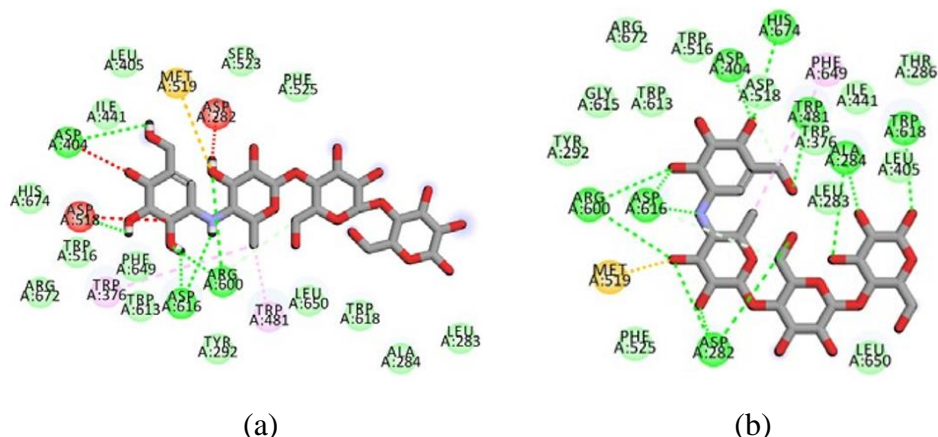
Setelah pemilihan reseptor dan penyiapan senyawa uji, dilakukan validasi docking untuk melihat interaksi antara reseptor dengan ligan alaminya. Metode docking dilakukan dengan menggunakan

perangkat lunak *Autodock Tools* 1.5.6. Hasil validasi docking menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,66 Å yang memenuhi syarat RMSD kurang dari 2Å [27]. Berikut ini adalah hasil tumpang tindih ligan alami dengan hasil penambatan ulang



**Gambar 1.** Tumpang tindih ligan alami dari struktur kristal X-ray (warna hijau) dan hasil penambatan ulang (warna biru)

Visualisasi tumpang tindih yang dilakukan dengan menampilkan posisi ligan pada saat sebelum dan sesudah dilakukannya penambatan ulang. Visualisasi ini bertujuan untuk mengamati perubahan posisi antara pose ligan alami hasil penambatan ulang dengan pose ligan alami sebelum dilakukannya penambatan ulang (hasil kristalografi sinar-X). Walaupun dilihat dari Gambar 1 posisi ligan berbeda, namun interaksi reseptor- ligannya tidak terlalu jauh berbeda. Hasil ini dapat dilihat pada Gambar 2, visualisasi interaksi protein-ligan alami saat sebelum dan setelah dilakukan penambatan ulang. Perubahan tersebut dapat disebabkan karena adanya perubahan pose atau bentuk dari ligan.



**Gambar 2.** Visualisasi interaksi ikatan reseptor – ligan alami sebelum (a) dan setelah (b) dilakukan penambatan ulang

Interaksi yang terbentuk kompleks reseptor-ligan alami melibatkan dua puluh dua residu asam amino yang berada pada daerah sisi aktif reseptor. Residu asam amino yang penting dan bertanggung jawab terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah Asp282, Asp404, Arg600, Asp616, dan His674. Berdasarkan hasil visualisasi interaksi ikatan tersebut dapat dikatakan bahwa hasil interaksi setelah penambatan ulang menunjukkan hasil interaksi ikatan pada pose terbaik dan telah valid.

Selanjutnya, dilakukan penambatan molekul terhadap 43 fitokimia ashitaba (*Angelica keskei*) [23] dengan hasil sebagai berikut.

