

Original Research

EVALUASI TURUNAN PHLOROTANNIN DALAM MAKROALGA COKELAT (*Sargassum sp.*) UNTUK POTENSI MODULASI HUMAN PPAR-GAMMA SEBAGAI INHIBITOR ANTI-DIABETES: KAJIAN PENAMBATAN MOLEKUL

EVALUATION OF PHLOROTANNIN DERIVATIVES IN BROWN MACROALGAE (*Sargassum sp.*) FOR HUMAN PPAR-GAMMA MODULATION POTENTIAL AS ANTI-DIABETIC INHIBITORS: MOLECULAR DOCKING STUDY

Lilis Silviana¹, Muhamad Ilham Bintang², Ivan Andriansyah³, Deden Indra Dinata⁴, Aiyi Asnawi⁵*

^{1,2,3,4,5}Faculty of Pharmacy, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No.754, Bandung, West Java, 40617, Indonesia

*E-mail: aiyi.asnawi@bku.ac.id

Diterima: 30/12/23

Direvisi: 23/01/24

Disetujui: 18/03/24

Abstrak

Diabetes Mellitus merupakan masalah kesehatan global dengan jumlah kasus yang terus meningkat, khususnya Diabetes Mellitus Tipe 2. Salah satu intervensi pengobatannya melalui penghambatan PPAR (*Peroxisome proliferator-activated receptor*). Di sisi lain, penggunaan akar-bosa jangka panjang dapat menyebabkan gangguan pencernaan, hati, dan ginjal. Makroalga cokelat, khususnya *Sargassum sp.*, mengandung senyawa bioaktif florotanin yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan, namun turunannya belum dilaporkan. Tujuan penelitian ini untuk menyelidiki potensi afinitas dan interaksi pengikatan senyawa turunan florotann dari makroalga cokelat dengan reseptor *Human PPAR-Gamma* melalui simulasi penambatan molekul. Prosedur penambatan molekul divalidasi secara cermat dengan melakukan penambatan molekul ulang ligan alami ((2*S*)-2-Etoksi-3-[4-(2-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]Phenyl]Ethoxy)Phenyl]Propanoic Acid) ke dalam enzim situs aktif, menghasilkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) rendah di bawah 2 Å. Langkah validasi ini memastikan keandalan algoritma penambatan molekul yang dipilih, AutoDock 4.2.6, dan parameternya untuk evaluasi penambatan ligan uji. Simulasi penambatan molekul selanjutnya dilakukan untuk sembilan ligan phlorotannin, mengungkapkan beragam afinitas pengikatan dan profil interaksi. Khususnya, senyawa seperti Dieckol, 7-phloroecol, Phlorofucofuroeckol A, dan Eckol menunjukkan energi pengikatan yang kuat dan interaksi yang menjanjikan dengan residu utama, yang menunjukkan potensinya sebagai ligan efektif untuk enzim *Human PPAR-Gamma*. Analisis rinci ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik memberikan gambaran tentang mekanisme molekuler ligan dalam situs pengikatan enzim terutama residu B:Ser 289 dan B:His449, diidentifikasi sebagai kontributor penting dalam interaksi ligan-enzim. Dapat disimpulkan, Dieckol merupakan kandidat senyawa pemandu dari penambatan senyawa turunan florotanin dari makroalga cokelat dan *Human PPAR-Gamma*.

Kata kunci: autodock; bahari; obat

Abstract

Diabetes Mellitus is a global health issue with an increasing number of cases, particularly Type 2 Diabetes Mellitus. Treatments involve inhibiting PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) beta, but long-term acarbose use can cause digestive, liver, and kidney disorders. Brown macroalgae, specifically *Sargassum sp.*, contains bioactive compounds with potential health benefits, but the derivative responsible has not been reported. This study aimed to investigate the potential affinity and binding interactions of phlorotannin-derived compounds from brown macroalgae with human PPAR-Gamma receptors through molecular docking simulations. The molecular docking procedure was carefully validated by re-docking the native ligand ((2*S*)-2-Etoksi-3-[4-(2-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]Phenyl}Ethoxy)Phenyl]Propanoic Acid) into the enzyme active site, resulting in low RMSD values below 2 Å. This validation step ensures the reliability of the selected docking algorithm, AutoDock 4.2.6, and its parameters for docking evaluation of the test ligands. Docking simulations were subsequently performed for nine phlorotannin ligands, revealing a wide range of binding affinities and interaction profiles. In particular, compounds such as Dieckol, 7-phloroecol, Phlorofucofuroeckol A, and Eckol showed strong binding energies and promising interactions with key residues, indicating their potential as effective ligands for the human PPAR-Gamma enzyme. Detailed analysis of hydrogen bonds and hydrophobic interactions provides insight into the molecular mechanisms of ligands in the enzyme binding site, especially residues B:Ser289 and B:His449, identified as important contributors in ligand-enzyme interactions. It can be concluded that Dieckol is a candidate guide compound for linking phlorotannin derivative compounds from brown macroalgae and the human PPAR-Gamma.

