

	Vol. 2 No. 1 Mei 2022
	Halaman : 01 – 09
	e-ISSN : 2809 - 9796

Kajian *Molecular Docking* Senyawa *Karwinaphthol B* dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase

Fuji Astuty, Noer Komari*

Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Indonesia

*e-mail korespondensi: nkomari@ulm.ac.id

Submitted: 21 Desember 2021; Accepted: 9 April 2022

ABSTRACT – Karwinaphthol B is a compound of the naphthoquinone group. Karwinaphthol B is a chemical compound found in Bawang Dayak. Karwinaphthol B is one of the compounds considered to have antidiabetic effects. Diabetes Mellitus is a chronic disease that occurs when the body cannot produce enough insulin or cannot use insulin (insulin resistance) which causes blood glucose levels to rise (hyperglycaemia) under normal conditions. This study aims to see the potential of karwinaphthol B as a glucokinase inhibitor with parameters such as ΔG value and interaction of amino acid residues with molecular docking and pharmacophore studies using filter Lipinski, pkCSM, and SwissADME. The results of molecular docking showed that karwinaphthol B compound had potential as antidiabetic based on the ΔG value of -8.39 kcal/mole. Karwinaphthol B compound has an LD_{50} value of 2.168 mole/kg which is included in the non-toxic category; does not have hepatotoxicity, skin sensitization, and has a good bioavailability value. The interaction of Karwinaphthol B compounds with glucokinase enzymes at amino acid residues VAL⁶², ARG⁶³, SER⁶⁴, THR⁶⁵, PRO⁶⁶, GLU⁶⁷, GLY⁶⁸, SER⁶⁹, GLN⁹⁸, MET²¹⁰, ILE²¹¹, TYR²¹⁴, TYR²¹⁵, CYS²²⁰, GLU²²¹, MET²³⁵, CYS²⁵², LEU⁴⁵¹, VAL⁴⁵², and VAL⁴⁵⁵.

KEYWORD: Diabetes Mellitus; Karwinaphthol B; Glucokinase; Molecular Docking

PENDAHULUAN

Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) merupakan salah satu tanaman khas Kalimantan. Tanaman ini secara turun temurun dipergunakan oleh masyarakat suku Dayak sebagai tanaman obat untuk mengobati berbagai macam penyakit (Prasetyo *et al.*, 2021). Umbi bawang dayak merupakan bagian yang banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Puspawati *et al* (2013) melaporkan hasil penapisan fitokimia pada bawang dayak menunjukkan kandungan metabolit sekunder antara lain; glikosida, alkaloid, fenolik, flavonoid, kuinon, zat tannin, steroid, dan minyak atsiri. Bawang dayak juga mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya seperti *eleutherin*, *elecanacin*, *eleutherinol*, *eletherol*, dan *eletherinon*.

Karwinaphthol B merupakan senyawa organik heterosiklik dan senyawa organooksigen. *Karwinaphthol B* adalah salah satu senyawa aktif yang ada pada bawang dayak (*E. palmifolia*). Senyawa *karwinaphthol B* merupakan senyawa golongan naftokuinon. Senyawa naftokuinon dan turunannya dikenal memiliki kemampuan sebagai antimikroba, antifungal, dan antioksidan (Babula *et al.*, 2005). Senyawa golongan naftokuinon selain sebagai antioksidan juga memiliki kemampuan dalam menghambat enzim alfa-glukosidase. Kemampuan dalam menghambat enzim alfa-glukosidase dan antioksidan yang dimiliki

menjadikan senyawa golongan naftokuinon berpotensi sebagai agen antidiabetes terhadap penyakit diabetes melitus (Febrinda *et al.*, 2014)

Diabetes melitus adalah suatu penyakit kronik yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia atau naiknya kadar glukosa darah pada kondisi normal. Diabetes melitus dapat didiagnosa melalui pengamatan kadar glukosa di dalam darah (Adelina, 2020). Pada penderita diabetes tipe 2 sel β -pankreas mengalami kelelahan sehingga aktivitas dalam memproduksi atau mensekresikan insulin terganggu. Menghambat aktivitas enzim glukokinase dapat menangani kelelahan pada sel β -pankreas sehingga sel β -pankreas dapat memproduksi dan mensekresikan insulin dengan baik (Whitticar & Nunemaker, 2020).