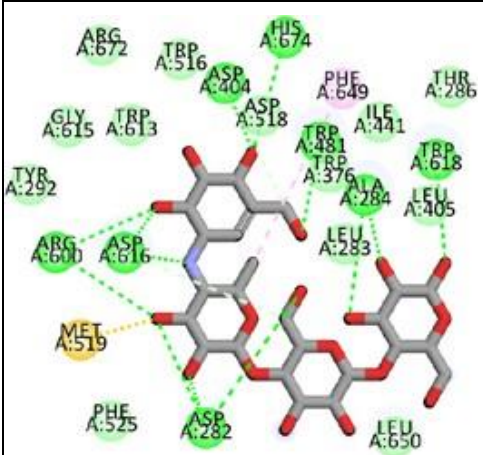
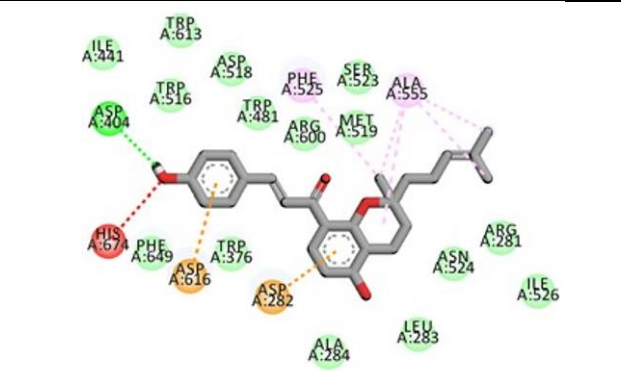
**Tabel 1.** Nilai Energi Ikatan Bebas dan Konstanta Inhibisi Senyawa Aktif Ashitaba Hasil Docking

No.	Ligan	KODE SENYAWA	ENERGI IKATAN BEBAS ( $\Delta G$ ), kkal/mol	KONSTANTA INHIBISI (Ki), $\mu M$
	<b>Akarbosa (Ligan alami)</b>	<b>NAD</b>	-10,73	0,014
<b>Kalkon</b>				
1.	Xanthoangelol I	XAI	-8,61	0,45
2.	(2E)-1-[3,5-dihydroxy- 2-methyl-2-(4-methyl- 3-penten-1-yl)-3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one	3DM	-8,26	0,87
3.	Xanthokeismin C	XC	-8,15	1,06
4.	Xanthoangelol H	XAH	-7,92	1,56
5.	Xanthokeismin B	XB	-7,83	1,83
6.	Xanthoangelol C	XAC	-7,76	2,05
7.	(2E)-1-[4-hydroxy-2- (2-hydroxy-2- propanyl)-2,3-dihydro- 1-benzofuran-7-yl]-3- (4-hydroxyphenyl)-2- propen-1-one	4HH	-7,75	2,08
8.	Xanthoangelol K	XAK	-7,68	2,36
9.	Isobavachalcone	IC	-7,60	2,70
10.	Xanthoangelol F	XAF	-7,60	2,71
11.	4-Hydroxyderricin	4HD	-7,50	3,20
12.	(2E)-1-[4-hydroxy-2-(2-hydroxy-6-methyl-5-hepten-2-yl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5- yl]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one	4HM	-7,52	3,07
13.	Xanthoangelol D	XAD	-7,44	3,52

