

PENGHAMBATAN α -GLUCOSIDASE OLEH FLAVONOID DARI EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN MANGROVE *Sonneratia alba* SEBAGAI ANTIDIABETES MELALUI PENAMBATAN MOLEKULER

*Inhibition of α -Glucosidase by Flavonoid Prepared from Ethyl Acetate Extract of *Sonneratia alba* Leaves as Antidiabetes With Molecular Docking*

Yunita Eka Puspitasari^{1,2}, Hezekiel Oktorully Tampubolon², Alifiah Nur Fajrin², Titik Dwi Sulistiyati, Hardoko Hardoko^{2*}

¹ Program Doktor Ilmu Lingkungan, Sekolah Pascasarjana, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

² Program Studi Pengolahan Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

Email: hardoko@ub.ac.id

Diserahkan tanggal 7 Oktober 2022, Diterima tanggal 5 Februari 2023

ABSTRAK

α -glucosidase memiliki peran penting dalam metabolisme karbohidrat pada tubuh manusia dengan bekerja memutus rantai oligosakarida menjadi gula sederhana seperti monosakarida. Penghambatan aktivitas α -glucosidase menjadi salah satu mekanisme untuk mengendalikan kadar glukosa dalam darah penderita diabetes. Obat herbal sebagai inhibitor α -glucosidase bersumber dari bahan alami laut khususnya mangrove menarik perhatian. Buah pedada *Sonneratia alba* telah diketahui mengandung senyawa fitokimia yang berpotensi sebagai antidiabetes, akan tetapi belum pernah dilaporkan kandungan senyawa bioaktif yang berperan sebagai inhibitor α -glucosidase. Kelimpahan daun pada tanaman mangrove lebih tinggi daripada buah sehingga pada penelitian ini menggunakan daun sebagai penghambat aktivitas α -glucosidase. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa profil senyawa fitokimia flavonoid dari ekstrak etil asetat daun pedada *S. alba*, dan untuk menentukan senyawa fitokimia tersebut yang berperan sebagai inhibitor α -glucosidase secara *in silico* melalui penambatan molekuler. Hasil penelitian menunjukkan tiga senyawa fitokimia flavonoid dari ekstrak etil asetat daun pedada *S. alba* seperti luteolin, apigenin, dan diosmetin telah diidentifikasi. Menurut kaidah Lipinski, analisa druglikeness dan toksisitas, maka semua senyawa tersebut aman untuk dikonsumsi, Hasil penambatan molekuler menunjukkan energi ikatan yang dihasilkan dari interaksi reseptor dan ligan uji lebih rendah daripada energi ikatan dari reseptor dan ligan kontrol maupun alami. Sehingga dapat disimpulkan bahwa luteolin, apigenin dan diosmetin dari ekstrak etil asetat daun pedada berpotensi sebagai inhibitor α -glucosidase.

Kata kunci: *Sonneratia alba*; diabetes; α -glucosidase

ABSTRACT

α -glucosidase plays an important role in carbohydrate metabolism in the human body by breakdown oligosaccharides into monosaccharides. The inhibition of α -glucosidase activity is one of the mechanisms for controlling blood glucose levels in diabetes patients. Herbal drug as an α -glucosidase inhibitor from marine resources, especially mangroves is attracting interest. The fruit of *Sonneratia alba* contains phytochemical compounds potent as antidiabetic but no report related to their bioactive compound as inhibitor α -glucosidase. The abundance of leaves is higher than the fruit; therefore, in this study, the leaves will be used as α -glucosidase inhibitors. This study aimed to profile bioactive compounds of ethyl acetate extract of pedada *S. alba* leaves and to evaluate phytochemical compounds of *S. alba* leaves as α -glucosidase inhibitors using molecular docking *in silico*. The results showed that three phytochemical compounds of ethyl acetate extract of *S. alba* leaves, such as luteolin, apigenin, and diosmetin have been identified. According to the Lipinski's rule, drug likeness, and toxicity test, all compounds are safe to consume. Docking studies showed that binding energy between receptor and phytochemical compounds is lower than binding energy between receptor and ligand control. In conclusion, luteolin, apigenin and diosmetin of ethyl acetate extract of pedada *S. alba* leaves have potent as α -glucosidase inhibitors.

Keywords: *Sonneratia alba*; diabetes; α -glucosidase

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa dalam darah, kerusakan sel β pankreas sehingga menurunkan sekresi insulin (Hossain *et al.*, 2016). Berdasarkan data statistik yang dirilis oleh International Diabetes Federation (IDF) bahwa pada

tahun 2045, jumlah penderita diabetes di wilayah Asia akan semakin meningkat yang diakibatkan oleh adanya tendensi gaya hidup yang tidak sehat (The International Diabetes Federation, 2021). Salah satu cara untuk menjaga stabilitas kadar gula dalam darah dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas enzim yang menghidrolisis karbohidrat seperti enzim α -glucosidase pada saluran pencernaan. Mekanisme kerja dari

enzim α -glukosidase yaitu memutus oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida. Apabila kerja dari enzim α -glukosidase tersebut tidak dihambat maka proses pencernaan karbohidrat berjalan lebih cepat akibatnya meningkatkan laju penyerapan glukosa dan menyebabkan kenaikan kadar gula dalam darah (Udrea *et al.*, 2021).