Molecular docking merupakan salah satu alat dalam biologi molekuler struktural dengan bantuan komputer untuk mendesain suatu obat. *Molecular docking* enzim dan ligan bertujuan untuk memprediksi model yang mengikat ligan pada daerah reseptor yang dominan (Puspaningtyas, 2013). Penelitian berbasis komputasi atau *molecular docking* adalah salah satu metode skrining dalam menemukan senyawa aktif dari tanaman yang potensial sebagai obat (de Ruyck *et al.*, 2016).

Pengujian terhadap potensi senyawa *karwinaphthol B* pada bawang dayak sebagai agen antidiabetes dapat dilakukan secara *in silico* dengan metode *molecular docking*. Senyawa *karwinaphthol B* sebagai ligan didocking terhadap target yakni enzim glukokinase. Kajian molekuler docking senyawa *karwinaphthol B* pada bawang dayak terhadap enzim glukokinase sangat perlu dilakukan untuk mengetahui patomekanisme penghambatan *karwinaphthol B* pada enzim glukokinase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi *karwinaphthol B* pada bawang dayak sebagai agen antidiabetes.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah berupa perangkat keras dan perangkat lunak komputer. Perangkat keras (*hardware*) berupa laptop *hp* dengan spesifikasi *Vision AMD RAM 2 GB* dan perangkat lunak (*software*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah sistem operasi *Windows 7 Home*, *AutoDock Tools 1.5.6* (ADT 1.5.6), *Discovery Studio 20.0 Client* (DSV 20.0), UCSF Chimera 1.15, *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) dan *filter Lipinski* (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur protein target enzim glukokinase yang diperoleh melalui *Protein Data Bank* (PDB) dengan PDB ID: 1V4S, beserta ligan alaminya yaitu *2-amino-4-fluoro-5-(1-methylimidazol-2-yl)sulfanyl-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamide* (MRK). Struktur senyawa *Karwinaphthol B* dan senyawa glibenklamid sebagai ligan obat diabetes yang diperoleh melalui PubChem.

Preparasi Enzim dan Ligan

Preparasi enzim glukokinase dan ligan dilakukan dengan menggunakan aplikasi UCSF Chimera 1.15. Preparasi enzim glukokinase dilakukan dengan memisahkan enzim dengan ligan alami (*native ligan*) dan residu-residu yang terdapat pada reseptor glukokinase. Sedangkan preparasi ligan dilakukan dengan cara mengoptimasi struktur 3D *Karwinaphthol B*.

Validasi Parameter Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan menggunakan *software AutoDock Tools 1.5.6* (ADT 1.5.6), dilakukan dengan metode *redocking* (*docking ulang*) ligan alami enzim glukokinase (PDB ID:1V4S). Hasil dari proses ini diperoleh data berupa parameter *grid box* dan nilai RMSD.

Molecular Docking

Molecular Docking dilakukan dengan menggunakan *software AutoDock Tools 1.5.6* (ADT 1.5.6). Pengaturan *parameter grid box* dilakukan menggunakan koordinat *grid box* yang ditentukan berdasarkan koordinat ligan dari file enzim yang digunakan pada proses validasi metode *docking*, kemudian dilakukan proses penambatan menggunakan *software AutoDock Tools 1.5.6* (ADT 1.5.6). Data docking yang ditampilkan antara lain: energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi (K_i), dan interaksi residu asam amino.

Visualisasi Hasil *Docking*

Proses visualisasi dilakukan untuk melihat interaksi yang terjadi berdasarkan pada hasil *docking* antara enzim glukokinase dan ligan. Visualiasasi ditampilkan dalam bentuk 2D dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio 2021 Client (DSV 21.0)*.