Keywords: autodock, marine, medicine

PENDAHULUAN

Eksplorasi senyawa bahan alam untuk intervensi terapeutik potensial telah mendapatkan banyak perhatian dalam beberapa tahun terakhir, khususnya dalam konteks gangguan metabolisme seperti diabetes. Menurut laporan Statistik Diabetes Nasional oleh *Centers for Disease (CDC)* [1], prevalensi total diabetes yang disesuaikan dengan usia di AS meningkat dari 5,5% pada tahun 1980 menjadi 10,2% pada tahun 2020. Laporan tersebut juga menunjukkan bahwa jumlah orang yang terdiagnosis diabetes di Amerika Serikat meningkat dari 5,5 juta pada tahun 1980 menjadi 34,2 juta pada tahun 2020. Secara global, menurut Organisasi Kesehatan Dunia, (*World Health Organization (WHO)*), jumlah penderita diabetes meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014 [2]. WHO [2] juga melaporkan bahwa prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah.

Obat diabetes seperti metformin, sulfonilurea, biguanide, glimepiride dan glibenklamid dapat menyebabkan masalah gastrointestinal (mual, diare, sakit perut), kelelahan, sakit kepala, dan mialgia (nyeri otot) [3-5]. Suntikan insulin dapat menyebabkan efek samping seperti hipoglikemia (gula darah rendah), masalah pencernaan (mual, muntah, diare), menggigil, dan berkeringat [6]. Sehingga penelitian untuk mencari kandidat obat anti-diabetes yang lebih baik masih menjadi fokus.

Pencarian agen farmasi baru yang dapat memodulasi target utama yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid telah meningkatkan minat terhadap sumber alami, termasuk organisme laut. Makroalga cokelat, khususnya genus *Sargassum*, telah diidentifikasi sebagai

reservoir senyawa bioaktif yang menjanjikan dengan potensi manfaat kesehatan. Di antara senyawa-senyawa ini, phlorotannin telah menarik perhatian karena beragam aktivitas biologisnya, termasuk sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-diabetes [7]. Mengingat peran penting *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR-Gamma)* dalam mengatur sensitivitas insulin dan metabolisme lipid, menargetkan reseptor ini memberikan jalan yang menjanjikan untuk mengelola diabetes [8].

Ekstrak *Sargassum sp.* mengandung berbagai senyawa kimia, termasuk florotanin. Namun, informasi yang spesifik mengenai kandungan florotanin pada *Sargassum sp.* tidak ditemukan dalam hasil pencarian. Beberapa senyawa kimia utama yang terdapat pada *Sargassum sp.* antara lain alginat, fukoidan, protein, vitamin C, tanin, yodium, fenol, fukosantin, karotenoid, dan glikoprotein. Selain itu, *Sargassum sp.* juga mengandung pigmen fotosintetik, karbohidrat, serat kasar, dan lipid [9]. Senyawa-senyawa ini memiliki potensi bioaktif dan nutrasetikal yang dapat dimanfaatkan untuk berbagai keperluan, termasuk dalam industri makanan, farmasi, tekstil, dan lainnya.

Meskipun terdapat peningkatan minat terhadap senyawa alami dan potensi aplikasi terapeutiknya, masih terdapat kesenjangan dalam memahami interaksi molekuler spesifik antara turunan phlorotannin dari makroalga cokelat, khususnya *Sargassum sp.*, dan enzim *Human PPAR-Gamma*. Menjelaskan interaksi ini pada tingkat molekuler melalui pendekatan komputasi seperti penambatan molekul memberikan gambaran berharga mengenai potensi kemanjuran senyawa ini sebagai modulator PPAR-Gamma [10].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas pengikatan dan mode interaksi antara berbagai turunan phlorotannin yang diekstraksi dari *Sargassum sp.* dan enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I). Dengan menganalisis konformasi struktural dan interaksi molekuler utama dalam kantong pengikat PPAR-Gamma, penelitian ini berupaya mengidentifikasi senyawa pemandu potensial di antara turunan phlorotannin.

Pendekatan ini diharapkan ikut berperan untuk menyumbangkan gambaran penting ke dalam dasar molekuler interaksi antara phlorotannin yang berasal dari makroalga cokelat dan PPAR-Gamma, membuka jalan bagi pengembangan strategi terapi baru untuk diabetes dan gangguan metabolisme terkait. Disamping itu, penelitian ini memiliki potensi untuk memperluas daftar senyawa alami untuk pengembangan obat dan meningkatkan pemahaman kita tentang potensi farmasi dalam memerangi diabetes.