Obat oral antidiabetes dikonsumsi oleh penderita diabetes untuk mengontrol kadar gula. Beberapa obat oral dengan mekanisme menghambat kerja α -glukosidase antara lain akarbose, miglitol dan voglibose banyak digunakan oleh penderita diabetes. Obat konvensional yang dikonsumsi oleh penderita diabetes tersebut juga memberikan efek samping seperti ganggu pada saluran pencernaan. Pengobatan komplementer seringkali dilakukan bersama dengan mengkonsumsi obat konvensional dan bukan untuk mensubstitusi obat konvensional tersebut yaitu dengan mengkonsumsi obat herbal (Alfian *et al.*, 2016).

Mangrove merupakan tanaman yang penting secara ekologi dalam habitat laut. Mangrove merupakan tanaman yang tumbuh pada salinitas tinggi dan dikelompokkan sebagai tanaman halofit. Mangrove telah digunakan sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Tanaman mangrove dikenal mengandung metabolit sekunder utamanya adalah tanin (Bibi *et al.*, 2019). Tanaman mangrove seperti *Rhizophora mucronata* telah terbukti dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes karena kandungan tanin maupun flavonoid (Hardoko *et al.*, 2015, 2017; Sasmito *et al.*, 2016).

Mangrove memiliki berbagai spesies tanaman yang belum dimanfaatkan baik sebagai bahan pangan maupun obat tradisional hal ini disebabkan karena terbatasnya informasi bagi masyarakat di kawasan mangrove. *Sonneratia alba* merupakan salah satu tanaman mangrove yang mulai banyak diolah menjadi bahan pangan seperti cuka buah pedada. Cuka buah pedada (*S. alba*) mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes (Hardoko *et al.*, 2020), ekstrak etanol buah *S. ovata* berpotensi menghambat aktivitas enzim α -glukosidase (Dona *et al.*, 2021), dan daun *S. apetala* juga memiliki aktivitas antidiabetes (Sarkar *et al.*, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa tanaman *S. alba* berpotensi sebagai antidiabetes. Daun pedada *S. alba* memiliki jumlah yang melimpah dibandingkan dengan buah pedada, sehingga dalam penelitian ini menggunakan daun *S. alba*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa daun pedada *S. alba* mengandung senyawa flavonoid, alkaloid dan terpenoid yang berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai antidiabetes (Puspitasari *et al.*, 2022). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa profil senyawa fitokimia flavonoid dari ekstrak etil asetat dari daun pedada *S. alba* dan menguji aktivitas sebagai penghambat α -glukosidase secara *in silico* melalui penambatan molekuler.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni-September 2022. Ekstraksi daun *S. alba* dan analisis *in silico* dilaksanakan di Laboratorium Perikanan Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Brawijaya, Malang. Analisa LC-HRMS dilakukan di Laboratorium Sentral Ilmu Hayati, Universitas Brawijaya, Malang.

Preparasi Ekstrak Etil asetat Daun *S. alba*

Daun pedada *S. alba* segar dipanen dari Clungup Mangrove Conservation, Malang Selatan, Jawa Timur,

Indonesia. Identifikasi taksonomi dilakukan di Materia Medika, Batu dengan nomor 074/131/102.20-A/2022. Proses ekstraksi daun pedada *S. alba* mengacu pada penelitian sebelumnya (Puspitasari *et al.*, 2022). Daun *S. alba* dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran. Daun *S. alba* (1,6 Kg) dikeringkan pada suhu 25 ± 2 °C atau kadar air mencapai 8,2% dan dihaluskan dengan blender. Daun kering selanjutnya diayak dengan ayakan *mesh size* 40 untuk memperoleh serbuk halus daun *S. alba* (454 g). Serbuk halus (15 g) dimaserasi selama 3x24 jam dengan *n*-heksan (Smart-Lab, Tangerang) sebanyak 3x225 mL untuk menghilangkan senyawa yang bersifat non-polar. Setelah proses perendaman selesai, maka dipisahkan pelarut dan residu. Residu dimaserasi kembali dengan etil asetat (Smart-Lab, Tangerang) sebanyak 3x225 mL, selama 3x24 jam, dengan penggantian pelarut setiap 24 jam. Residu dan filtrat dipisahkan, kemudian dilanjutkan dengan mengevaporasi filtrat etil asetat dengan menggunakan rotary evaporator vakum sehingga diperoleh ekstrak etil asetat daun pedada *S. alba* (4,5 g).

Analisis Profil Senyawa Fitokimia dengan LC-HRMS

Analisa profil senyawa fitokimia dengan menggunakan LC-HRMS, adapun alat yang digunakan adalah HPLC Thermo Scientific Dionex 3000 RSLCnano dengan microflow meter. Fase gerak yang digunakan yaitu (A) air + 0.1% asam formiat; dan (B) asetonitril + 0.1 % asam formiat dengan laju aliran 40 μ L/min. Kolom yang digunakan untuk memisahkan senyawa fitokimia adalah Hypersil GOLD aQ 50 x 1 mm x 1,9 μ ukuran partikel. Spektrometri massa yang digunakan adalah Thermo Scientific Q Exactive dimana full scan resolusi 70.000, pada ion mode positif dan negative. Waktu pemisahan dilakukan selama 30 menit.