Analisis Farmokokinetika dan Toksisitas

Prediksi aspek farmakokinetika dan toksisitas dilakukan dengan menggunakan *web server Lipinski, SwissADME* dan *pkCSM*. Hasil yang diperoleh berupa nilai LD_{50} , nilai bioavailabilitas sifat *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation* serta aturan “*the rule of five*” *Lipinski*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

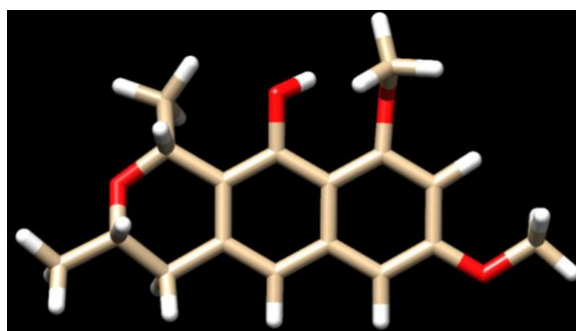
Preparasi Enzim Glukokinase dan Ligan

Proses preparasi enzim glukokinase dilakukan dengan menghilangkan residu yang terdapat dalam glukokinase serta memisahkan dengan ligan alaminya. Enzim glukokinase hasil preparasi disimpan dalam file PDB yang siap untuk didocking. Hasil preparasi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Enzim Glukokinase

Preparasi ligan uji (*Karwinaphthol B*) dilakukan dengan menggunakan program UCSF Chimera1.15 dengan melakukan *minimize structure*. Proses ini bertujuan untuk memperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial yang rendah. Hasil preparasi ligan *Karwinaphthol B* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. *Karwinaphthol B*

Validasi Parameter *Docking*

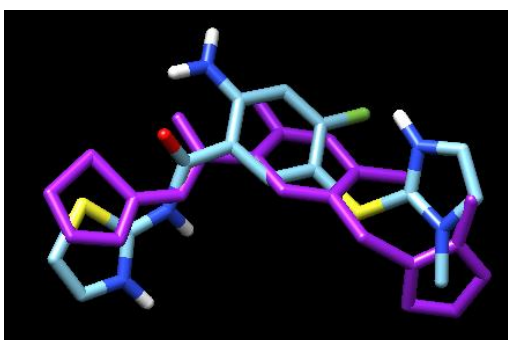
Validasi parameter *docking* merupakan tahapan yang perlu dilakukan sebelum proses *docking* terhadap ligan uji. Salah satu parameter *docking* adalah melakukan *docking* ulang ligan alami pada sisi aktif protein

target yang telah dihilangkan dari ligan alaminya. Parameter *docking* dikatakan valid jika desain dapat menambatkan ligan alami atau kompleks ligan ke posisi semula dengan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) kurang dari 2Å juga bergantung pada besar dan kecilnya ukuran ligan (Hevener *et al.*, 2009). Proses validasi metode *docking* menggunakan ukuran *grid box* sebesar 40 dan untuk titik koordinat serta nilai RMSD yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Ukuran *grid center* dan nilai RMSD hasil validasi docking glukokinase 1V4S

PDB ID	Grid Center			Grid Box			RMSD
	X	Y	Z	X	Y	Z	
1V4S	40,144	14,796	62,039	40	40	40	1,21 Å

Proses redocking menunjukkan perbedaan konformasi struktur ligan saat sebelum dan sesudah hasil *docking* dapat dilihat pada Gambar 3. Hal ini terjadi karena nilai RMSD yang didapatkan pada proses validasi sebesar 1,21 Å. Semakin kecil atau mendekati nol nilai RMSD maka semakin sedikit pula perubahan konformasi struktur ligan alami.



Gambar 3. Konformasi 3D ligan alami glukokinase sebelum (ungu) dan sesudah *docking* (cyan).

Validasi *molecular docking* dengan parameter berupa nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Nilai RMSD menunjukkan perbandingan konformasi antara ligan alami (*native ligand*) hasil *docking* dengan konformasi *native ligand* hasil pengukuran kristalografi (Muttaqin *et al.*, 2019). Hasil validasi menunjukkan RMSD sebesar 1,21 Å. Hasil penambatan ulang (*self docking*) ligan alami dengan enzim glukokinase membuktikan bahwa parameter valid karena nilai RMSD kurang dari 2Å dan siap digunakan untuk *molecular docking* ligan uji.

