

STUDI *IN SILICO* INTERAKSI KOBALT DAN MERKURI TERHADAP PROTEIN PADA KEJADIAN DIABETES MELITUS

Viren Lolita Aranda¹, Eko Suhartono², Fujianti², Mashuri³, Bambang Setiawan²

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Divisi Radiologi Intervensi, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email Korespondensi: 1910911320020@mhs.ulm.ac.id

Abstract: *The coal mining industry in South Kalimantan can cause heavy metal waste pollution in the aquatic environment if not managed wisely. Cobalt and mercury are heavy metals that can cause disruption of glucose homeostasis which can lead to diabetes mellitus. The toxicity of cobalt and mercury occurs as a result of interactions with proteins associated with diabetes mellitus, namely insulin receptors, PPAR γ , protein kinase b and c-reactive protein. This study aims to determine the interaction of heavy metals cobalt and mercury on insulin receptors, PPAR γ , protein kinase b and c-reactive protein with PDB ID: 2HR7, 1PRG, 3E87, 1GNH taken from the Protein Data Bank and using the molecular docking website MIB2: Metal Ion-Binding site prediction and modeling server. Docking results were visualized using the Chimera ver 1.16 application. Based on the docking results, it was found that the interaction between cobalt and mercury with insulin receptors, PPAR γ , protein kinase b and c-reactive protein. Cobalt has the highest potential to bind to insulin receptors. While mercury has the highest potential to bind to protein kinase b. Mercury binds more strongly to insulin receptors, PPAR γ , protein kinase b and c-reactive protein than cobalt. This interaction causes changes in protein conformation that have the potential to inactivate protein function.*

Keywords: *cobalt, mercury, diabetes mellitus*

Abstrak: *Industri pertambangan batu bara di Kalimantan Selatan dapat menyebabkan pencemaran limbah logam berat di lingkungan perairan jika tidak dikelola dengan bijak. Kobalt dan merkuri merupakan logam berat yang dapat menyebabkan gangguan homeostasis glukosa yang berujung pada diabetes melitus. Toksisitas kobalt dan merkuri terjadi akibat interaksi dengan protein yang berkaitan dengan terjadinya diabetes melitus yaitu reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi logam berat kobalt dan merkuri terhadap reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein dengan PDB ID: 2HR7, 1PRG, 3E87, 1GNH yang diambil dari Protein Data Bank serta menggunakan website molecular docking MIB2: Metal Ion-Binding site prediction and modeling server. Hasil docking divisualisasikan menggunakan aplikasi Chimera ver 1.16. Berdasarkan hasil docking didapatkan interaksi antara kobalt dan merkuri dengan reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein. Kobalt berpotensi paling tinggi berikatan dengan reseptor insulin. Sedangkan merkuri berpotensi paling tinggi berikatan dengan protein kinase b. Merkuri berikatan lebih kuat terhadap reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein dibandingkan dengan kobalt. Interaksi ini menyebabkan perubahan konformasi protein yang berpotensi menginaktivasi fungsi protein.*

Kata-kata kunci: kobalt, merkuri, diabetes melitus.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai oleh hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein.^{1,2} Diabetes melitus dimanifestasikan oleh sekresi insulin abnormal, defisiensi insulin, dan insensitivitas insulin. Hal ini ditandai oleh hiperglikemia yang berhubungan dengan perubahan sekresi insulin sehingga menyebabkan morbiditas, disfungsi dan kegagalan fungsi normal organ vital, terutama mata, hati, ginjal, saraf, jantung.³⁻⁵

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2019 memperkirakan jumlah penderita diabetes di dunia sedikitnya terdapat 463 juta jiwa atau setara dengan 9,3% dari total penduduk yang berusia 20-79 tahun. Sementara itu, Indonesia menempati peringkat ke-3 di wilayah Asia Tenggara dengan prevalensi sebesar 11,3%.⁶

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh faktor genetik, pola makan, gaya hidup, serta faktor lingkungan, seperti paparan logam berat.² Paparan logam berat menyebabkan peningkatan resistensi insulin.⁷⁻⁹ Studi Su dkk,⁹ menyebutkan kelebihan logam berat dapat mengubah sensitivitas insulin hepatosit dengan mengganggu reseptor insulin dan sinyal insulin intraseluler. Hal ini meningkatkan kecenderungan terjadinya resistensi insulin, yang berakibat pada terjadinya diabetes melitus.

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa mekanisme toksisitas logam berat seperti Co dan Hg terjadi akibat interaksi dengan protein.¹⁰ Ikatan Co dan Hg tersebut menghambat aktivitas enzim sehingga pembentukan ATP terganggu.¹¹ Beberapa protein yang berkaitan dengan terjadinya diabetes melitus yaitu reseptor insulin, PPAR γ , *protein kinase b* dan *c-reactive protein*.¹² Reseptor insulin memainkan peran kunci dalam homeostasis glukosa dan regulasi lipid, protein, dan metabolisme karbohidrat. Pensinyalan reseptor insulin yang menyimpang dan disfungsi reseptor

insulin berimplikasi pada diabetes melitus tipe 2.^{13,14} Sementara itu, PPAR γ mengatur fungsi homeostatik, seperti metabolisme glukosa dan lipid dengan penyerapan, pemanfaatan, oksidasi dan penyimpanan asam lemak.^{15,16} Gangguan pada jalur ini dapat mengakibatkan resistensi insulin dan perkembangan diabetes melitus.^{15,17,18} Penurunan kemampuan untuk mengaktifkan *protein kinase b* dapat mengganggu metabolisme insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin.^{19,20} Penelitian in vivo Tanigaki dkk²¹ menyatakan bahwa peningkatan CRP berkaitan dengan peningkatan risiko resistensi insulin dengan menghambat pengiriman glukosa pada otot rangka. Namun, mekanisme terjadinya diabetes melitus terutama akibat interaksi protein-protein tersebut dengan logam berat belum banyak diteliti lebih dalam.