Analisis *Druglikeness* dan Toksisitas

Analisis sifat fisikokimia senyawa fitokimia dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* melalui kaidah Lipinski atau Lipinski's rule of five dan bioavailabilitas melalui website <http://www.swissadme.ch/index.php>. Analisis toksisitas melalui website https://tox-new.charite.de/prottox_II/.

Preparasi Ligan

Struktur kimia senyawa fitokimia yang telah teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* antara lain luteolin, apigenin, dan diosmetin diunduh <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format *.sdf. Ligan alami (GLC) diunduh dari *Protein Data Bank* <https://www.rcsb.org/>. Akarbose digunakan sebagai ligan kontrol yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan format *.sdf.

Preparasi protein target

Pada penelitian ini, enzim α -glukosidase yang digunakan diunduh dari *Protein Data Bank* <https://www.rcsb.org/> dengan PDB ID : 3A4A dalam format *.pdb. Enzim dipreparasi dengan menghilangkan ligan alami dan air, selanjutnya dilakukan penambahan polar menggunakan Biovia Discovery Studio 2019.

Penambatan molekuler

Penambatan molekuler menggunakan AutoDock Vina dengan menggunakan software PyRx untuk menentukan nilai energi ikatan dan interaksi antara ligan dan reseptor. Mula-mula reseptor dalam hal ini PDB:3A4A diinput sebagai

makromolekul. Data semua ligan (ligan alami dan ligan kontrol) diinput dalam program PyRx melalui Open Babel. Semua ligan dipreparasi dengan dua langkah yaitu meminimalkan energi dan mengkonversi format *.pdb menjadi format *.pdbqt. Penambatan molekuler dilakukan dengan memilih makromolekul dan ligan pada AutoDock Vina, kemudian grid box diatur dan analisis bisa langsung dikerjakan. Pengaturan gridbox yaitu center_x= 21,2711, center_y= -0,7586, center_z=18,6326; dimensi x=56,7368, y=75,1330, z=65,4370. Setelah proses penambatan molekuler selesai maka data energi ikatan disimpan dalam format *.csv dan hasil dari penambatan molekuler disimpan dalam format *.pdb. Visualisasi 2D dan 3D diolah pada perangkat lunak Biovia Discovery Studio 2019. Nilai energi ikatan yang paling rendah ditentukan sebagai interaksi terbaik antara ligan dan reseptor (Sivakumar *et al.*, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Etil asetat Daun *S. alba*

Hasil analisa profil senyawa fitokimia flavonoid ekstrak etil asetat daun *S. alba* disajikan dalam Tabel 1. Senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* terdiri dari beberapa macam senyawa fitokimia flavonoid.

Tabel 1. Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etil Asetat Daun *S. alba*

RT (min)	Berat molekul	Formula	Nama Senyawa	m/z cloud Best match
9,69	286,0475	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Luteolin	99,6
10,82	270,0526	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Apigenin	99,2
11,06	300,0632	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	Diosmetin	98,1

Berdasarkan tabel diatas, terdapat tiga senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *S. alba*. yaitu luteolin, apigenin, diosmetin merupakan kelompok flavonoid. Hasil penelitian ini yang dilakukan oleh Simlai *et al* dimana hasil ekstraksi kulit batang *S. caseolaris*, pada fraksi heksan diprediksi terdapat senyawa β -sitosterol and pentacyclic triterpene seperti oleanolic atau ursolic acid dan betulin atau luteolin; pada etil asetat diprediksi terdapat senyawa oleanolic acid atau ursolic acid, kaempferol, ellagic acid dan betulin atau luteolin (Simlai *et al.*, 2014). Pada penelitian sebelumnya, luteolin, reserpine dan oleanolic acid teridentifikasi pada ekstrak metanol daun pedada *S. alba* (Puspitasari *et al.*, 2022). Menurut Wu *et al* (2019), jenis pelarut memiliki pengaruh yang signifikan pada ekstraksi flavonoid dan fenolik pada berbagai bagian tanaman raspberry. Ketiga senyawa tersebut muncul pada ekstrak etil asetat dan ekstrak metanol dari daun *S. alba* hal ini dipengaruhi pula oleh sifat dari senyawa tersebut yang memiliki cakupan polaritas yang lebih luas. Senyawa flavon seperti luteolin dan apigenin telah terbukti mampu menghambat aktivitas α -glukosidase dengan IC₅₀ 13,07 μ M dan 21,85 μ M (Li *et al.*, 2009). Senyawa yang teridentifikasi pada ekstrak etil asetat daun *S. alba* berpotensi menghambat aktivitas α -glukosidase, sehingga perlu dilakukan analisa *in silico* pada tahapan penelitian selanjutnya untuk mengetahui interaksi molekuler dari senyawa tersebut sebagai inhibitor α -glukosidase.

Analisis Druglikeness dan Toksisitas

Sifat farmakologi dari senyawa flavonoid yang telah teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *C. decandra* dievaluasi melalui bioavailabilitas, absorpsi pada saluran cerna seperti disajikan dalam Tabel 2. Pada tabel 2 ditampilkan hasil analisa *druglikeness* yang ditentukan dengan kaidah Lipinski. Menurut kaidah Lipinski, suatu senyawa diprediksi memiliki absorpsi rendah jika berat molekul >500 Da, ikatan hidrogen donor ≥ 5 , ikatan hidrogen akseptor ≥ 10 , dan LogP >5 (Lipinski *et al.*, 1997).