Docking Karwinaphthol B dengan Enzim Glukokinase

Nilai *docking* yang baik dilihat dengan membandingkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi (K_i), dan juga interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan enzim. Energi bebas Gibbs adalah energi yang menunjukkan stabilitas dan spontanitas pengikatan antara ligan dan target. Ikatan dikatakan semakin spontan dan stabil jika nilai energi bebas Gibbs (ΔG) semakin rendah (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Hasil *docking* pada Tabel 2 menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi senyawa *Karwinaphthol B* jika dibandingkan dengan ligan alami yang dimiliki glukokinase dan senyawa pembanding obat antidiabetes yaitu Glibenklamid memiliki nilai yang lebih kecil sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa *Karwinaphthol B* jauh lebih stabil dibandingkan dengan senyawa ligan alami dan senyawa pembanding Glibenklamid. Parameter hasil *molecular docking* dapat dilihat pada Tabel 2.

Visualisasi Interaksi Glukokinase dengan Ligan

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dengan program *Discovery Studio 21.0 Client* (DSV 21.0). Visualisasi interaksi bertujuan mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan glukokinase. Hasil interaksi masing-masing senyawa antara *Karwinaphthol B*, ligan alami, dan senyawa pembanding Glibenklamid dengan glukokinase dapat dilihat pada Tabel 3.

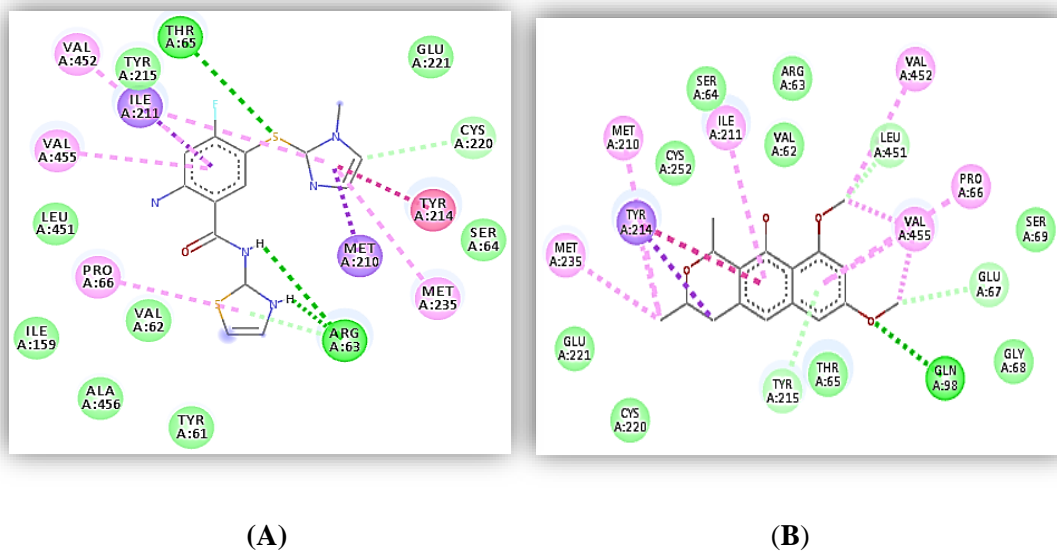
Tabel 2. Parameter hasil *molecular docking*

Senyawa	ΔG (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi K_i (μM)
<i>Karwinaphthol B</i>	-8.39	0,70454
Ligan alami	-8,35	0,75699
Glibenklamid	-8,26	0,87695

Tabel 3. Interaksi *Karwinaphthol B*, Ligan Alami, Glibenklamid pada enzim glukokinase