Kalimantan Selatan merupakan daerah yang kaya sumber daya alam khususnya tambang. Pertambangan batu bara menjadi *leading sector* dalam menopang perekonomian dan penambahan lapangan kerja. Namun, di samping itu industrialisasi memiliki dampak negatif terhadap pencemaran logam berat di lingkungan perairan yang pada ujungnya berdampak pada masalah kesehatan.^{22,23} Logam berat merupakan polutan yang beracun, tidak dapat terdegradasi dan berdampak serius terhadap lingkungan perairan.²⁴⁻²⁶ Buangan industri yang mengandung logam berat seperti Co dan Hg pada konsentrasi tertentu akan menjadi sumber toksin bagi manusia dan lingkungan.¹¹

Kobalt dan merkuri merupakan logam yang dapat berperan dalam kejadian diabetes melitus. Penelitian in vitro Salloum dkk²⁷ menyebutkan bahwa kobalt dapat menyebabkan disfungsi mitokondria sehingga berpotensi terjadinya resistensi insulin dan risiko diabetes melitus tipe 2. Selain kobalt, merkuri juga dapat menyebabkan risiko diabetes melitus dengan merusak sel β pankreas.²⁸ Mekanisme peran kobalt dan merkuri pada

kejadian diabetes melitus masih belum diketahui secara pasti.

Ketika konsentrasi logam dalam tubuh melebihi ambang batasnya maka akan menimbulkan toksisitas serta mengganggu proses metabolisme.²⁹ Masuknya logam berat dalam tubuh manusia dapat terjadi melalui udara, air, dan makanan yang terkontaminasi.^{29,30} Logam berat memasuki tubuh melalui berbagai rute seperti sistem pencernaan, inhalasi atau diserap melalui kulit.³⁰ Sebagian besar logam berat didistribusikan dalam tubuh melalui darah ke jaringan. Logam berat dibawa oleh sel darah merah dan terakumulasi di hati, ginjal dan pankreas.^{30,31} Logam berat akan berikatan dengan protein enzim maupun reseptor sehingga berpotensi membawa perubahan konformasi pada enzim dan membuatnya tidak aktif. Hal ini akan memberikan efek kerusakan pada jalur metabolisme karbohidrat. Gangguan homeostasis glukosa hepar memainkan peran penting dalam patogenesis diabetes melitus. Gangguan fungsi hati, ginjal dan pankreas juga berkontribusi besar meningkatkan kadar glukosa darah.³¹

Berdasarkan alasan tersebut, peneliti ingin mengetahui interaksi logam berat Hg^{2+} dan Co^{2+} terhadap protein yang berperan dalam kejadian diabetes melitus, yakni reseptor insulin, $PPAR\gamma$, *protein kinase b* dan *c-reactive protein* penyebab diabetes melitus dengan menggunakan metode *in silico*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksploratif dengan metode *in silico*. Penelitian ini menggunakan cara analisis *molecular docking* dari protein hasil *x-ray diffraction* yang terdapat pada web *Protein Data Bank (PDB) ID*. Interaksi logam berat kobalt dan merkuri dengan reseptor insulin, $PPAR\gamma$, *protein kinase b* dan *c-reactive protein* akan dianalisa menggunakan *MIB2: Metal Ion-Binding site prediction and modeling server* (bioinfo.cmu.edu.tw/MIB2/). Interaksi antara kobalt dan merkuri dengan asam

amino protein yang ditargetkan akan divisualisasikan menggunakan aplikasi UCSF Chimera ver. 1.16.

Pelaksanaan penelitian ini, digunakan data struktur tiga dimensi hasil kristalografi reseptor insulin, $PPAR\gamma$, *protein kinase b* dan *c-reactive protein* yang diperoleh melalui *Protein Data Bank (PDB)* dengan PDB ID: 2HR7 untuk reseptor insulin, 1PRG untuk $PPAR\gamma$, 3E87 untuk *protein kinase b* dan 1GNH untuk *c-reactive protein*. Logam berat kobalt dan merkuri diperoleh melalui *website MIB2: Metal Ion-Binding site prediction and modeling server* (bioinfo.cmu.edu.tw/MIB2/)

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras laptop ASUS VivoBook Flip TP410, Intel-Core i5-7200U 3.1 Ghz, 8.0 RAM yang dilengkapi dengan sistem Microsoft Windows 10. Perangkat lunak berupa *software Protein Data Bank (PDB) ID* (<https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), Aplikasi *Metal Ion-Binding site prediction and modeling server* (bioinfo.cmu.edu.tw/MIB2/), UCSF Chimera version 1.16. (*Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatic, University of California San Fransisco*)

Variabel yang dipakai dalam penelitian ini yaitu logam berat kobalt, merkuri, jenis residu asam amino, nilai jarak ikatan dan jenis interaksi antara logam berat kobalt dan merkuri dengan reseptor insulin, $PPAR\gamma$, *protein kinase b* dan *c-reactive protein*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini menggunakan protein reseptor insulin (PDB ID: 2HR7), $PPAR\gamma$ (PDB ID: 1PRG), *protein kinase b* (PDB ID: 3E87) dan *c-reactive protein* (PDB ID: 1GNH) yang diperoleh dari *Protein Data Bank (PDB)*. Protein tersebut dipreparasi dengan menggunakan aplikasi UCSF Chimera ver 1.16. Preparasi protein dilakukan dengan menghapus asam amino *non-standard*, molekul air dan rantai yang tidak diperlukan. Penelitian ini hanya