Tabel 2. Analisis Druglikeness Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etil Asetat Daun *S. alba*

Senyawa	Kaidah Lipinski	Swiss ADME	
		Bioavailabilitas	Absorpsi
Luteolin	Ya	0,55	Tinggi
Apigenin	Ya	0,55	Tinggi
Diosmetin	Ya	0,55	Tinggi

Tabel 3. Analisis Toksisitas Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etil Asetat Daun *S. alba*

Senyawa	Toksisitas	
	LD ₅₀ (mg/kg)	Level
Luteolin	3.919	5
Apigenin	2.500	5
Diosmetin	3.919	5

Berdasarkan kaidah Lipinski, senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* seperti luteolin, apigenin, dan diosmetin memenuhi kaidah Lipinski. Senyawa-senyawa tersebut diprediksi dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh (Sadeghi *et al.*, 2021). Senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* dievaluasi toksisitasnya berdasarkan level toksisitas dan nilai LD₅₀ (Banerjee, Dehnhostel, *et al.*, 2018; Banerjee, Eckert, *et al.*, 2018; Drwal *et al.*, 2014). Semua senyawa tidak menunjukkan toksik sehingga aman untuk dikonsumsi oleh manusia. Hasil analisis SwissADME menunjukkan bahwa luteolin, apigenin dan diosmetin, menunjukkan absorpsi senyawa tersebut pada saluran pencernaan yang tinggi.

Penambatan Molekuler *In Silico* Senyawa Fitokimia Daun *S. alba* Terhadap Aktivitas α -Glukosidase

Hasil interaksi molekuler antara senyawa fitokimia yang teridentifikasi dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* terhadap aktivitas α -glukosidase disajikan pada Tabel 4. Sebelum dilakukan penambatan molekuler antara ligan uji dengan reseptor, maka dilakukan analisa penambatan molekuler antara reseptor dengan ligan alami berupa α -D-glucopyranose (GLC) untuk memvalidasi metode penambatan molekuler. Ligan berupa obat komersial juga digunakan dalam penambatan molekuler dengan reseptor α -glukosidase (PDB ID:3A4A)(Taha *et al.*, 2019). Untuk visualisasi dari interaksi molekuler antara senyawa atau ligan uji, ligan alami dan ligan kontrol juga dengan reseptor berupa enzim α -glukosidase disajikan pada Gambar 1-5.

Energi ikatan yang dihasilkan dari interaksi molekuler antara ligan alami dan reseptor sebesar -5,5 kkal/mol. Penambatan molekuler antara akarbose sebagai ligan kontrol dan reseptor menghasilkan energi ikatan sebesar -7,9 kkal/mol

dengan dua belas ikatan hidrogen yang terdiri dari ikatan karbon hidrogen dan ikatan hidrogen konvensional. Ligan juga akan lebih stabil pada lokasi pengikatan dengan adanya energi van der Waals, energi non-polar untuk membentuk formasi kompleks ligan dan reseptor (Udrea *et al.*, 2021). Penambatan molekuler antara ligan uji berupa luteolin, apigenin, dan diosmetin dengan reseptor menghasilkan energi ikatan berkisar antara -8,7-(-9,2) kkal/mol. Nilai energi ikatan dari senyawa ligan dengan reseptor menunjukkan bahwa nilai energi ikatan tersebut lebih rendah daripada nilai energi ikatan antara ligan

alami dengan reseptor (-5,4 kkal/mol). Semakin rendah atau negatif energi ikatan maka memiliki daya hambat terhadap aktivitas enzim yang semakin besar (Sadeghi *et al.*, 2021). Jumlah dan jarak ikatan hidrogen berperan penting dalam reaksi katalitik dari kompleks enzim pencernaan dengan ligan, sehingga mempengaruhi perbedaan aktivitas penghambatan enzim pencernaan (Wu *et al.*, 2019). Energi ikatan dari luteolin, diosmetin dan apigenin menunjukkan bahwa ketiga senyawa flavonoid tersebut memiliki daya hambat terhadap aktivitas α -glukosidase.

Tabel 4. Interaksi Molekuler Residu Asam Amino α -glukosidase dengan Senyawa yang Teridentifikasi dari Ekstrak Etil Asetat Daun *S. alba*