METODE

Piranti keras dan piranti lunak

Penelitian ini dilakukan menggunakan Server WorkStation HP Z820 dengan spesifikasi sebagai berikut: *Random-access memory (RAM)* 32 GB, Prosesor Ganda Intel Xeon E5-2667, unit

pemrosesan grafis (GPU) Nvidia® RTX 3060. Piranti lunak berupa *AutoDock* versi 4.2.6, dan *Discovery Studio Visualizer 2021*.

Persiapan ligan dan enzim

Struktur ligan dari turunan phlorotannin (Tabel 1) diunduh dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dalam format *.sdf [11]. Struktur enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I) diunduh dari website protein data bank (<https://www.rcsb.org/>) [12]. Molekul air non-kristalografi dihilangkan, atom hidrogen polar ditambahkan, dan struktur protein diminimalkan energinya untuk analisis lebih lanjut. Ligan alami ((2*S*)-2-Ethoxy-3-[4-(2-{4-[(Methylsulfonyl) oxy]Phenyl }Ethoxy)Phenyl]Propanoic Acid) dipisahkan dari struktur enzim PPAR-Gamma Manusia (PDB ID 1I7I) menggunakan *Discovery Studio Visualizer 2021* [13] dan dipreparasi lanjut dengan menambahkan atom hidrogen polar dan selanjutnya disimpan dalam format *.pdb.

Validasi prosedur penambatan molekul

Untuk memvalidasi prosedur penambatan molekul menggunakan *AutoDock 4.2.6* [14], ligan alami ((2*S*)-2-Ethoxy-3-[4-(2-{4-[(Methylsulfonyl) oxy]Phenyl }Ethoxy)Phenyl]Propanoic Acid) ditambatkan kembali ke situs pengikatan enzim *Human PPAR-Gamma*. Parameter penambatan molekul, termasuk Algoritma Genetika Lamarckian, diatur sebagai berikut: 100 GA berjalan, 150 individu dalam populasi, dan jumlah evaluasi energi maksimum yang ditetapkan sebesar 2.500.000. Program *AutoGrid* digunakan untuk menghasilkan peta grid di sekitar situs aktif enzim dengan dimensi dan jarak yang ditetapkan pada 0,3750 Angstrom, memastikan representasi akurat dari situs pengikatan.

Simulasi penambatan molekul ligan

Setelah validasi, simulasi penambatan molekul ligan turunan florotannin dilakukan menggunakan *AutoDock 4.2.6*. Ligan diatur sehingga fleksibel dimasukkan ke dalam situs pengikatan enzim *Human PPAR-Gamma* yang telah disiapkan. Parameter penambatan molekul yang digunakan sesuai dengan yang diperoleh pada tahap validasi prosedur penambatan molekul.

Interpretasi dan visualisasi

Hasil penambatan molekul yang diperoleh dalam bentuk file *.dlg, yang terdiri dari energi pengikatan dan konformasi ligan dalam situs aktif enzim, dianalisis menggunakan *notepad++*. Interaksi, termasuk ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik, diperiksa untuk memahami mode

pengikatan. *Discovery Studio Visualizer 2021* digunakan untuk analisis komprehensif dan representasi grafis dari interaksi ligan-enzim.

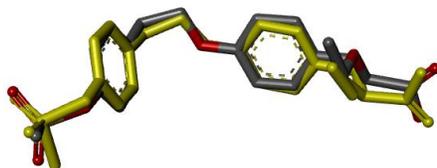
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap reseptor yang digunakan adalah *Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR Gamma)* (PDB ID 1I7I), dimana reseptor ini berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa pada saluran pencernaan dan penyerapan karbohidrat [12]. Senyawa atau ligan yang dikaji adalah sembilan senyawa turunan florotanin dari makroalga cokelat (*Sargassum sp.*).

Validitas prosedur penambatan molekul

Validasi prosedur penambatan molekul merupakan langkah penting dimana melibatkan persiapan ligan dan enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I) untuk simulasi *AutoDock 4.2.6*. Preparasi dilakukan dengan mengubah ligan dan enzim menjadi format *pdbqt* menggunakan *AutoDockTools*. Ligan alami dan ligan uji dioptimasi struktural dan penambahan muatan untuk memastikan representasi yang akurat selama studi penambatan molekul. Secara bersamaan, struktur enzim *Human PPAR-Gamma* dibersihkan, atom hidrogen polar ditetapkan, dan molekul air dihilangkan untuk menciptakan lingkungan yang sesuai untuk simulasi penambatan molekul.