14.	(2E)-1-(3-[(2E)-6-hydroperoxy-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-yl]-2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one	6HY	-7,41	3,67
15.	Xanthokeistal A	XLA	-7,41	3,73
16.	Xanthokeismin A	XA	-7,27	4,65
17.	Xanthoangelol	XAA	-7,25	2,07
18.	Xanthoangelol E	XAE	-7,14	5,84
19.	Xanthoangelol J	XAJ	-7,11	6,16
20.	Xanthoangelol G	XAG	-6,99	7,50
21.	(2E)-1-(3-[(2E)-6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-2-octen-1-yl]-2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one	6DD	-6,97	7,73
22.	Xanthoangelol B	XAB	-6,81	10,13
<b>Kumarin</b>				
23.	(3'R)-3'-hydroxy-columbianidin	3HC	-7,59	2,75
24.	Archangelicin	ARC	-7,65	2,47
25.	Selinidin	SL	-7,57	2,83
26.	4'-senecioidyl khellactone	4SC	-6,68	12,63
27.	5-methoxyprosalen	5MP	-6,13	32,00
28.	Pteryxin	PT	-6,08	34,97
29.	Demethylsuberosin	DS	-5,91	46,52
30.	Isolaserpitin	IS	-5,84	52,70
31.	Osthenol	OS	-5,81	55,53
32.	Laserpitin	LS	-5,67	69,83
33.	3'-senecioidyl khellactone	3SK	-5,61	77,46
<b>Flavon</b>				
34.	8-geranylneringenin	8GN*	-8,33	0,78
35.	Prostratol F	PF	-7,76	2,04
36.	Munduleaflavanone B	MFB	-6,56	15,63
37.	Munduleaflavanone	MF	-6,44	18,96
38.	4'-O-geranylneringenin	4OG	-6,41	19,85
39.	Isobavachin	IB	-6,40	20,21
<b>Golongan Lain</b>				
40.	Pregnenolone	PN	-7,81	1,90
41.	Ashitabaol A	ABA	-6,64	13,58
42.	Falcarindiol	FC	-5,88	49,35
43.	4-hydroxy-3,5,5-trimethyl-4-(1,2,3-trihydroxybutyl)cyclohex-2-enone	4HT	-1,02	177770

Berdasarkan hasil penambatan molekul ligan uji dan ligan alami (Tabel 1), diperoleh 3 ligan uji teratas yang memiliki nilai  $\Delta G$  dan  $K_i$  yang lebih baik dibandingkan dengan ligan uji lainnya, yaitu XAI, 8GN, dan 3DM. Nilai  $\Delta G$  dan  $K_i$  yang dihasilkan dari senyawa uji secara berturut-turut adalah  $-8,61$ ;  $-8,33$ ; dan  $-8,26$  kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga ligan uji tersebut memiliki afinitas ikatan dan kestabilan yang lebih baik, karena nilai  $\Delta G$  dan  $K_i$  dari ketiga ligan uji tersebut paling mendekati nilai ligan alami. Selanjutnya, ketiga ligan uji tersebut dianalisis jenis interaksi antara ligan dengan reseptornya dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 2.** Visualisasi Interaksi Reseptor-Ligan Uji

Ligan Alami (Akarbosa)		XAI	
 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Sulfur-X</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>		 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Unfavorable Acceptor-Acceptor</li> <li>Pi-Anion</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	
8 Ikatan Hidrogen	Ala284, Trp481, <b>Arg600</b> , Trp618, <b>Asp282</b> , <b>Asp616</b> , <b>Asp404</b> , His674	1 Ikatan Hidrogen	<b>Asp404</b>
1 Ikatan Hidrofobik	Phe649	2 Ikatan Hidrofobik	Ala555, Phe525
13 Interaksi Van der Waals	Leu283, Thr286, Tyr292, Trp376, Leu405, Ile441, Trp516, Asp518, Phe525, Trp613, Gly615, Leu650, Arg672	15 Interaksi Van der Waals	Arg281, Leu283, Ala284, Trp376, Ile441, Trp481, Trp516, Asp518, Met519, Ser523, Asn524, Ile526, <b>Arg600</b> , Trp613, Phe649
<b>3DM</b>		<b>8GN</b>	



<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Anion</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>		<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Anion</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Sulfur</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	
3 Ikatan Hidrogen	Arg281, Ala284, Asp404	4 Ikatan Hidrogen	Ser523, Asn524, Phe525, Asp616
2 Ikatan Hidrofobik	Ala555, Ala284	5 Ikatan Hidrofobik	Met519, Trp481, Trp613, His674, Ala555
15 Interaksi Van der Waals	Leu283, Trp376, Ile441, Trp481, Trp516, Asp518, Met519, Ser523, Asn524, Phe525, Ile526, Arg600, Trp613, Phe649, His674	8 Interaksi Van der Waals	Trp376, Asp404, Ile441, Trp516, Asp518, Arg600, Asp616, Arg672