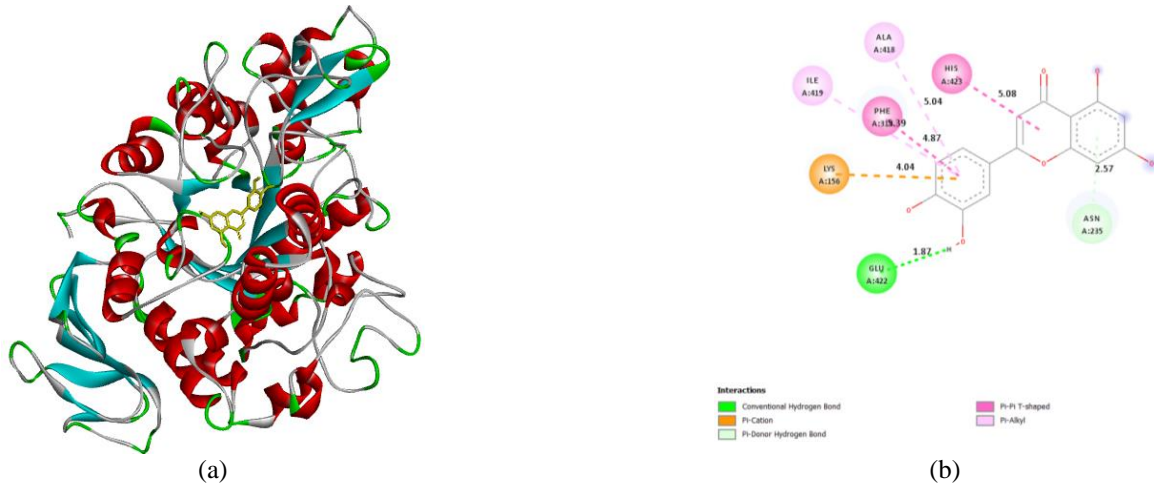
Senyawa	Nama	Jarak (Å)	Kategori	Tipe	Energi ikatan (kkal/mol)
Luteolin	N:UNK1:H - A:GLU277:OE2	2,10834	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	-9,2
	N:UNK1:H - A:ASP352:OD2	2,66074	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	A:GLU411:OE2 - N:UNK1	4,86296	Elektrostatik	Pi-Anion	
	A:TYR158 - N:UNK1	5,5573	Hidrofobik	Pi-Pi T-shaped	
	N:UNK1 - A:ARG315	4,75936	Hidrofobik	Pi-Alkil	
	N:UNK1 - A:ARG315	4,40593	Hidrofobik	Pi-Alkil	
Apigenin	A:THR274:HG1 - N:UNK1:O	2,93096	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	-8,7
	N:UNK1:H - A:GLU296:O	2,54067	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - N:UNK1:O	2,30223	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1 - A:ARG263	3,93323	Hidrofobik	Pi-Alkil	
	N:UNK1 - A:VAL266	4,91983	Hidrofobik	Pi-Alkil	
Diosmetin	A:ARG315:HN - N:UNK1:O	2,25007	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	-8,8
	A:ARG442:HH12 - N:UNK1:O	2,96741	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	A:GLU411:OE2 - N:UNK1	4,83208	Elektrostatik	Pi-Anion	
	A:TYR158 - N:UNK1	5,51543	Hidrofobik	Pi-Pi T-shaped	
	N:UNK1 - A:ARG315	4,76969	Hidrofobik	Pi-Alkil	
	N:UNK1 - A:ARG315	4,40677	Hidrofobik	Pi-Alkil	
GLC (ligan alami)	A:THR274:HG1 - N:UNK1:O	2,31187	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	-5,4
	A:HIS295:HD1 - N:UNK1:O	2,06965	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:THR290:O	2,80378	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:LEU297:O	2,50022	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:GLU296:O	2,86344	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:C - A:ILE272:O	3,63032	Ikatan hidrogen	Ikatan karbon hidrogen	
Acarbose (ligan kontrol)	A:SER304:HG - N:UNK1:O	1,93552	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	-7,9
	N:UNK1:H - A:ASP307:OD2	2,87027	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - N:UNK1:O	1,94798	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:PRO312:O	2,52503	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:ASP307:OD2	3,01055	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - N:UNK1:O	2,18213	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:TYR158:O	2,61535	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:GLU411:OE2	2,20201	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	N:UNK1:H - A:GLU411:OE2	2,71467	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen konvensional	
	A:ARG315:CD - N:UNK1:O	3,25242	Ikatan hidrogen	Ikatan karbon hidrogen	
	N:UNK1:C - A:PRO312:O	3,56597	Ikatan hidrogen	Ikatan karbon hidrogen	

Penambatan molekuler dari ligan alami dengan reseptor menghasilkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino berupa Thr274, His295, Thr290, Leu297, Glu296 dan Ile272. Hasil penambatan molekuler antara ligan uji dengan reseptor menunjukkan pengikatan residu asam amino yang serupa dengan residu asam amino hasil penambatan molekuler antara ligan alami dengan reseptor yang sama. Pada penambatan molekuler dengan ligan berupa flavonoid apigenin, terdapat dua residu asam amino yang sama pada