Simulasi penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan *Lamarckian Genetic Algorithm* (GA) sebagai algoritma penambatan molekul [15]. Parameter penambatan molekul distandarisasi di semua simulasi untuk menjaga konsistensi. Secara khusus, jumlah operasi GA ditetapkan sebesar 100, jumlah individu dalam populasi ditetapkan sebesar 150, dan jumlah maksimum evaluasi energi ditetapkan sebesar 2.500.000 (menengah). Parameter lain dibiarkan pada pengaturan default untuk memastikan perbandingan yang adil antara ligan yang berbeda. Pose merapat yang dihasilkan dari ligan alami dibandingkan dengan pose kristalografinya pada struktur PDB asli (1I7I). Deviasi RMSD dihitung untuk mengukur perbedaan antara prediksi dan pose kristalografi (Gambar 1).



Gambar 1. Visualisasi tumpang tindih ligan alami dari struktur kristal X-ray (warna abu) dan hasil penambatan ulang (warna kuning).

AutoGrid digunakan untuk menghasilkan peta grid di sekitar situs aktif enzim PPAR-Gamma. Dimensi dan jarak grid ditetapkan pada 0,3750 Angstrom. Bagian tengah kotak kisi diposisikan pada koordinat $X=37.013$, $Y=-7.257$, dan $Z=37.656$, dengan ukuran kotak kisi ditetapkan pada $X=50$, $Y=56$, dan $Z=46$. Nilai RMSD untuk parameter kisi dihitung sebesar 0,818, menunjukkan kesesuaian yang dapat diterima dengan struktur eksperimen enzim. Pengaturan yang cermat ini memastikan bahwa simulasi penambatan molekul dilakukan dalam situs pengikatan yang terdefinisi dengan baik dan relevan secara eksperimental, sehingga meningkatkan keandalan hasil selanjutnya.

Parameter penambatan molekul yang dipilih bertujuan untuk mencapai keseimbangan antara efisiensi komputasi dan akurasi dalam menangkap interaksi ligan-reseptor. Dengan serangkaian parameter tersebut, termasuk algoritme GA dan pengaturan evaluasi populasi dan energi tertentu, simulasi penambatan molekul distandarisasi untuk memfasilitasi analisis komparatif afinitas pengikatan ligan. Dimensi dan jarak *AutoGrid* ditentukan secara cermat untuk mengeksplorasi secara komprehensif situs aktif enzim PPAR-Gamma. Nilai RMSD yang dihitung sebesar 0,818 Å untuk parameter grid menunjukkan keselarasan yang erat dengan struktur kristalografi, memperkuat keandalan grid penambatan molekul untuk simulasi selanjutnya. Penyelarasan ini memastikan bahwa grid mencakup area penting enzim secara memadai, menyediakan lingkungan yang sesuai untuk prediksi pengikatan ligan.

Kebhasilan validasi secara keseluruhan bergantung pada kemampuan prosedur penambatan molekul untuk secara akurat mereproduksi konformasi pengikatan eksperimental ligan alami, seperti yang ditunjukkan oleh analisis RMSD. Nilai RMSD yang dicapai, di bawah ambang batas yang diterima secara umum yaitu 2 Å, membuktikan efektivitas protokol penambatan molekul yang dipilih [16]. Validasi ini tidak hanya memperkuat keyakinan terhadap keakuratan studi penambatan molekul untuk senyawa phlorotannin tetapi juga memberikan dasar yang kuat untuk eksplorasi selanjutnya dari interaksi pengikatannya dengan enzim *Human PPAR-Gamma*.

Afinitas ikatan

Hasil studi penambatan molekul menggunakan prosedur yang divalidasi, fokusnya beralih ke nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan ligan yang berinteraksi dengan enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I). Pada saat yang sama, ligan menjalani proses persiapan yang cermat. Ligan alami, *(2S)-2-Ethoxy-3-[4-(2-{4-[(Methylsulfonyl)oxy]Phenyl}Ethoxy)Phenyl]Propanoic Acid*, digunakan sebagai patokan selama simulasi penambatan molekul. Afinitas pengikatan dan orientasi masing-masing ligan dalam situs aktif enzim diteliti (Tabel 1). Ligan alami memiliki energi pengikatan terhitung -9,48 kkal/mol dan konstanta penghambatan 112,32 nM. Nilai-nilai ini memberikan titik acuan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa phlorotannin yang berasal dari makroalga cokelat.

Phloroglucinol (S01) menunjukkan energi pengikatan -4,65 kkal/mol, yang berarti konstanta penghambatan 392,32 µM. Meskipun lebih rendah dari ligan alami, energi pengikatan moderat ini

menunjukkan adanya potensi interaksi dengan enzim. Eckol (S02) menunjukkan energi pengikatan yang lebih baik sebesar $-7,6$ kkal/mol, sesuai dengan konstanta penghambatan $2,66$ μ M. Hal ini menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat, menempatkan Eckol sebagai ligan yang menjanjikan untuk penyelidikan lebih lanjut.