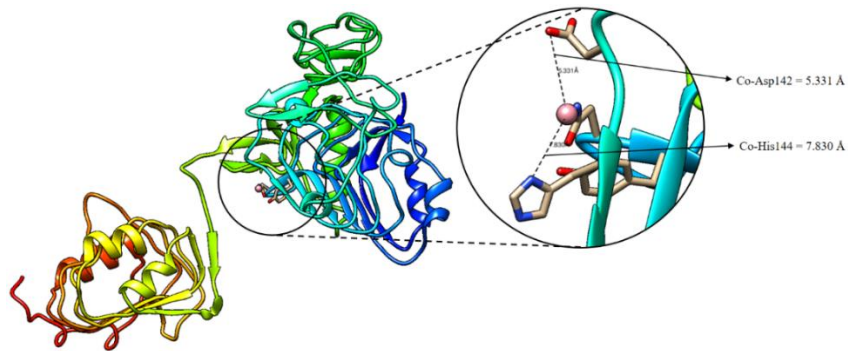
menggunakan rantai A di setiap protein. Penelitian ini menggunakan website *MIB2: Metal Ion-Binding site prediction and modeling server* sebagai website untuk melakukan proses *molecular docking*.

Proses *molecular docking* dapat menentukan *binding potential*. *Binding potential score* merupakan nilai yang menjelaskan kebolehjadian pengikatan logam berat oleh residu asam amino. Semakin tinggi *binding potential score* yang terdapat pada interaksi antara protein dan logam berat, maka semakin besar potensi logam mengikat sisi aktif protein.^{32,33} Visualisasi Chimera ver. 1.16 dapat menentukan jarak ikatan antara

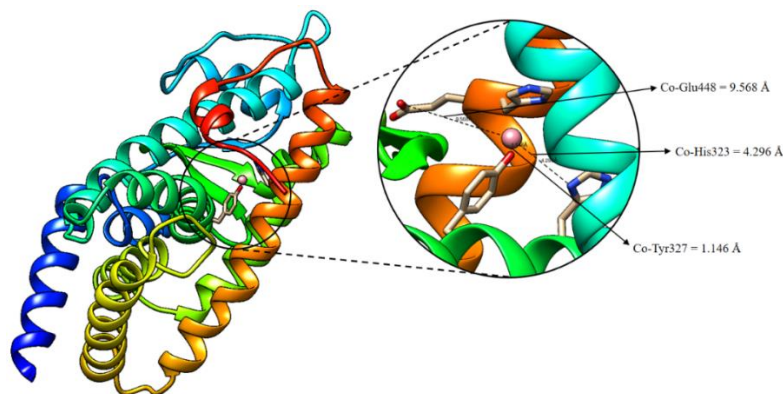
protein dan logam berat. Semakin banyak residu yang mengikat, maka interaksi logam dengan residu protein semakin kuat. Jarak ikatan berhubungan dengan energi ikatan. Semakin dekat jarak ikatan antara residu asam amino protein dengan logam berat maka interaksi akan semakin kuat. Jarak ikatan yang berjarak kurang dari 3 Å menunjukkan jenis interaksi kovalen koordinasi sedangkan jarak ikatan yang berjarak lebih dari 3 Å menunjukkan jenis interaksi hidrofob.³³ Interaksi logam berat terhadap reseptor insulin, PPAR γ , *protein kinase b* dan c-reactive protein dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Interaksi antara Logam Berat Kobalt dengan Protein Diabetes Melitus

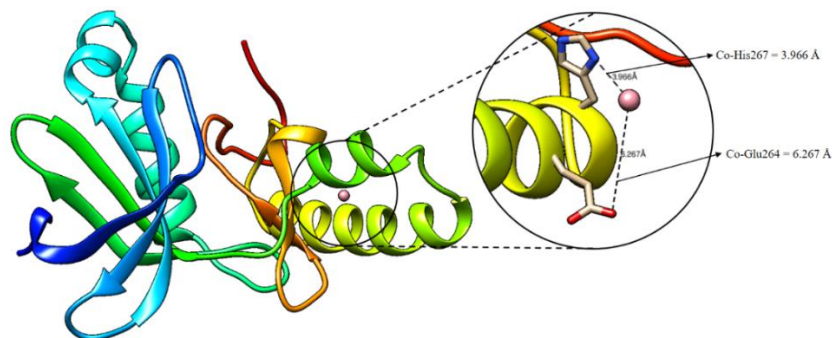
Protein	Residu Interaksi	Jarak Ikatan	Jenis Interaksi	<i>Binding Potential</i>
Reseptor insulin	ASN 90	2.470 Å	Kovalen koordinasi	-0.284
	TYR 91	3.421 Å	Hidrofob	-0.284
	SER 116	4.840 Å	Hidrofob	-0.284
	ASP 142	5.331 Å	Hidrofob	6.655
	HIS 144	7.830 Å	Hidrofob	6.655
PPAR γ	TYR 327	1.146 Å	Kovalen koordinasi	5.475
	HIS 449	3.392 Å	Hidrofob	-0.267
	LYS 367	3.836 Å	Hidrofob	-0.267
	HIS 323	4.296 Å	Hidrofob	5.475
	TYR 473	4.342 Å	Hidrofob	-0.267
	GLU 448	9.568 Å	Hidrofob	5.475
<i>Protein kinase B</i>	GLU 264	6.267 Å	Hidrofob	6.363
	HIS 267	3.966 Å	Hidrofob	6.363
<i>C-reactive protein</i>	ARG 47	1.218 Å	Kovalen koordinasi	-0.211
	GLU 14	4.581 Å	Hidrofob	6.043
	SER 151	4.631 Å	Hidrofob	-0.211
	GLU 147	7.842 Å	Hidrofob	6.043
	ASP 16	10.351 Å	Hidrofob	6.043