Senyawa Uji	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik	
		Jenis Ikatan	Residu Asam Amino
Glibenklamid (senyawa pembanding)	TYR ²¹⁵	<i>Van der Waals</i>	TYR ⁶¹ VAL ⁶² SER ⁶⁴ GLN ⁹⁸ MET ²¹⁰ HIS ²¹⁸ GLU ²²¹ MET ²³⁵ LEU ⁴⁵¹ VAL ⁴⁵²
		<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	THR ⁶⁵ CYS ²²⁰
		<i>Pi-Cation</i>	ARG ²⁵⁰
		<i>Pi-Sigma</i>	ILE ²¹¹
		<i>Pi-Pi T-Shaped</i>	TYR ²¹⁴
		<i>Alkyl</i>	ARG ⁶³ PRO ⁶⁶ ILE ¹⁵⁹ VAL ⁴⁵⁵ ALA ⁴⁵⁶
Ligan Alami (MRK)	ARG ⁶³ THR ⁶⁵	<i>Van der Waals</i>	TYR ⁶¹ VAL ⁶² SER ⁶⁴ ILE ¹⁵⁹ TYR ²¹⁵ GLU ²²¹ LEU ⁴⁵¹ ALA ⁴⁵⁶
		<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	CYS ²²⁰
		<i>Pi-Sigma</i>	MET ²¹⁰ ILE ²¹¹
		<i>Pi-hydrophobic</i>	TYR ²¹⁴
		<i>Pi-Alkyl</i>	PRO ⁶⁶ MET ²³⁵ VAL ⁴⁵² VAL ⁴⁵⁵
<i>Karwinaphthol B</i>	GLN ⁹⁸	<i>Van der Waals</i>	VAL ⁶² ARG ⁶³ SER ⁶⁴ THR ⁶⁵ GLY ⁶⁸ SER ⁶⁹ CYS ²²⁰ GLU ²²¹ CYS ²⁵²
		<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	GLU ⁶⁷ TYR ²¹⁵ LEU ⁴⁵¹
		<i>Pi-Sigma</i>	TYR ²¹⁴
		<i>Alkyl</i>	MET ²¹⁰ MET ²³⁵ VAL ⁴⁵²
		<i>Pi-Alkyl</i>	PRO ⁶⁶ ILE ²¹¹ VAL ⁴⁵⁵

Tabel 3 menunjukkan bahwa *Karwinaphthol B* membentuk satu ikatan hidrogen terhadap enzim glukokinase dengan residu GLN⁹⁸. Ikatan hidrogen sangat berpengaruh besar dalam kestabilan interaksi antara molekul, sehingga banyak ikatan hidrogen berarti meningkatkan energi ikat antara enzim dan substrat (Arwansyah *et al.*, 2014). Senyawa *karwinaphthol B* membentuk residu asam amino berupa interaksi hidrofobik yaitu ikatan *Van der Waals* pada residu VAL⁶², ARG⁶³, SER⁶⁴, THR⁶⁵, GLY⁶⁸, SER⁶⁹, CYS²²⁰, GLU²²¹, dan CYS²⁵²; ikatan *Carbon Hydrogen Bond* pada residu GLU⁶⁷, TYR²¹⁵, dan LEU⁴⁵¹; ikatan *Pi-Sigma* pada residu TYR²¹⁴; ikatan *Alkyl* pada residu MET²¹⁰, MET²³⁵, dan VAL⁴⁵²; serta ikatan *Pi-Alkyl* pada residu PRO⁶⁶, ILE²¹¹, dan VAL⁴⁵⁵. *Karwinaphthol B* memiliki kemiripan interaksi residu asam amino dengan ligan alami pada VAL⁶², SER⁶⁴, CYS²²⁰, GLU²²¹, TYR²¹⁵, LEU⁴⁵¹, TYR²¹⁴, MET²¹⁰, MET²³⁵, VAL⁴⁵², PRO⁶⁶, ILE²¹¹, dan VAL⁴⁵⁵. Hal ini menunjukkan bahwa ikatan *Karwinaphthol B* hampir sekuat ligan alami dilihat dari banyaknya kemiripan residu asam amino yang terbentuk. Interaksi 2D antara Senyawa *Karwinaphthol B* dan ligan alami disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4. Interaksi 2D enzim glukokinase dengan ligan alami (A) dan senyawa *karwinaphthol B* (B)