Tabel 1. Parameter afinitas pengikatan dan mode pengikatan

Kode	Ligan	Afinitas pengikatan, ΔG (kcal/mol)	Konstanta inhibisi, K_i (μ M)	Ikatan hidrogen		Interaksi hidrofobik	
				Jumlah	Residu asam amino yang terlibat	Jumlah	Residu asam amino yang terlibat
NL	Ligan alami	-9,48	112,32	2	B: Ser289, B:His449	6	B:Leu330, B:Met364, B:Cys285, B:Phe282, B:Ile341
S01	Phloroglucinol	-4,65	392,32	4	B:Glu291, B:Lys265, B:His266, and B:Gly284	2	B:Arg288, B:Lys265
S02	Eckol	-7,60	2,66	4	B:Lys265, B:Cys285, B:Leu340 and B:Met348	12	B:Phe287, B:Phe264, B:Ile341, B:Met348, B:Val339, B:Gly284, B:Ile281
S03	Fucodiphloroethol G	-3,32	369	3	B:Met348, B:Leu340, B:Arg288	6	B:Met364, B:Val339, B:Ile341, B:Leu380, B:Arg288
S04	Phlorofucofuroeckol A	-8,73	398,28	2	B:His449, B:Ser289	6	B:Met364, B:Leu330, B:Cys245, B:Phe282, B:Ile341
S05	7-phloroeckol	-8,92	291,10	4	B:Phe282, B:Arg288, B:Met 329, B:Leu340	12	B:Phe282, B:Cys285, B:Ile326, B:Arg288, B:Leu330, B:Val339, B:Ala292, B:Leu333

S06	Dieckol	-9,10	212,16	5	B:His266, B:Met348, B:Ser289, B:Gln286	16	B:Ile341, B:Val339, B:Met364, Leu330, B:Arg288, B:Cys285, B:Leu453, B:His449, B:Ile326
S07	6,6'-bieckol	-5,04	200,54	5	B:Tyr473, B:Gln286, B:Cys285, B:Leu340	10	B:Ile326, B:Leu453, B:His449, B:Cys285, B:Met364, B:Val339, B:Ile341, B:Arg288, B:Leu380
S08	Triphlorethol-A	-6,39	20,85	5	B:Leu340, B:Cys285, B:Tyr327	6	B:Val339, B:Ile341, B:Arg288, B:Cys285, B:Met364
S09	2,7-phloroglucinol- 6,6-bieckol	-2,16	25,97	7	B:Gly284, B:Met329, B:Ser289, B:Gln286, B:His323, B:Phe282	14	B:Leu341, B:Val339, B:Leu333, B:Leu330, B:Met364, B:Ile326, B:His449, B:Cys285, B:Leu453

Fucodiphloroethol G (S03) menunjukkan energi pengikatan sebesar -3,32 kkal/mol, menghasilkan konstanta inhibisi sebesar 3,69 mM. Energi pengikatan yang relatif lebih rendah menunjukkan interaksi yang lebih lemah dengan enzim. Phlorofucofuroeckol A (S04), 7-phloroieckol (S05), dan Dieckol (S06) menunjukkan energi pengikatan substansial berturut-turut sebesar -8,73, -8,92, dan -9,1 kkal/mol, yang berarti konstanta penghambatan dalam kisaran submikromolar. Temuan ini menyoroti potensinya sebagai ligan kuat untuk enzim *Human PPAR-Gamma*.

6,6'-bieckol (S07) menunjukkan energi pengikatan -5,04 kkal/mol, sesuai dengan konstanta penghambatan 200,54 μ M. Triphlorethol -A (S08) menunjukkan energi pengikatan -6,4 kkal/mol, menunjukkan interaksi sedang dengan konstanta penghambatan 20,85 μ M. Terakhir, 2,7-phloroglucinol-6,6-bieckol (S09) menunjukkan energi pengikatan yang lebih rendah yaitu -2,16 kkal/mol, menghasilkan konstanta penghambatan sebesar 25,97 mM. Hasil ini menunjukkan

variabel afinitas pengikatan antar ligan, menekankan pentingnya struktur kimianya dalam menentukan interaksi dengan enzim target.