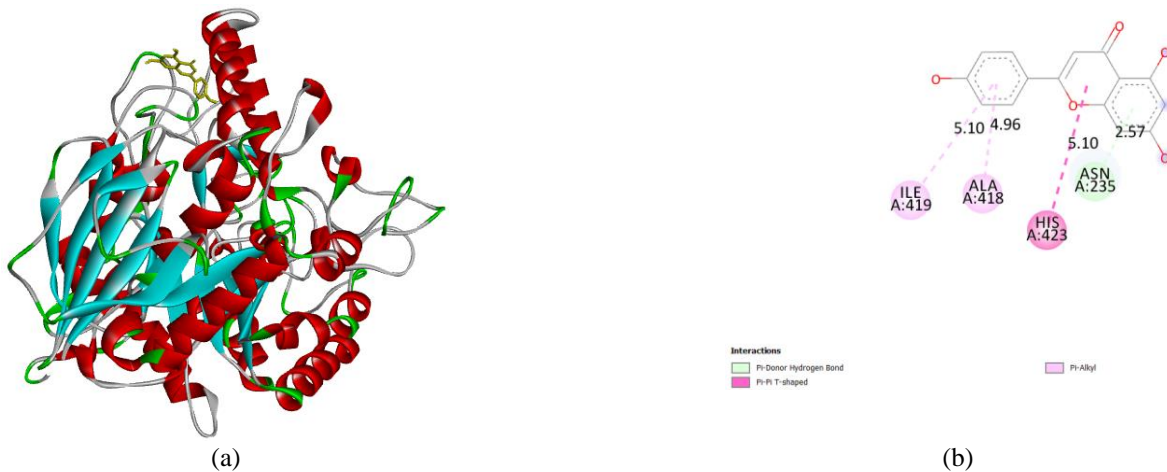
penambatan molekuler ligan alami yaitu Thr274 dan Glu296. Penambatan molekuler antara akarbose dan reseptor menghasilkan residu asam amino berupa Ser304, Asp307, Pro312, Tyr158, Glu411, Arg315 dan Pro312, dengan jarak ikatan berkisar pada 1,93552 – 3,56597 Å. Terdapat kesamaan residu asam amino pada penambatan molekuler antara ligan uji seperti luteolin, dan diosmetin dengan reseptor dan penambatan molekuler antara akarbose dengan reseptor. Adapun residu asam amino hasil penambatan molekuler yang serupa pada

luteolin yaitu Glu411, Tyr158 dan Arg315. Residu asam amino Arg315, Glu411, Tyr158 terdapat pada interaksi molekuler antara diosmetin dengan reseptor. Beberapa asam amino dari reseptor α -glukosidase memiliki interaksi yang serupa pada interaksi ligan uji dan reseptor menunjukkan bahwa residu asam amino tersebut berperan penting dalam reaksi katalitik enzim α -glukosidase (Wu *et al.*, 2019). Selain itu, adanya

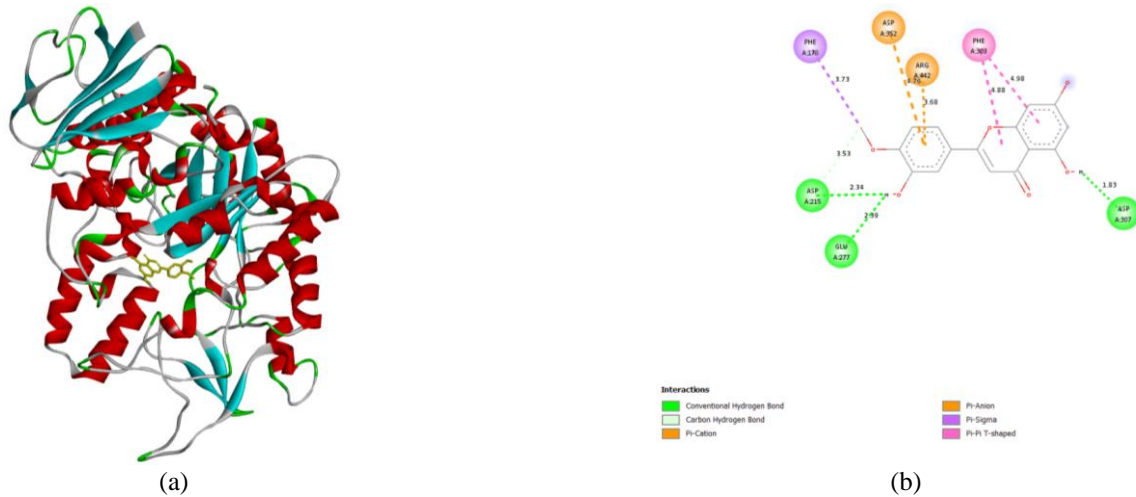
kesamaan residu asam amino pada interaksi antara ligan alami maupun ligan kontrol dengan reseptor dengan interaksi molekuler antara ligan uji enzim α -glukosidase diprediksi menunjukkan penghambatan secara kompetitif (Gaspersz & Sohilaht, 2019; Williams *et al.*, 2012). Dilaporkan pula oleh Wu *et al* (2019) sisi aktif (Glu411) α -glukosidase menghambat aktivitas katalitik enzim tersebut (Wu *et al.*, 2019).



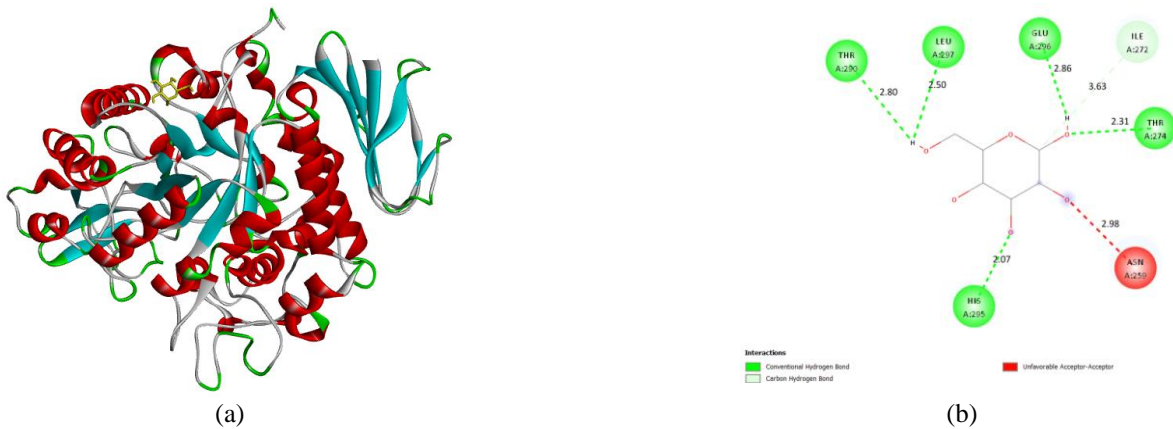
Gambar 1. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Interaksi Molekuler Residu Asam Amino Enzim α -glukosidase (PDB: 3A4A) dengan Luteolin