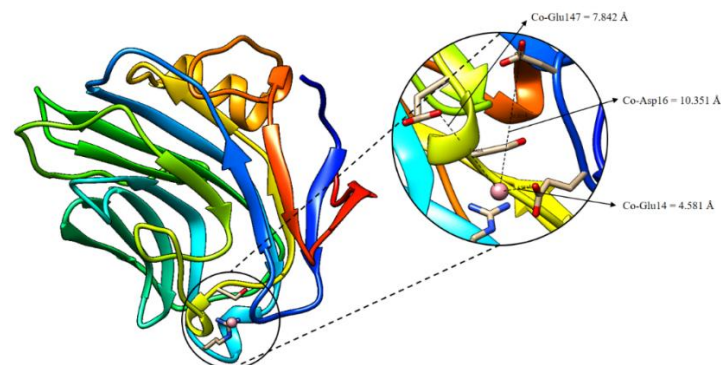
Gambar 1. Visualisasi Interaksi Reseptor Insulin dengan Kobalt



Gambar 2. Visualisasi Interaksi PPAR γ dengan Kobalt



Gambar 3. Visualisasi Interaksi *Protein Kinase B* dengan Kobalt



Gambar 4. Visualisasi Interaksi *C-Reactive Protein* dengan Kobalt

Pada reseptor insulin terdapat tiga kelompok utama situs autofosforilasi untuk memainkan peran fungsional dalam aksi

insulin, termasuk Tyr-972 di domain juxtamembran yaitu situs pengikatan penting dalam interaksi antara reseptor dan

substrat intraselulernya; Tyr-1158, Tyr-1160, dan Tyr-1162 di domain katalitik yang penting untuk aktivitas reseptor kinase; Tyr-1328 dan Tyr-1334 di domain terminal karboksil untuk memediasi aktivitas mitogenik reseptor.³³

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa kobalt berikatan pada residu asam amino Asp-142 dan His-144 pada reseptor insulin dengan jenis ikatan hidrofob. Residu asam amino Asp-142 dan His-144 merupakan residu yang berikatan di sisi alosterik yaitu residu di luar dari proses autofosforilasi reseptor insulin. Logam kobalt berpotensi paling tinggi berikatan dengan reseptor insulin bila dibandingkan dengan protein lainnya. Hal ini ditentukan dari *binding potential score* reseptor insulin yang lebih tinggi dibandingkan protein lain yaitu 6.655.

Struktur keseluruhan domain pengikatan ligan PPAR γ identik di antara ketiga kompleks reseptor terikat Tiazolidindion (TZD) meliputi rosiglitazone, pioglitazone, dan lobeglitazone yang menunjukkan mode pengaktifan PPAR γ . TZD membentuk ikatan hidrogen dengan Tyr-473 dari H12, menstabilkan PPAR γ dalam konformasi aktif, yang berkorelasi agonis dengan obat. Aktivasi reseptor PPAR γ oleh TZD meningkatkan sensitivitas insulin.³⁴

Logam kobalt berikatan pada residu asam amino His-323, Tyr-327 dengan jenis ikatan kovalen serta His-323 dan Glu-448 dengan jenis ikatan hidrofob pada PPAR γ . Residu asam amino His-323, Tyr-327 dan Glu-448 merupakan residu yang berikatan di sisi alosterik yaitu residu di luar dari mode pengaktifan PPAR γ .

Protein kinase b memiliki struktur dasar yang sama terdiri dari empat domain berbeda: terminal-N domain regulasi *pleckstin homology* (PH), wilayah

penghubung tidak terstruktur yang menghubungkan domain PH ke domain kinase spesifik serin/treonin; dan domain terminal-C akhir sebagai motif hidrofobik, yang bertanggung jawab untuk modulasi aktivitas AKT1. Protein kinase b diaktifkan oleh fosforilasi pada situs pengatur utama Thr-308 dan Ser-473. Fosforilasi dari residu Thr-308 dalam loop aktivasi AKT1 diperlukan untuk mencapai hasil maksimal untuk pensinyalan AKT1 dalam sel. Fosforilasi residu Ser-473 di motif hidrofobik terminal-C dari AKT1 menyebabkan peningkatan aktivitas katalitik AKT1 dengan substrat tertentu.³⁵

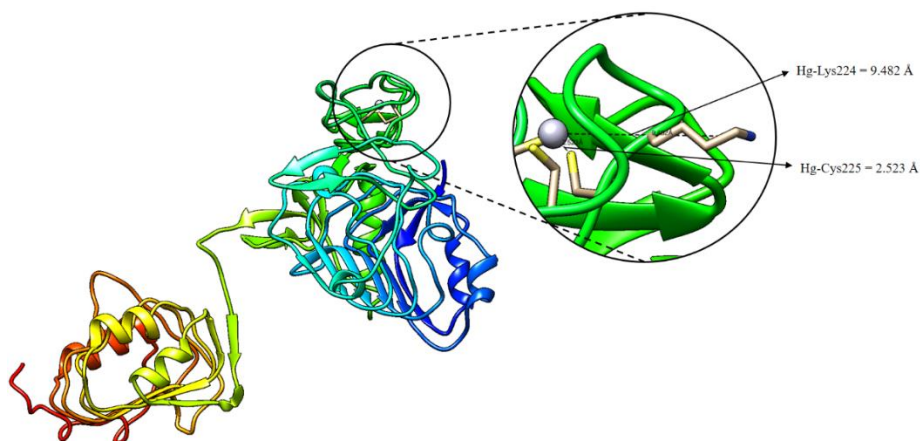
Logam kobalt berikatan pada residu asam amino Glu-264 dan His-267 pada *protein kinase b* dengan jenis ikatan hidrofob. Residu asam amino Glu-264 dan His-267 merupakan residu yang berikatan di sisi alosterik yaitu yang tidak berkaitan dengan proses fosforilasi *protein kinase b*.