Analisis Farmakokinetika dan Toksisitas

Menurut aturan Lipinski untuk mengembangkan dan menemukan kandidat obat oral, harus memenuhi lima kondisi yang disebut "*Rule of Five*", yaitu berat molekul tidak melebihi 500 Dalton, nilai log p (lipofilisitas) tidak lebih dari 5, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5 dan akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 serta indeks bias molar harus antara 40 dan 130 (Lipinski *et al.*, 2001). Nilai lipofilisitas menunjukkan kelarutan senyawa dalam lemak atau air. Nilai log P semakin besar menunjukkan bahwa molekul tersebut memiliki tingkat hidrofobisitas yang tinggi. Molekul yang terlalu bersifat hidrofobik akan memiliki tingkat toksisitas lebih tinggi hal ini karena molekul obat tersebut akan tinggal dilapisan lipid bilayer lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Sedangkan nilai log P yang terlalu negatif tidak baik dikarenakan molekulnya tidak dapat melewati membran lipid bilayer (Syahputra *et al.*, 2014).

Berat molekul berkaitan dalam proses distribusi obat di dalam tubuh. Proses distribusi obat berlangsung dengan menembus membran biologis melewati proses difusi. Obat dengan berat molekul lebih dari 500 Dalton berarti memiliki ukuran yang relatif besar sehingga berpengaruh terhadap lamanya waktu absorpsi obat. Lamanya waktu absorpsi dikarenakan obat sulit menembus membran biologis, sedangkan senyawa yang memiliki berat molekul lebih kecil akan lebih mudah menembus membran biologis dan memiliki waktu absorpsi yang jauh lebih cepat (Ruswanto, 2015). Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berkaitan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen mempengaruhi sifat kimiafisika, seperti titik lebur, keasaman, kelarutan dalam air, titik didih, dan kemampuan dalam pembentukan kelat. Hasil *filter* Lipinski yang dilakukan pada senyawa quercetin menunjukkan salah satu parameter obat lainnya berupa *molar refractivity* yang merupakan nilai total polarisabilitas dari suatu molekul obat yang bergantung pada suhu, indeks bias, dan tekanan. Polarisabilitas merupakan kemudahan suatu molekul dalam membentuk dipol sesaat atau untuk mengimbas suatu molekul (Ruswanto, 2015). Hasil *filter* Lipinski dapat dilihat pada Tabel 4.

Analisis sifat obat dilakukan dengan menggunakan *web server* SwissADME dan pkCSM. Analisis *Oral Rat Acute Toxicity* (LD₅₀), *hepatotoxicity* dan *skin sensitisation* dilakukan menggunakan *web server* PkCSM. Analisis nilai bioavailabilitas ditentukan dengan menggunakan *web server* SwissADME. Dosis Letal 50% atau LD₅₀ adalah nilai standar tolak ukur kuantitatif yang digunakan untuk mengukur kisaran dosis letal pada uji toksisitas akut obat (Jumain *et al.*, 2018). Uji toksisitas akut perlu dilakukan untuk memperoleh informasi awal sebelum menentukan kandidat senyawa obat, karena obat merupakan senyawa kimia yang belum tentu sepenuhnya aman dan bisa diterima oleh tubuh. Semakin besar dosis LD₅₀ senyawa uji maka semakin rendah sifat toksisitasnya, sebaliknya semakin kecil dosis LD₅₀ senyawa uji maka semakin toksik dan berbahaya senyawa tersebut.

Tabel 4. Hasil *Filter Lipinski*

Senyawa	Berat Molekul (<500)	Jumlah Donor Ikatan H (<5)	Jumlah Reseptor Ikatan H (<10)	Log P (0-5)	Molar Refractivity (40-130)
<i>Karwinaphthol B</i>	288	1	4	3,352099	80,449776
Ligan Alami	349	3	5	3,001400	88,210594
Glibenklamid	494	3	5	4,722500	126,253563

Hepatotoxicity adalah reaksi yang disebabkan oleh akumulasi sifat obat yang berbahaya di dalam hati. Analisis *skin sensitisation* yang merupakan kepekaan kulit terhadap bahan kimia yang dapat menimbulkan respon alergi. *Bioavailability* (nilai bioavailabilitas) adalah laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi sistemik tubuh (sistem peredaran darah). Bioavailabilitas merupakan tahapan yang harus dicapai oleh suatu obat, terutama obat oral yang melewati beberapa tahapan seperti disolusi, disintegrasi, kelarutan, dan menembus membran untuk mencapai sirkulasi sistemik serta dapat memberikan efek terapi (Dressman & Kramer, 2005). Hasil analisis SwissADME dan pkCSM dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil analisis dengan pkCSM dan SwissADME