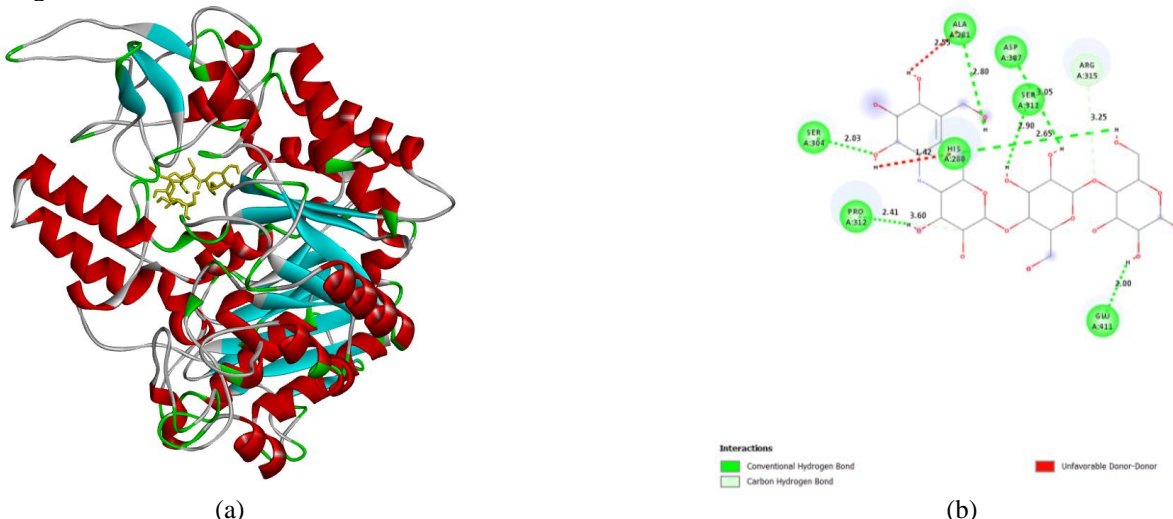
Gambar 2. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Interaksi Molekuler Residu Asam Amino Enzim α -glukosidase (PDB: 3A4A) dengan Apigenin



Gambar 3. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Interaksi Molekuler Residu Asam Amino Enzim α -glukosidase (PDB: 3A4A) dengan Diosmetin



Gambar 4. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Interaksi Molekuler Residu Asam Amino Enzim α -glukosidase (PDB: 3A4A) dengan Ligand Alami GLC



Gambar 5. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) Interaksi Molekuler Residu Asam Amino Enzim α -glukosidase (PDB: 3A4A) dengan Acarbose (ligan kontrol)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa terdapat tiga senyawa fitokimia flavonoid dari ekstrak etil asetat daun *S. alba* yaitu luteolin, apigenin dan diosmetin; ketiga senyawa flavonoid tersebut aman untuk dikonsumsi oleh manusia berdasarkan hasil analisis kaidah Lipinski, SwissADME dan toksitas dan hasil interaksi molekuler ligan uji tersebut dengan enzim α -glukosidase memberikan energi ikatan lebih rendah