CRP berikatan dengan fosfokolin dengan cara bergantung pada Ca²⁺. Terdapat situs pengikatan fosfokolin. Setiap subunit mengikat dua ion Ca²⁺. Glu-81 dalam situs pengikatan fosfokolin berinteraksi dengan atom nitrogen kolin, Phe-66 berinteraksi dengan tiga kelompok metil kolin, dan Thr-76 sangat penting untuk membuat saku berukuran tepat untuk menampung fosfokolin. Setelah CRP terikat ke fosfokolin yang mengandung ligan, maka akan mengaktifkan jalur komplemen klasik.³⁶

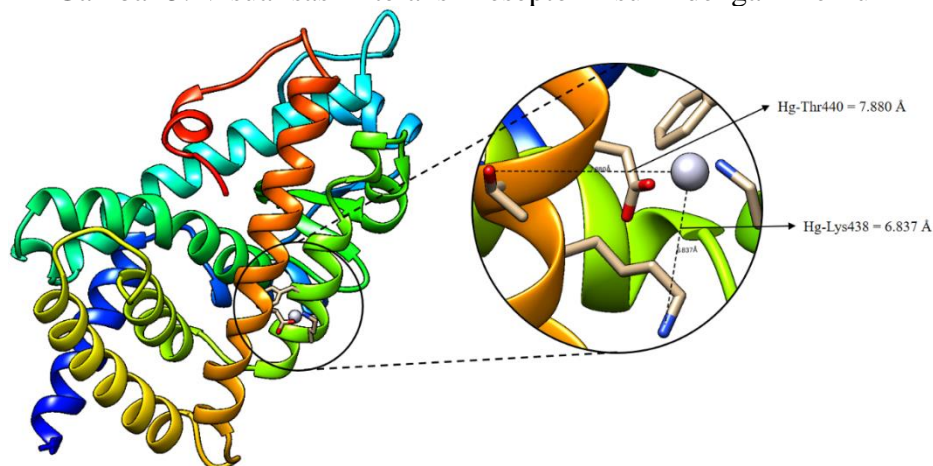
Logam kobalt berikatan pada residu asam amino Glu-14, Glu-147 dan Asp-16 pada CRP dengan jenis ikatan hidrofob. Residu asam amino Glu-14, Glu-147 dan Asp-16 merupakan residu yang berikatan di sisi alosterik yaitu residu yang tidak berkaitan dengan proses pengikatan fosfokolin.

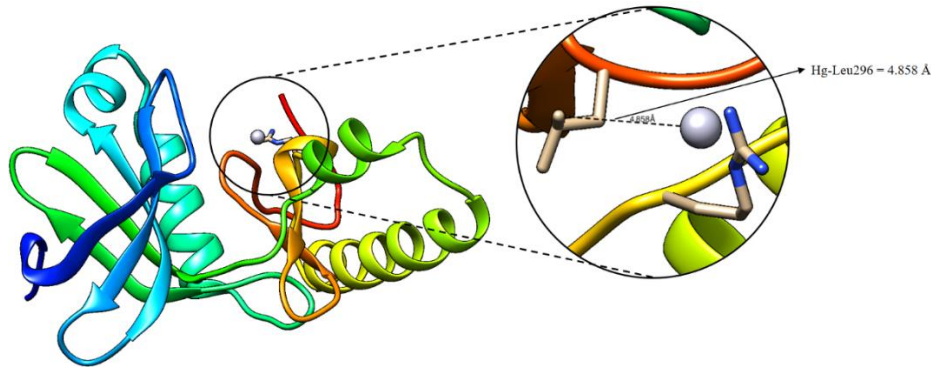
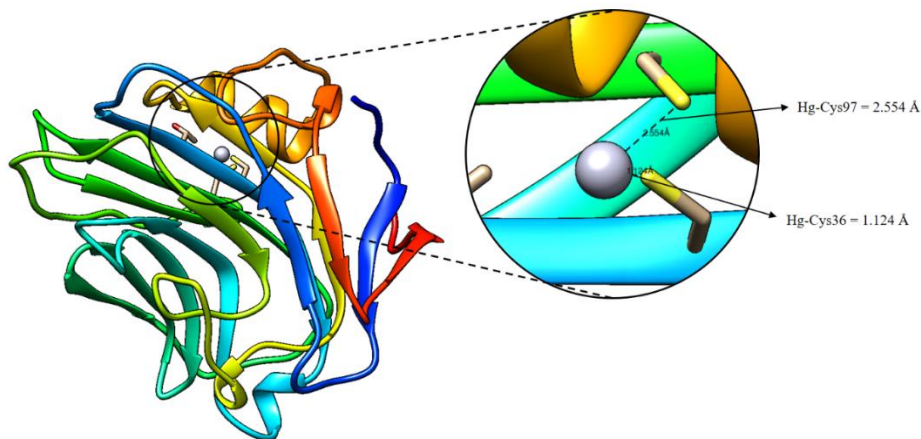
Tabel 2. Interaksi antara Logam Berat Merkuri dengan Protein Diabetes Melitus