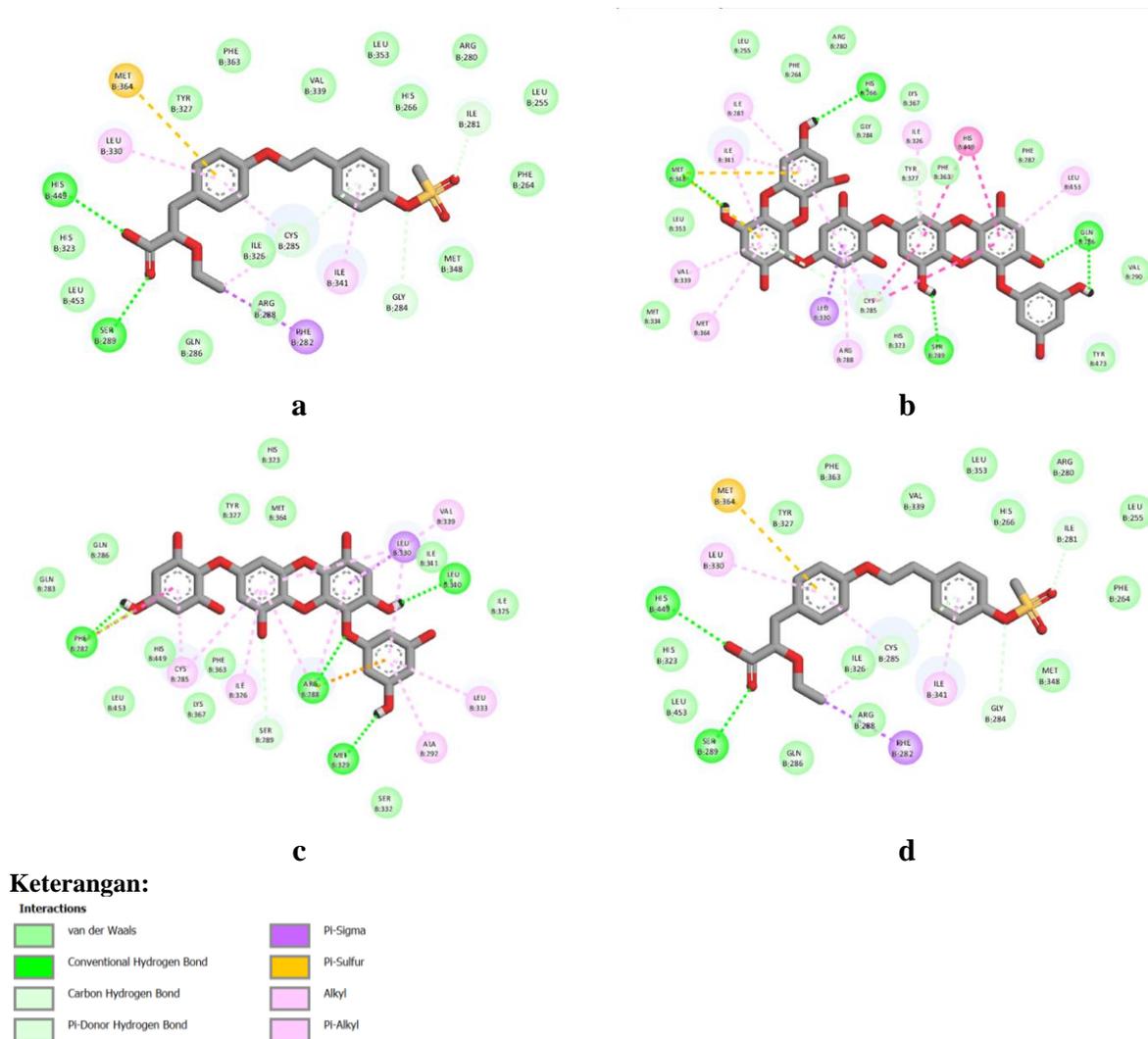
Secara umum, studi penambatan molekul menggunakan algoritma penambatan molekul, parameter, dan dimensi grid yang ditentukan memberikan gambaran tentang energi pengikatan dan konstanta penghambatan senyawa phlorotannin dari makroalga cokelat terhadap enzim *Human PPAR-Gamma*. Nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan tentunya sangat dipengaruhi oleh gugus fungsi yang terkandung dalam ligan uji [17,18]. Beragamnya rentang afinitas pengikatan yang diamati di antara ligan menggarisbawahi nuansa struktural yang mempengaruhi interaksinya dengan enzim dan membuka jalan bagi senyawa pemandu potensial dalam upaya penemuan obat yang menargetkan *Human PPAR-Gamma*.

Mode pengikatan

Evaluasi interaksi ligan dalam situs pengikatan enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I) memberikan gambaran penting mengenai dasar molekuler dari afinitas pengikatannya (Gambar 2). Ligan alami (NL) membentuk dua ikatan hidrogen (HB) dengan residu utama B:Ser 289 dan B:His449. Selain itu, membentuk enam interaksi hidrofobik (HI) dengan B:Leu 330, B:Met364, B:Cys285, B:Phe282, B:Ile341, dan B:Ile341. Profil interaksi komprehensif ini menjelaskan fitur struktural utama yang berkontribusi terhadap afinitas pengikatan yang kuat dari ligan alami.