daripada energi ikatan pada ligan alami dan ligan kontrol. Berdasarkan analisis druglikeness, toksisitas dan interaksi molekuler maka dapat disimpulkan bahwa luteolin, apigenin dan diosmetin memiliki potensi sebagai inhibitor α -glukosidase.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Badan Penelitian dan Pengabdian Masyarakat FPIK Universitas Brawijaya atas pendanaan yang diterima melalui Hibah Penelitian Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan tahun 2022 dengan nomor kontrak 3/UN10.F06/PP/2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfian, S. D., Sukandar, H., Arisanti, N., & Abdulah, R. (2016). Complementary and alternative medicine use decreases adherence to prescribed medication in diabetes patients. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 9(3), 174–179.
- Banerjee, P., Dehnbostel, F. O., & Preissner, R. (2018). *Prediction Is a Balancing Act : Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models Based on Imbalanced Chemical Data Sets*. 6(August), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00362>
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). *ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals*. 46(April), 257–263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Bibi, S. N., Fawzi, M. M., Gokhan, Z., Rajesh, J., Nadeem, N., R, R. K. R., & Albuquerque, R. D. D. G. (2019). Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Global Distribution of Mangroves-A Comprehensive Review. *Marine Drugs*, 17(231), 1-82. <https://doi.org/10.3390/md17040231>
- Dona, R., Fadhli, H., Furi, M., & Viryana, T. (2021). Uji Ekstrak Etanol serta Fraksi Buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) Sebagai Inhibitor Enzim α -glukosidase. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 7(1), 2579–4558. <http://journal.umngl.ac.id/index.php/pharmacy>
- Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R., & Preissner, R. (2014). *ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity*. 42(May), 53–58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>
- Gaspersz, N., & Sohila, M. R. (2019). Penambatan Molekuler α , β , and γ - Mangostin Sebagai Inhibitor α -Amilase Pankreas Manusia. *Indo. J. Chem. Res*, 6(2), 59–66.
- Hardoko, H., Sasmito, B. B., & Fitriani, E. N. (2020). Studi Aktivitas Antidiabet Cuka Buah Mangrove Pedada (*Sonneratia alba*) Secara In Vivo. *Journal of Fisheries and Marine Research*, 4(3), 399–407. <https://doi.org/10.21776/ub.jfmr.2020.004.03.13>
- Hardoko, Puspitasari, Y. E., & Suprayitno, E. (2015). α -glucosidase inhibitory activities of *Rhizophora mucronata* fruitpowder. *International Journal of ChemTech Research*, 8(1), 211–215.
- Hardoko, Sasmito, B. B., & Puspitasari, Y. E. (2017). Tannin extract characterization of young mangrove *Rhizophora mucronata* leaves as ingredients for diabetic functional food. *Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences*, 19(2), 331–336.
- Hossain, M. K., Dayem, A. A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Saha, S. K., Yang, G. M., Choi, H. Y., & Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 1–32. <https://doi.org/10.3390/ijms17040569>
- Li, H., Song, F., Xing, J., Tsao, R., Liu, Z., & Liu, S. (2009). Screening and Structural Characterization of α -Glucosidase Inhibitors from Hawthorn Leaf Flavonoids Extract by Ultrafiltration LC-DAD-MSn and SORI-CID FTICR MS. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 20(8), 1496–1503. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2009.04.003>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3–25. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Puspitasari, Y. E., Hardoko, H., Sulistiyati, T. D., Fajrin, N. A., & Tampubolon, H. O. (2022). Identifikasi Senyawa Fitokimia dari Daun Mangrove *Sonneratia alba* dan Analisis in Silico Sebagai Antidiabetes (Phytochemical Compound Identification of Mangrove Leaves *Sonneratia alba* and in Silico Analysis as Antidiabetic). *Jurnal Perikanan Dan Kelautan*, 27(2), 241–248. <https://doi.org/10.31258/jpk.27.2.241-248>
- Sadeghi, M., Moradi, M., Madanchi, H., & Johari, B. (2021). In silico study of garlic (*Allium sativum* L.)-derived compounds molecular interactions with α -glucosidase. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40203-020-00072-9>
- Sarkar, B. K., Barman, S. K., Akhter, S., Akter, R., Das, J., Sarkar, A. P., Akter, R., & Kundu, S. K. (2019). Evaluation of in vitro anti diabetic activity of two mangrove plant extracts: *Heritiera fomes* and *Sonneratia apetala*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(6), 2376–2380.
- Sasmito, B. B., Puspitasari, Y. E., & Hardoko, H. (2016). Antidiabetic and antioxidant activities of tannin extract of *Rhizophora mucronata* leaves. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(3), 143–148.
- Simlai, A., Rai, A., Mishra, S., Mukherjee, K., & Roy, A. (2014). Antimicrobial and antioxidative activities in the bark extracts of *Sonneratia caseolaris*, A mangrove plant. *EXCLI Journal*, 13, 997–1010.
- Sivakumar, K., Kannappan, S., Vijayakumar, B., Jithendran, K. P., Balasubramaniam, S., & Panigrahi, A. (2021). Molecular docking study of bio-inhibitors extracted from marine macro-alga *Ulva fasciata* against hemolysin protein of luminescence disease-causing *Vibrio harveyi*. *Archives of Microbiology*, 203(7), 4243–4258. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02408-1>
- Taha, M., Alshamrani, F. J., Rahim, F., Hayat, S., Ullah, H., Zaman, K., Imran, S., Khan, K. M., & Naz, F. (2019). Synthesis of novel triazinoindole-based thiourea hybrid: A study on α -glucosidase inhibitors and their molecular docking. *Molecules*, 24(21), 1-16. <https://doi.org/10.3390/molecules24213819>
- The International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes facts & figures*. The International Diabetes Federation.

- <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
- Udrea, A. M., Gradisteanu Pircalabioru, G., Boboc, A. A., Mares, C., Dinache, A., Mernea, M., & Avram, S. (2021). Advanced bioinformatics tools in the pharmacokinetic profiles of natural and synthetic compounds with anti-diabetic activity. *Biomolecules*, *11*(11), 1–31. <https://doi.org/10.3390/biom11111692>
- Williams, L. K., Li, C., Withers, S. G., & Brayer, G. D. (2012). Order and disorder: Differential structural impacts of myricetin and ethyl caffeate on human amylase, an antidiabetic target. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(22), 10177–10186. <https://doi.org/10.1021/jm301273u>
- Wu, L., Liu, Y., Qin, Y., Wang, L., & Wu, Z. (2019). HPLC-ESI-qTOF-MS/MS characterization, antioxidant activities and inhibitory ability of digestive enzymes with molecular docking analysis of various parts of raspberry (*Rubus ideaus* L.). *Antioxidants*, *8*(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antiox8080274>