Protein	Residu	Jarak Ikatan	Jenis Interaksi	<i>Binding Potential</i>
Reseptor insulin	CYS 212	1.003 Å	Kovalen koordinasi	3.805
	CYS 225	2.523 Å	Kovalen koordinasi	4.119
	CYS 216	4.378 Å	Hidrofob	2.366
	CYS 208	4.483 Å	Hidrofob	3.083
	LYS 224	9.482 Å	Hidrofob	4.119
PPAR γ	LYS 373	1.203 Å	Kovalen koordinasi	-0.199
	ASP 441	2.144 Å	Kovalen koordinasi	-0.199
	PHE 370	3.455 Å	Hidrofob	-0.199
	LYS 438	6.837 Å	Hidrofob	6.303
	THR 440	7.880 Å	Hidrofob	6.303
<i>Protein kinase B</i>	ARG 274	1.158 Å	Kovalen koordinasi	4.116
	HIS 196	4.521 Å	Hidrofob	1.668
	LEU 296	4.858 Å	Hidrofob	7.351
	CYS 311	-	Tidak terdeteksi	7.351
<i>C-reactive protein</i>	CYS 36	1.124 Å	Kovalen koordinasi	7.087
	CYS 97	2.554 Å	Kovalen koordinasi	7.087
	THR 34	2.953 Å	Kovalen koordinasi	1.467
	LEU 166	4.002 Å	Hidrofob	2.109



Gambar 5. Visualisasi Interaksi Reseptor Insulin dengan Merkuri

Gambar 6. Visualisasi Interaksi PPAR γ dengan Merkuri

Gambar 7. Visualisasi Interaksi *Protein Kinase B* dengan MerkuriGambar 8. Visualisasi Interaksi *C-Reactive Protein* dengan Merkuri

Pada interaksi antara logam merkuri dengan reseptor insulin menunjukkan logam merkuri berikatan pada asam amino Lys-224 dengan jenis ikatan hidrofob dan Cys-225 dengan jenis ikatan kovalen. Residu asam amino Lys-224 dan Cys-225 berikatan di sisi alosterik yaitu residu di luar dari proses autofosforilasi reseptor insulin. Pada PPAR γ menunjukkan logam merkuri berikatan pada asam amino Lys-438 dan Thr-440 dengan jenis ikatan hidrofobik. Residu asam amino Lys-438 dan Thr-440 berikatan di sisi alosterik yaitu residu di luar dari mode pengaktifan PPAR γ . Pada protein kinase b menunjukkan logam merkuri berikatan pada asam amino Leu-296 dengan jenis ikatan hidrofob. Residu asam amino Leu-296 berikatan di sisi alosterik yaitu yang tidak berkaitan dengan proses fosforilasi *protein kinase b*. Logam merkuri berpotensi paling tinggi berikatan dengan *protein kinase b* bila dibandingkan dengan protein

lainnya. Hal ini ditentukan dari *binding potential score protein kinase b* yang lebih tinggi dibandingkan protein lain yaitu 7.351. Pada *c-reactive protein* menunjukkan logam merkuri berikatan pada asam amino Cys-36 dan Cys-97 dengan jenis ikatan kovalen. Residu asam amino Cys-36 dan Cys-97 berikatan di sisi alosterik yaitu residu yang tidak berkaitan dengan proses pengikatan fosfokolin.

Berdasarkan hasil analisis tersebut, secara umum logam berat merkuri berinteraksi dengan residu asam amino sistein. Afinitas pengikatan merkuri terhadap sistein lebih tinggi dibandingkan pada kobalt yang menunjukkan peran reaktivitas tiol yang lebih tinggi dalam toksisitas merkuri. Logam berat menghambat kerja protein dengan afinitasnya yang tinggi terhadap pasangan elektron bebas dalam gugus sistein-SH. Logam berat bereaksi dengan gugus sulfhidril residu sistein dan menggantikan

atom hidrogen kemudian membuat ikatan kovalen dengan sulfur yang menginduksi perubahan konfigurasi sisi aktif enzim dan membuat aktivitas enzim terhenti.^{10,31} Selain itu, sistein dianggap sebagai target utama merkuri dan menghubungkan sensitivitasnya dengan gugus tiol dan merusakkan sel.³⁷

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbandingan hasil interaksi antara merkuri dan kobalt. Terdapat perbedaan jenis residu asam amino, nilai jarak ikatan, jenis interaksi dan *binding potential* antara merkuri dan kobalt. Secara keseluruhan, Ikatan kovalen koordinasi yang terbentuk pada residu asam amino reseptor insulin, PPAR γ , *protein kinase b* dan *c-reactive protein* dengan merkuri lebih banyak dibandingkan kobalt. Sedangkan pada interaksi kobalt secara umum jenis interaksinya hidrofobik. Interaksi hidrofobik adalah interaksi yang menghindari lingkungan cair dan cenderung mengelompok di bagian dalam struktur protein globular untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya.³⁸ Selain itu, *binding potential* protein terhadap merkuri lebih tinggi dibandingkan kobalt. Hal ini menunjukkan merkuri lebih reaktif dibandingkan kobalt.