Senyawa	Oral Rat Acute Toxicity (LD ₅₀)	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation	Bioavailability Score
<i>Karwinaphthol B</i>	2,168	No	No	0,55

Hasil *Screening* dengan pkCSM, SwissADME, Lipinski dan *Molecular Docking*

Hasil *screening* yang dilakukan pada senyawa *karwinaphthol B* menunjukkan bahwa senyawa *karwinaphthol B* berpotensi sebagai inhibitor enzim glukokinase. Nilai ΔG senyawa *karwinaphthol B* pada proses *docking* dengan enzim glukokinase memiliki nilai sebesar $-8,39$ kkal/mol dan K_i sebesar $0,70454$ μM . Visualisasi interaksi yang dilakukan terhadap senyawa *karwinaphthol B* dengan enzim glukokinase menunjukkan adanya kemiripan interaksi residu asam amino dengan ligan alami pada residu VAL⁶², SER⁶⁴, CYS²²⁰, GLU²²¹, TYR²¹⁵, LEU⁴⁵¹, TYR²¹⁴, MET²¹⁰, MET²³⁵, VAL⁴⁵², PRO⁶⁶, ILE²¹¹, dan VAL⁴⁵⁵. Hal ini membuktikan bahwa senyawa *karwinaphthol B* berinteraksi baik dengan residu-residu asam amino yang berada pada enzim glukokinase, sehingga memungkinkan senyawa *karwinaphthol B* dapat menghambat aktivitas enzim glukokinase.

Screening yang dilakukan tidak hanya berdasarkan nilai dari proses *docking* namun juga berdasarkan sifat kemiripan suatu senyawa untuk dijadikan sebuah obat. Proses *screening* meliputi *filter* Lipinski, SwissADME dan pkCSM. Senyawa *karwinaphthol B* disebut sebagai senyawa yang berpotensi sebagai obat antidiabetes dikarenakan telah lulus uji lipinski dan juga tidak memiliki sifat *hepatotoxicity*, *skin sensitisation*, memiliki nilai bioavailabilitas sebesar 0,55 serta nilai LD₅₀ sebesar 2,168.

Senyawa *Karwinaphthol B* atau ((1*R*,3*S*)-7,9-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-10-ol) merupakan senyawa golongan naftokuinon. Senyawa *Karwinaphthol B* telah lolos *filter* Lipinski sehingga dapat dijadikan kandidat obat yang diberikan secara oral serta memiliki nilai LD₅₀ sebesar 2,168 mol/kg yang termasuk dalam kategori tidak toksik. Berdasarkan hasil analisis pkCSM dan SwissADME senyawa *Karwinaphthol B* tidak memiliki sifat *hepatotoxicity*, *skin sensitization*, dan memiliki nilai bioavailabilitas yang baik. Secara *in silico* menunjukkan bahwa senyawa *Karwinaphthol B* dapat dijadikan usulan sebagai kandidat obat antidiabetes.

KESIMPULAN

Senyawa *Karwinaphthol B* dalam bawang dayak (*E. Palmifolia*) berpotensi sebagai obat antidiabetes terhadap enzim glukokinase dengan hasil *molecular docking* berupa nilai ΔG sebesar $-8,39$ kkal/mol dan nilai