Berdasarkan Tabel 2, hasil ikatan yang terbentuk dari residu asam amino Asp282, Asp404, Arg600, Asp616, dan His674 dengan ligan alami merupakan jenis ikatan hidrogen. Analisis interaksi ligan alami terdiri dari 8 ikatan hidrogen, 1 ikatan hidrofobik, dan 13 interaksi van der Waals. Sedangkan untuk ligan uji yang memiliki nilai energi bebas ikatan tertinggi, yaitu XAI dengan analisis interaksi terdiri dari 1 ikatan hidrogen, 2 ikatan hidrofobik, dan 15 interaksi van der Waals, dengan 2 residu asam amino yang sama dengan ligan alami, yaitu Asp404 dan Arg600. Untuk ligan uji yang memiliki energi bebas ikatan tertinggi kedua yaitu 3DM, dengan interaksi 3 ikatan hidrogen, 2 ikatan hidrofobik, dan 15 interaksi van der Waals, dengan 3 residu asam amino yang sama dengan ligan alami, yaitu Asp404, Arg600, dan His674. Sedangkan untuk ligan uji yang memiliki energi bebas ikatan tertinggi ketiga yaitu 8GN, terdiri dari 4 ikatan hidrogen, 5 ikatan hidrofobik, dan 8 interaksi van der Waals, dengan 5 residu asam amino yang sama dengan ligan alami, yaitu Asp616, His674, Asp404, Arg600, dan Asp616.

Dari hasil analisis interaksi ligan dan reseptor menunjukkan bahwa ketiga senyawa uji memiliki interaksi yang cukup menjanjikan untuk menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase

**KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penambatan molekul terhadap 43 senyawa uji, diperoleh 3 senyawa yang memiliki afinitas ikatan terbaik dengan nilai  $\Delta G$ ,  $K_i$ , dan interaksi terhadap reseptor enzim  $\alpha$ -glukosidase, yaitu ligan uji dengan kode XAI, 8GN, dan 3DM dengan nilai  $\Delta G$  secara berturut-turut  $-8,61$ ;  $-8,33$ ; dan  $-8,26$  kkal/mol.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih diucapkan kepada LPPM Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan dana penelitian ini melalui Riset Internal dalam skema penelitian dasar pada tahun 2022.

**DAFTAR RUJUKAN**

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The Worldwide Epidemiology Of Type 2 Diabetes Mellitus - Present And Future Perspectives. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;8(4):228–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global Estimates Of Diabetes Prevalence For 2013 And Projections For 2035. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;103(2):137–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
3. Care D, Suppl SS. Pharmacologic Approaches To Glycemic Treatment: Standards Of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S73–85.
4. Toharin, Syamsi Nur Rahman; KM, Widya Hary Cahyati S.; KES, Intan Zainafree MH. Hubungan Modifikasi Gaya Hidup Dan Kepatuhan Konsumsi Obat Antidiabetik Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di RS Qim Batang Tahun 2013. *Unnes Journal of Public Health*, 2015, 4.2.
5. Shakib Z, Shahraki N, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Aloe Vera as An Herbal Medicine in The Treatment Of Metabolic Syndrome: A review. *Phyther Res*. 2019;33(10):2649–60.
6. Ischak, Netty Ino, et al. In Silico Screening Of Andrographis Paniculata Secondary Metabolites As Anti-Diabetes Mellitus Through PDE9 Inhibition. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2023, 18.1: 100.
7. Pujiyanto, Sri; Wijanarka, W.; Raharjo, Budi. Aktivitas Inhibitor A-Amilase Ekstrak Etanol Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa* L.). *Biomia: Berkala Ilmiah Biologi*, 2019, 21.2: 91-99.
8. Lisiswanti R, Haryanto FP. Allicin pada Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *J Major* [Internet]. 2017;6(2):31–6. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1009>
9. Nursamsiar, Nursamsiar, et al. In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as  $\alpha$ -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2020, 7.1: 29-37.
10. Nur, Syamsu, et al. Synthesis and Inhibitory Activity of Curculigoside A Derivatives as Potential