Logam berat kobalt dan merkuri yang berinteraksi dengan suatu struktur protein akan menyebabkan perubahan struktur molekul. Perubahan konformasi pada protein berpotensi menginaktivasi protein sehingga fungsi dari protein terhambat.^{11,39} Logam berat kobalt dan merkuri dapat mengganggu fungsi reseptor insulin sehingga menurunkan pemindahan glukosa darah ke dalam sel dan menyebabkan kondisi hiperglikemia.⁴¹ Pada PPAR γ logam berat kobalt dan merkuri dapat mengganggu jalur pensinyalan insulin sehingga sensitivitas insulin menurun dan menyebabkan resistensi insulin.¹⁵ *Protein kinase b* jika teraktivasi memiliki fungsi mentranslokasi GLUT-4 menuju ke membrane plasma sel. Aktivasi GLUT-4 ini

akan menyebabkan peningkatan transportasi glukosa ke intraseluler. Interaksi logam berat kobalt dan merkuri terhadap *protein kinase b* menyebabkan penurunan fungsi *protein kinase b*. Minimnya ekspresi GLUT-4 akan menurunkan ambilan glukosa. Penurunan influks glukosa ke dalam sel akan menyebabkan kondisi hipergli-kemia.⁴¹ Pada *c-reactive protein* logam berat kobalt dan merkuri berpotensi menyebabkan kondisi resistensi insulin. Gangguan fungsi pada setiap protein mencetuskan kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia yang berkelanjutan akan menyebabkan diabetes melitus. Hasil dari penelitian ini memperkuat pernyataan penelitian sebelumnya, bahwa logam berat dapat menginaktivasi protein dengan mengeksplorasi letak, jenis interaksi serta memvisualiasikan pengham-batan aktivitas protein oleh logam.^{42,43} Adapun keterbatasan dari penelitian ini yaitu hanya menggunakan satu *website molecular docking* dan satu aplikasi visualisasi hasil *molecular docking*. Serta variabel bebas yang digunakan terbatas sehingga hasil *docking* belum terlalu dalam.

PENUTUP

Interaksi antara logam kobalt dan merkuri dengan reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein terjadi ikatan hidrofobik dan kovalen koordinasi pada sisi alosterik yaitu residu di luar dari proses fosforilasi protein yang berpotensi mengubah konformasi pada protein dan menyebabkan inaktivasi protein sehingga fungsi dari protein terhambat. Logam merkuri lebih berpotensi berikatan dengan reseptor insulin, PPAR γ , protein kinase b dan c-reactive protein dibandingkan dengan logam kobalt ditentukan dari ikatan kovalen koordinasi yang terbentuk lebih banyak dan binding potential score protein terhadap merkuri lebih tinggi dibandingkan kobalt. Hal ini menunjukkan merkuri lebih reaktif dibandingkan kobalt. Afinitas pengikatan merkuri terhadap sistein lebih tinggi

dibandingkan kobalt yang menginduksi perubahan konfigurasi sisi aktif dan membuat aktivitas protein terhenti, yang menunjukkan peran reaktivitas tiol lebih tinggi dalam toksisitas merkuri.

Saran yang ingin peneliti sampaikan yaitu diharapkan dapat melakukan penelitian dengan berbagai jenis *website molecular docking* dan aplikasi visualisasi hasil *molecular docking* sehingga meningkatkan validitas hasil *docking* yang diteliti. Selain itu dapat dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* terkait paparan logam berat kobalt dan merkuri terhadap protein yang berkaitan dengan diabetes melitus agar dapat mengetahui seberapa besar efek paparan kobalt dan merkuri terhadap fungsi protein.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schwinghammer TL. Endocrinologic disorders. In: Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV, editors. *Pharmacotherapy handbook*. 9th ed. New York: McGraw-Hills; 2015. p. 161
2. Iskandar, Budianto WY, Suhartono E. Effect of cadmium exposure on increasing risk of diabetes melitus through the measurement of blood glucose level and liver glucokinase activity in rats. *Berkala Kedokteran*. 2017;13(2):137-45.
3. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules*. 2022;27(3):1-20.
4. Morais S, Costa FG, Pereira ML. Heavy metals and human health. In: Oosthuizen J, editors. *Environmental health emerging issues and practice*. London: IntechOpen; 2012. p. 228
5. Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. Liver and cadmium toxicity. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;S5 suppl 001;1-7.
6. Kementerian Kesehatan RI. Tetap produktif, cegah dan atasi diabetes melitus. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2020. p. 1-6.
7. Tinkov AA, Filippini T, Ajsuvakova OP, Aaseth J, Gluhcheva YG, Ivanova JM, et al. The role of cadmium in obesity and diabetes. *Sci. Total Environ*. 2017;601:741–55.
8. Little BB, Reilly R, Walsh B, Vu GT. Cadmium is associated with type 2 diabetes in a superfund site lead smelter community in Dallas, Texas. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:1-13.
9. Su TY, Jeng HA, Hsu YT, Lai CH, Pan CH. Impact of heavy metals in ambient air on insulin resistance of shipyard welders in Northern Taiwan. *Sustainability*. 2021;13:1-14.
10. Ramirez-Bajo MJ, Atauri P, Ortega F, Westerhoff HV, Gelpi JL, Centelles JJ, Cascante M. Effects of cadmium and mercury on the upper part of skeletal muscle glycolysis in mice. *Plos One*. 2014;9(1):1-7.
11. Suhartono E, Komari N, Siahaan SCPT. Interaksi merkuri dan kadmium terhadap enzim kunci pada glikolisis in siliko. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2021;10(2):253-60.
12. Damian-Medina K, Salinas-Moreno Y, Milenkovic D, Figueroa-Yanez L, Marino-Marmolejo E, Higuera-Ciapara I, et al. *In silico* analysis of antidiabetic potential of phenolic compounds from blue corn (*Zea mays L.*) and black bean (*Phaseolus vulgaris L.*). *Heliyon*. 2020;6:1-13.
13. Behar A, Dennouni-Medjati N, Harek Y, Dali-Sahi M, Belhadj M, Meziane FZ. Selenium overexposure induces insulin resistance: *In silico* study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1651-7
14. Croll TI, Smith BJ, Margetts MB, Whittaker J, Weiss MA, Ward CW, et al. Higher resolution structure of the human insulin receptor ectodomain: multi-modal inclusion of the insert