K_i sebesar 0,70454 μM . Senyawa *Karwinaphthol B* memiliki interaksi residu asam amino terhadap enzim glukokinase berupa ikatan hidrogen pada residu GLN⁹⁸ dan interaksi hidrofobik pada residu VAL⁶², ARG⁶³, SER⁶⁴, THR⁶⁵, PRO⁶⁶, GLU⁶⁷, GLY⁶⁸, SER⁶⁹, MET²¹⁰, ILE²¹¹, TYR²¹⁴, TYR²¹⁵, CYS²²⁰, GLU²²¹, MET²³⁵, CYS²⁵², LEU⁴⁵¹, VAL⁴⁵², VAL⁴⁵⁵.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Bapak Taufiqur Rohman dan Ibu Maria Dewi Astuti yang telah banyak memberi masukan dan saran dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R. (2020). Simulasi Docking Molekuler Senyawa Potensial Tanaman *Justicia Gendarussa* Burm.F. Sebagai Antidiabetes. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 48(2), 117–122. <https://doi.org/10.22435/Bpk.V48i2.3139>
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/Cb.1.1.11-19>
- Babula V, Mikelova R, Patesil D, Adam V, Kizek R, Havel L, & Sladky Z, (2005). Simultaneous Determination Of 1,4-Naphtoquinone, Lawsone, Juglone And Plumbagin By Liquid Chromatography With Uv Detection. *Biomed Paper* 149(1), 25.
- De Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular Docking As A Popular Tool In Drug Design, An In Silico Travel. *Advances And Applications In Bioinformatics And Chemistry*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.2147/Aabc.S105289>
- Dressman, J., & Kramer, J. (2005). Pharmaceutical Dissolutin Testing. In *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 53(9).
- Febrinda, A. E., Yuliana, N. D., Ridwan, E., Wresdiyati, T., & Astawan, M. (2014). Hyperglycemic Control And Diabetes Complication Preventive Activities Of Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* L. Merr.) Bulbs Extracts In Alloxan-Diabetic Rats. *International Food Research Journal*, 21(4), 1405–1411.
- Hevener, K. E., Zhao, W., Ball, D. M., Babaoglu, K., Qi, J., White, S. W., & Lee, R. E. (2009). Validation Of Molecular Docking Programs For Virtual Screening Against Dihydropteroate Synthase. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 49(2), 444–460. <https://doi.org/10.1021/Ci800293n>
- Jumain, J., Syahrani, S., & Farid, F. (2018). Uji Toksisitas Akut Dan Ld50 Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium Odoratum* Linn) Pada Mencit (*Mus Musculus*). *Media Farmasi*, 14(1), 28. <https://doi.org/10.32382/Mf.V14i1.82>
- Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental And Computational Approaches To Estimate Solubility And Permeability In Drug Discovery And Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(Suppl.), 4–17. <https://doi.org/10.1016/J.Addr.2012.09.019>
- Muttaqin, F. ., Ismail, H., & Muhammad, H. N. (2019). Tudi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukimia. *Pharmacoscrypt*, 2(2), 131–151. <https://doi.org/10.1142/7114>
- Noviardi, H., & Fachrurrazie. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagaiinhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka*, 5(2), 65–73.
- Prasetyo, N. F., Kepel, B. J., Bodhi, W., Fatimawali., Manampiring, A., & Budiarmo, F. (2021). Molecular Docking Terhadap Senyawa Isoeleutherin Dan Isoeleutherol Sebagai Penghambat Pertumbuhan Sars-Cov-2. *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 101–106. <https://doi.org/10.35790/Ebm.V9i1.31809>
- Puspawati, R., Adirestuti, P., & Menawati, R. (2013). Khasiat Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L.) Merr.) Sebagai Herbal Antimikroba Kulit. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(1), 31–37. <https://doi.org/10.29122/Jbbi.V4i2.2589>
- Puspaningtyas, A. R. (2013). Docking Molekul Dengan Metoda Molegro Virtual Docker Dari Ekstrak Air Psidium Guajava, Linn Dan Citrus Sinensis, Peels Sebagai Inhibitor Pada Tirosinase Untuk Pemutih Kulit. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 15(1), 31–39. <https://doi.org/10.14203/Jkti.V15i1.102>
- Ruswanto, R. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141.

<https://doi.org/10.36465/Jkbth.V13i1.25>

Syahputra, G. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.

Whitticar, N. B., & Nunemaker, C. S. (2020). Reducing Glucokinase Activity To Enhance Insulin Secretion : A Counterintuitive Theory To Preserve Cellular Function And Glucose Homeostasis. *Frontiers in Endocrinology*, 11(378). <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00378>