- Anti-Diabetic Agents with  $\beta$ -Cell Apoptosis. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1265: 133292.
11. Kagaku B. 2 アシタバの概要 2 · 1. 2009;58(12):999–1009.
  12. Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, Iizuka M, Schneider S, Ogasawara K, et al. Chalcones, Coumarins, And Flavanones From The Exudate Of *Angelica Keiskei* And Their Chemopreventive Effects. *Cancer Lett.* 2003;201(2):133–7.
  13. Son DJ, Park YO, Yu C, Lee SE, Park YH. Bioassay-Guided Isolation And Identification Of Anti-Platelet-Active Compounds From The Root Of *Ashitaba (Angelica keiskei Koidz.)*. *Nat Prod Res.* 2014;28(24):2312–6.
  14. Aoki N, Muko M, Ohta E, Ohta S. C-Geranylated Chalcones From The Stems Of *Angelica Keiskei* With Superoxide-Scavenging Activity. *J Nat Prod.* 2008;71(7):1308–10.
  15. Mottin, Melina, et al. Chalcones From *Angelica Keiskei (Ashitaba)* Inhibit Key Zika Virus Replication Proteins. *Bioorganic Chemistry*, 2022, 120: 105649.
  16. Inamori, Yoshihiko, et al. Antibacterial Activity Of Two Chalcones, Xanthoangelol And 4-Hydroxyderricin, Isolated From The Root of *Angelica keiskei Koidzumi*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1991, 39.6: 1604-1605.
  17. Kusuma, Sri Agung Fitri; Iskandar, Yoppi; Dewanti, Mutiara Ayu. The Ethanolic Extract Of *Ashitaba Stem (Angelica keskei [Miq.] Koidz)* as Future Antituberculosis. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2018, 9.1: 37.
  18. Rahmi, Sania Lailatul; Supriyana; Kartini, Apoina. The Effect of Extract (*Angelica Keiskei*) on Reducing Blood Pressure Level among Post-Partum Period with Hypertension. *International Journal of Nursing and Health Services (IJNHS)*, 2020, 3.1: 192-199.
  19. Wardani, Alvi Kusuma; Wahid, Abdul Rahman; Rosa, Nadya Silva. In Vitro Antimalarial Activity of *Ashitaba Root Extracts (Angelica keiskei K.)*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2020, 13.8: 3771-3776.
  20. Enoki T, Ohnogi H, Nagamine K, Kudo Y, Sugiyama K, Tanabe M, et al. Antidiabetic Activities Of Chalcones Isolated From A Japanese Herb, *Angelica keiskei*. *J Agric Food Chem.* 2007;55(15):6013–7.
  21. Hsieh CT, Hsieh TJ, El-Shazly M, Chuang DW, Tsai YH, Yen CT, et al. Synthesis Of Chalcone Derivatives as Potential Anti-Diabetic Agents. *Bioorganic Med Chem Lett [Internet]*. 2012;22(12):3912–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.108>
  22. Meng X-Y, Zhang H-X, Mezei M, Cui M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Curr Comput Aided-Drug Des.* 2012;7(2):146–57.
  23. Caesar LK, Cech NB. A Review of The Medicinal Uses And Pharmacology of *Ashitaba*. *Planta Med.* 2016;82(14):1236–45.
  24. Yuniarto, Ari; Selfiana, Nita. Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) secara In vitro. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2018, 2.1: 22-25.
  25. Riyanti, Soraya; Ratnawati, Julia; Aprilianti, Sofi. Potensi Buah Okra (*Abelmoschus esculentus (L.)*

- Moench) Sebagai Inhibitor Alfa-Glukosidase. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2019, 6.1: 6-10.
26. Fadhli, Haiyul; Sandi, Nofri Hendri; Nurdin, Ainun Nurain. Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase Dari Ekstrak Kulit Batang Bunga Kupu-Kupu (*Bauhinia semibifida* Roxb) Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2021, 6.2: 223-231.
  27. Cole JC, Murray CW, Nissink JWM, Taylor RD, Taylor R. Comparing Protein-Ligand Docking Programs Is Difficult. *Proteins Struct Funct Genet*. 2005;60(3):325–32.