- domain. HHS Public Access. 2016;24(3):469–76.
15. Kvandovai M, Majzunova M, Dovinova I. The role of ppar γ in cardiovascular diseases. *Physiological Research*. 2016;65:343-63.
 16. Tain YL, Hsu CN, Chan JYH. PPARs link early life nutritional insults to later programmed hypertension and metabolic syndrome. *Int J Mol Sc*. 2016;17(1):1-11.
 17. Kiss M, Czimmerer Z, Nagy L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):264-86.
 18. Montanez JE, Peters JM, Correll JB, Gonzales FJ, Patterson AD. Metabolomics: an essential tool to understand the function of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):410-18.
 19. Manning BD, Toker A. Akt/pkb signaling: navigating the network. *Cell*, 2017;169(3):381-405.
 20. Khorami SAH, Movahedi A, Huzwah K, Sokhini AMM. PI3K/AKT pathway in modulating glucose homeostasis and its alteration in Diabetes. *Annals of Medical and Biomedical Sciences*. 2015;1(2):46-55.
 21. Tanigaki K, Vongpatanasin W, Barrera JA, Atochin DN, Huang PL, Bonvini E, et.al. C-Reactive Protein Causes Insulin Resistance in Mice Through Fcg Receptor IIB–Mediated Inhibition of Skeletal Muscle Glucose Delivery. *Diabetes*. 2013; 62: 721-31.
 22. Nasdian FT, Pandjaitan NK, Barlan ZA. Resiliensi komunitas kawasan pertambangan dan kerawanan pangan di Kalimantan Selatan. *Jurnal Sosiologi Pedesaan*. 2020;08(01):47-63.
 23. Sudarningsih. Analisis logam berat pada sedimen sungai Martapura, Kalimantan Selatan. *Jurnal Fisika Flux: Jurnal Ilmiah Fisika FMIPA Universitas Lambung Mangkurat*. 2021;18(1):1-7.
 24. Hejabi AT, Basavarajappa HT. Heavy metals partitioning in sediments of the Kabini River in South India. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2013;185(2):1273-83.
 25. Kalender L, Cicek US. Assessment of metal contamination in sediments in the tributaries of the Euphrates River, using pollution indices and the determination of the pollution source, Turkey. *Journal of Geochemical Exploration*. 2013;134:73-84.
 26. Kang M, Wu S, Zhang L, Yang Y, Liu J, Chen F. Comprehensive assessment of heavy metal contamination in sediment of the Pearl River Estuary and adjacent shelf. *Marine Pollution Bulletin*. 2012;64(9):1947-55.
 27. Salloum Z, Lehoux EA, Harper ME, Catelas I. Effects of cobalt and chromium ions on oxidative stress and energy metabolism in macrophages in vitro. *J. Orthop. Res*. 2018;3178-87.
 28. Chen KL, Liu SH, Su CC, Yen CC, Yang CY, Lee KI, Tang FC, Chen YW, Lu TH, Su YC, Huang CF. Mercuric compounds induce pancreatic islets dysfunction and apoptosis in vivo. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):12349-66.
 29. Wetipo YS, Mangimbulude JC, Rondonuwu FS. Produksi ros akibat akumulasi ion logam berat dan mekanisme penangkal dengan antioksidan. *Proceeding Biology Education Conference*. 2013;10(1):1-7.
 30. Engwa GA, Ferdinand PU, Nwalo FN. Unachukwu M. Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. *Intech Open*. 2019;7(6):1-25.
 31. Sabir S, Akasha MSH, Fiayyaza F, Saleemb U, Mehmoodb MH, Rehman K. Role of cadmium and arsenic as endocrine disruptors in the metabolism of carbohydrates: inserting the association into perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;114:1-10.

32. Pratidina EA, Suhartono E, Setiawan B. Impact of heavy metals on hexokinase isoforms: an in silico study. *Berkala Kedokteran*. 2022;18(2):2022 29-35.
33. Laychock SG. Insulin receptor signaling. In: Henry HL, Norman AW, editors. *Encyclopedia of hormones*. USA: Academic Press, 2003; p. 371.
34. Lee MA, Tan L, Yang H, Im YG, Im YJ. Structures of PPAR γ complexed with lobeglitazone and pioglitazone reveal key determinants for the recognition of antidiabetic drugs. *Scientific Reports*. 2017; 7(16837):1-11.
35. McKenna MS, Balasuriya N, Zhong S, Li SSC, O'Donoghue P. Phospho-form specific substrates of protein kinase b (AKT1). *Frontiers*. 2021;8:1-16.
36. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers*. 2019;10:1-12.
37. Ynalvez R, Gutierrez J, Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. *BioMetals*. 2016;29(5):781-8.
38. Malau ND, Azzahra SF. Analysis docking od *Plasmodium falciparum* enoyl acyl carrier protein reductase (pfenr) with organic compunds from virtual screening of herbal database. *Acta Chim Asiana*. 2020;3(1):127-34.
39. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st century. *Am. J. Physiol. Endocrinol*. 2010;298(2):141-5.
40. Zheng T, Liu S, Bai Y, Cheng N, Buka S, Yang A, et.al. Current understanding of the relationship between metal exposures and risk of type 2 diabetes. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*. 2018;7(2):1-9
41. Sukarno DA. Pengaruh latihan fisik terhadap perbaikan resistensi insulin. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2021;2(2):108-12.
42. Khan AR and Awan FR (2014). Metals in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(16):1-6.
43. Javid A, Akbar I, Javed H, Khan U, Iftikhar H, Zahra D, et.al. Role of heavy metals in diabetes: mechanisms and treatment strategies. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2021;31(3):65-80.