Phloroglucinol (S01) menunjukkan jaringan interaksi yang lebih luas, membentuk empat ikatan hidrogen dengan B:Glu 291, B:Lys265, B:His266, dan B:Gly284. Ligan ini terlibat dalam dua interaksi hidrofobik dengan B:Arg 288 dan B:Lys265, menyoroti beragam interaksi yang mempengaruhi pengikatannya pada enzim. Sedangkan, Eckol (S02) menunjukkan profil interaksi yang kuat, membentuk empat ikatan hidrogen dengan B:Lys 265, B:Cys285, B:Leu340, dan B:Met348. Selain itu, terlibat dalam dua belas interaksi hidrofobik yang baik dengan residu utama, termasuk B:Phe 287, B:Phe264, B:Ile341, B:Met348, B:Val339, B:Gly284, dan B:Ile281. Interaksi ekstensif ini menggarisbawahi afinitas pengikatan Eckol yang kuat .

Fucodiphloroethol G (S03) membentuk tiga ikatan hidrogen dengan B:Met 348, B:Leu340, dan B:Arg288. Ligan ini juga berperan dalam enam interaksi hidrofobik, yang menunjukkan afinitas pengikatan moderat yang dimediasi oleh kombinasi interaksi yang baik. Disisi lain, Phlorofucofuroeckol A (S04) membentuk dua ikatan hidrogen dengan B:His 449 dan B:Ser289, ditambah dengan enam interaksi hidrofobik. Ligan ini berikatan dengan residu utama seperti B:Met 364, B:Leu330, B:Cys245, B:Phe282, B:Ile341, dan B:Ile341. 7-phloroekol (S05) membentuk empat ikatan hidrogen dengan B:Phe 282, B:Arg288, B:Met 329, dan B:Leu340. Yang menarik, ligan ini membentuk dua belas interaksi hidrofobik dengan residu utama, termasuk B:Phe 282, B:Cys285, B:Ile326, B:Arg288, B:Leu330, B:Val339, B:Ala292, dan B:Leu333.



Gambar 2. Visualisasi interaksi 3 ligan dengan energi terkuat dalam PPRGAmma. Ligan alami (a), Dieckol (b), 7-phloroeckol (c), dan Phlorofucofuroeckol A (d).

Dieckol (S06) menunjukkan profil interaksi yang cukup menarik, membentuk lima ikatan hidrogen dengan B:His 266, B:Met348, B:Ser289, B:Gln286. Selain itu, ligan ini juga terlibat dalam enam belas interaksi hidrofobik yang luas dengan residu utama, termasuk B:Ile 341, B:Val339, B:Met364, Leu330, B:Arg288, B:Cys285, B:Leu453, B:His449, dan B:Ile326. Jaringan interaksi yang rumit ini menyoroti ikatan kuat Dieckol dengan enzim. Untuk 6,6'-bieckol (S07) membentuk lima ikatan hidrogen dengan B:Tyr 473, B:Gln286, B:Cys285, dan B:Leu340. Sepuluh interaksi hidrofobik, termasuk dengan B:Ile 326, B:Leu453, B:His449, B:Cys285, dan B:Met364, sehingga berkontribusi terhadap afinitas pengikatannya yang moderat.

Temuan lainnya, Triphlorethol -A (S08) membentuk lima ikatan hidrogen dengan B:Leu 340, B:Cys285, dan B:Tyr327, dilengkapi dengan enam interaksi hidrofobik dengan B:Val339, B:Ile341, B:Arg288, B:Cys285, dan B: Bertemu364. 2,7-phloroglucinol-6,6-bieckol (S09)

menunjukkan profil interaksi yang kuat, membentuk tujuh ikatan hidrogen dengan B:Gly 284, B:Met329, B:Ser289, B:Gln286, B:His323, dan B:Phe282. Selain itu, ligan ini terlibat dalam empat belas interaksi hidrofobik, termasuk interaksi dengan B:Leu 341, B:Val339, B:Leu333, B:Leu330, B:Met364, B:Ile326, B:His449, dan B:Cys285. Interaksi yang luas ini berkontribusi pada afinitas pengikatannya yang kuat.

Secara keseluruhan, beragam interaksi yang diamati di antara ligan menggarisbawahi interaksi yang rumit antara ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dalam menentukan afinitas pengikatannya terhadap enzim *Human PPAR-Gamma* [19,20]. Interaksi spesifik menyoroti residu utama, seperti B:Ser 289 dan B:His449, yang memainkan peran penting dalam pengenalan dan stabilisasi ligan dalam situs aktif enzim [21]. Temuan ini memperdalam pemahaman kita tentang mekanisme molekuler yang mengatur interaksi ligan-enzim dan memberikan gambaran berharga untuk studi hubungan struktur-aktivitas lebih lanjut dalam pengembangan obat.

KESIMPULAN

Studi penambatan molekul turunan senyawa phlorotannin dari makroalga cokelat (*Sargassum sp.*) terhadap enzim *Human PPAR-Gamma* (PDB ID 1I7I) menggunakan AutoDock 4.2 telah dipresentasikan dan dievaluasi pada tingkat molekuler. Kandidat senyawa pemandu yang menjanjikan adalah Dieckol menunjukkan kekuatan interaksi yang kuat dengan enzim *Human PPAR-Gamma*. Implikasi dari penelitian ini adalah kajian penambatan molekul ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan obat baru atau terapi yang dapat diarahkan untuk mengatasi gangguan terkait metabolisme dan resistensi insulin.

DAFTAR RUJUKAN

1. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. (2022). What is Diabetes? Diakses pada 28 Maret 2023, dari <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Dec 16;37(Supplement_1):S81–90.
3. Riwu M, Subarnas A, Lestari K. Korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis obat metformin terhadap risiko efek samping pada penderita diabetes melitus tipe 2. *J Farm Klin Indones*. 2015;4(3):151–61.
4. Ischak NI, Aman LO, Hasan H, Kilo AL, Asnawi A. In silico screening of *Andrographis paniculata* secondary metabolites as anti-diabetes mellitus through PDE9 inhibition. *Res Pharm Sci*. 2023 Feb;18(1):100.
5. Nur S, Febrina E, Asnawi A, Syafiie S. Synthesis and Inhibitory Activity of Curculigoside A Derivatives as Potential Anti-Diabetic Agents with β -Cell Apoptosis. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1265:1-8.
6. Rusdi MS. Hipoglikemia Pada Pasien Diabetes Melitus. *J Syifa Sci Clin Res*. 2020;2(2):83–90.

7. Nursamsiar N, Mangande MM, Awaluddin A, Nur S, Asnawi A. (2020). In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2020;7(1):29-37.
8. Janani C, Kumari BR. PPAR gamma gene—a review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2015;9(1):46–50.
9. Pawestri S, Wijayanti R, Kurnianto D. Kajian Pustaka: Potensi Kandungan Polifenol pada *Sargassum sp.* sebagai Alternatif Penanganan Diabetes Mellitus Tipe 2 Literature Review: Polyphenols of *Sargassum sp.* Potential as Alternative Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Ilmu Pangan Dan Has Pertan*. 2021;5(2):118–39.
10. Li Y, Ks N, Byran G, Krishnamurthy PT. Identification of Selective PPAR- γ Modulators by Combining Pharmacophore Modeling, Molecular Docking, and Adipogenesis Assay. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(2):1014–41.
11. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D1102–9.
12. Cronet P, Petersen JF, Folmer R, Blomberg N, Sjöblom K, Karlsson U, et al. Structure of the PPAR α and- γ ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure*. 2001;9(8):699-706.
13. Jejurikar BL, Rohane SH. Drug designing in discovery studio. 2021;
14. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput Chem*. 2009;30(16):2785–91.
15. Asnawi A, Nedja M, Febrina E, Purwaniati P. Prediction of a Stable Complex of Compounds in the Ethanol Extract of Celery Leaves (*Apium graveolens L.*) Function as a VKORC1 Antagonist: <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i2.10>. *Trop J Nat Prod Res TJNPR*. 2023;7(2):2362–70.
16. Yusuf D, Davis AM, Kleywegt GJ, Schmitt S. An alternative method for the evaluation of docking performance: RSR vs RMSD. *J Chem Inf Model*. 2008;48(7):1411–22.
17. Meiyanto E. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesteron: studi interaksinya sebagai selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Pharmacon J Farm Indones UMS*. 2012;13(2):55–60.
18. Asnawi A, Febrina E, Aligita W, Kurnia D, Aman LO, Yuliantini A. Screening of ashitaba (*angelica keiskei K.*) compounds as potential mycobacterium tuberculosis kasa inhibitors. *Int J Appl Pharm*. 2022;14:80–5.
19. Cahyaningrum K, Husni A, Budhiyanti SA. Aktivitas antioksidan ekstrak rumput laut cokelat (*Sargassum polycystum*). *Agritech*. 2016;36(2):137–44.

20. Shintia M. Kajian senyawa derivat florotanin ecklonia cava sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 berdasarkan pendekatan molecular docking. S1 thesis, Universitas Pendidikan Indonesia. Diakses pada 28 Maret 2023, dari <http://repository.upi.edu/51842/>.
21. Variya BC, Modi SJ, Savjani JK, Patel SS. In silico molecular docking and pharmacokinetic prediction of gallic acid derivatives as PPAR- γ agonists. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(1);102–7.