

***Molecular Docking* Senyawa Ekstrak Binahong terhadap Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase.**

Wisnu Widikdo

1. Latar Belakang

Enzim α -amilase berperan dalam menghidrolisis pati menjadi oligosakarida yang lebih sederhana, sedangkan α -glukosidase melanjutkan proses tersebut dengan mengubah disakarida menjadi glukosa yang siap diserap di usus halus (Bischoff 1994). Oleh karena itu, inhibisi kedua enzim ini dapat memperlambat proses pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa, sehingga efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah postprandial (Krentz dan Bailey 2005).

Obat-obatan sintetis seperti acarbose diketahui bekerja sebagai inhibitor α -amilase dan α -glukosidase, namun penggunaannya sering dikaitkan dengan efek samping gastrointestinal seperti diare, flatulensi, dan kembung (van de Laar *et al.* 2005). Hal ini mendorong pencarian alternatif inhibitor dari bahan alam yang lebih aman dan memiliki efek samping minimal.

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang banyak dimanfaatkan di Indonesia. Tanaman ini mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan polifenol yang berpotensi sebagai agen antidiabetes (Astuti *et al.* 2011). Senyawa flavonoid dan polifenol diketahui memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim pencernaan karbohidrat serta berperan sebagai antioksidan yang dapat mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes (Tadera *et al.* 2006). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak binahong memiliki aktivitas hipoglikemik, namun mekanisme interaksinya terhadap enzim target seperti α -amilase dan α -glukosidase masih perlu dikaji lebih lanjut (Sari *et al.* 2015).

Pendekatan *in silico* menggunakan metode molecular docking merupakan teknik yang efektif untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target. Metode ini memungkinkan analisis afinitas ikatan, stabilitas kompleks, serta jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor pada tingkat molekuler (Morris dan Lim-Wilby 2008). Dengan demikian, molecular docking dapat digunakan sebagai tahap awal dalam penemuan obat berbasis bahan alam.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa aktif dalam ekstrak binahong (*Anredera cordifolia*) sebagai inhibitor enzim α -amilase dan α -glukosidase melalui pendekatan molecular docking. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai mekanisme interaksi molekuler senyawa bioaktif binahong terhadap kedua enzim tersebut serta menjadi dasar dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam.

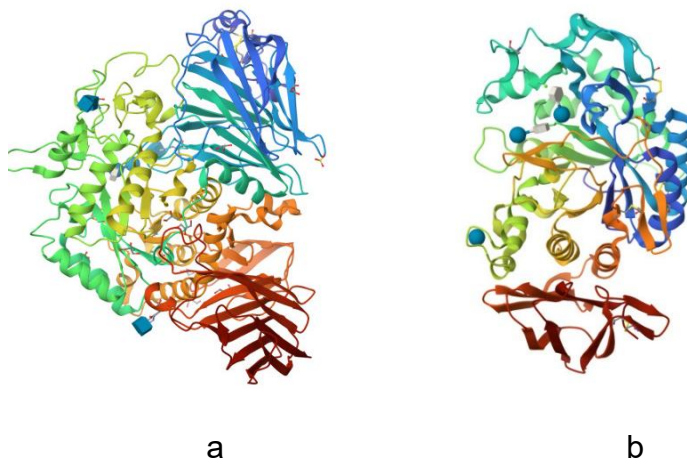
2. Metode Penelitian

Persiapan Ligan

Ligan yang dipakai terbagi menjadi dua tipe, yaitu ligan uji dan ligan pembanding. Ligan uji berasal dari 6 senyawa dari ekstrak daun binahong, sedangkan ligan pembanding yang dipakai adalah acarbose. Data ligan uji diunduh dalam format 3D *.sdf dari basis data PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.gov/search). Ligan alami diperoleh melalui pemisahan bersama reseptornya menggunakan Autodock Tools 1.5.7. Semua ligan kemudian diproses dengan diatur dengan penambahan hidrogen hidrogen polar, *merged non-polar hydrogen*, diberi muatan Gasteiger, serta diatur *number of active torsions*-nya menggunakan AutoDock Tools dan disimpan dalam format *.pdbqt. Ligan uji diperoleh dari situs *pubchem*, kemudian diminimisasi energinya dan dipreparasi menggunakan Autodock Tools 1.5.7 dan disimpan dalam format *.pdbqt

Persiapan Struktur Protein Reseptor

Reseptor yang digunakan adalah enzim α -glukosidase dengan kode PDB 2QMJ yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/structure/2QMJ>) dalam format *.pdb dan enzim α -amilase dengan kode PDB 1OSE. Stabilitas reseptor dicek menggunakan diagram Ramachandran. File reseptor dipersiapkan menggunakan AutoDock Tools 1.5.7 dengan membersihkan residu atau ligan yang melekat, menghapus molekul air, dan menambahkan muatan Kollman untuk protein/reseptor. File akhir disimpan dalam format *.pdbqt.



Gambar 1 Protein (a) 2QMJ dan (b) 1OSE

Validasi Metode Docking

Validasi dilakukan memakai AutoDock Vina pada reseptor α -glukosidase dan ligan acarbose dengan spasi 1 Å. Struktur yang telah dipersiapkan disimpan di folder “Vina Docking” di drive C:. File konfigurasi dibuat dengan mengisi nama reseptor, ligan, ukuran dan pusat box, serta pengaturan energi dan mode. Proses validasi dijalankan di command prompt sebanyak 20 kali. Hasil docking dalam format *.pdbqt (out) dan *.txt (log) dianalisis menggunakan Discovery Studio Visualizer atau PyMOL. Docking ligan acarbose bertujuan mendapatkan konformasi 3D ligan asli terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat massa dan ukuran gridbox dari situs pengikatan. Hasil konfirmasi dibandingkan dengan pengukuran kristalografi melalui nilai RMSD, di mana hasil kurang dari 2 dianggap sesuai, semakin dekat ke 0 semakin baik.

Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler memakai AutoDock Vina versi 1.2.3 dengan metode targeted docking, yaitu ligan langsung diikatkan pada residu asam amino penting protein target dengan batasan gridbox berukuran $x = -21.727$ $y = -6.323$ $z = -5.28$ serta dimensi $x = 14$, $y = 14$, $z = 20$ untuk enzim alfa glukosidase dan enzim alfa amilase dengan posisi gridbox pada $x = 35.428$, $y = 39.339$, $z = -1.869$ dengan spasi 1 Å. File ligan dan reseptor (*.pdbqt) disimpan bersama, konfigurasi dibuat meliputi nama ligan, reseptor, ukuran box, pusat box, energi, dan jumlah mode. Eksekusi docking dijalankan lewat command prompt. Hasil berupa file *.pdbqt dan log *.txt yang berisi nilai energi bebas Gibbs (binding affinity) dianalisis menggunakan Discovery Studio Visualizer atau PyMOL.

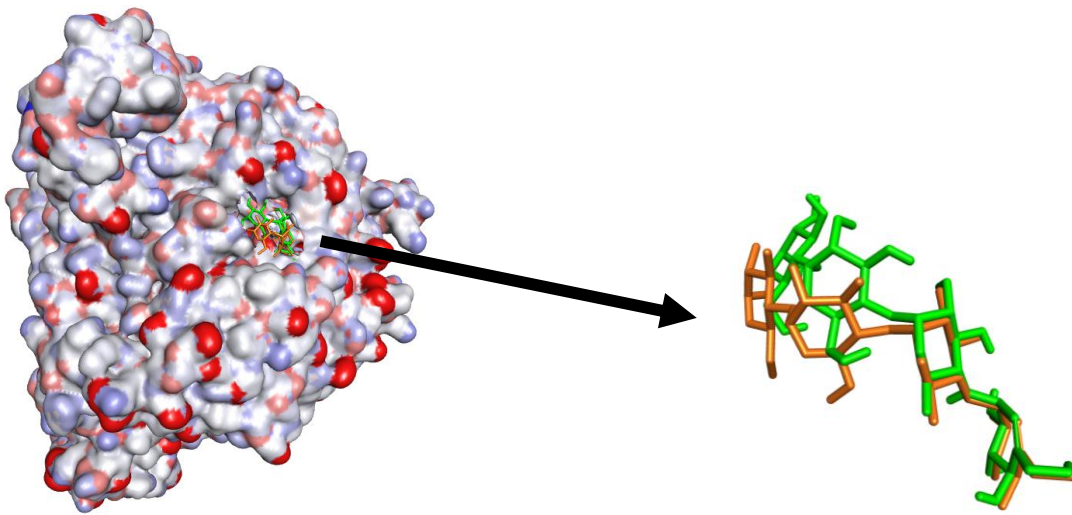
Visualisasi Interaksi Reseptor dan Ligan

Interaksi antara enzim dan ligan divisualisasikan secara 3D menggunakan Discovery Studio Visualizer. Fokus analisis adalah interaksi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara ligan dengan residu asam amino pada situs aktif protein.

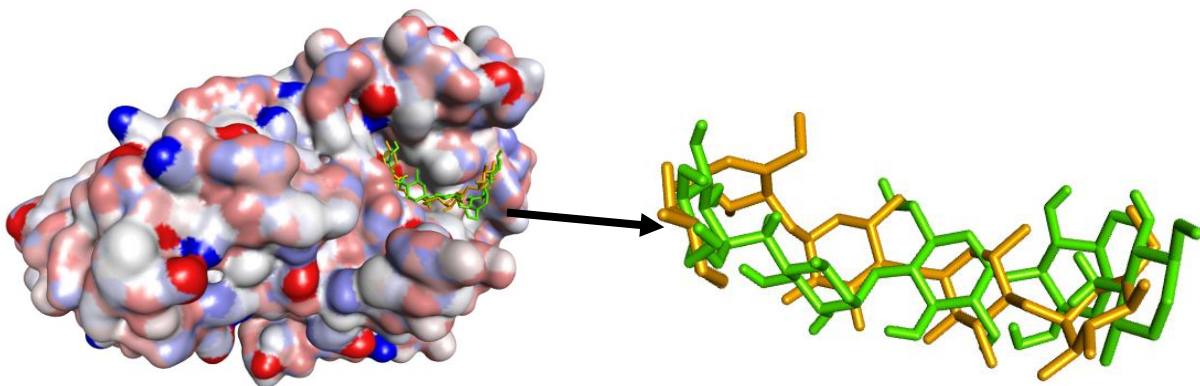
3. Hasil dan Pembahasan

Hasil validasi ditunjukkan pada Gambar 2 yang menampilkan pose terbaik ligan, yang dicapai melalui minimisasi rotasi sehingga menghasilkan kesesuaian orientasi ligan yang

serupa dengan posisi akarvosin pada acarbose. Posisi ini menunjukkan interaksi dominan dengan residu pada sisi aktif reseptor. Data validasi untuk enzim alfa glukosidase menunjukkan nilai *root mean square deviation* (RMSD) terbaik sebesar 1.558 Å dengan energi afinitas sebesar -7,009 kkal/mol. Sedangkan, data validasi untuk enzim alfa amilase menunjukkan nilai *root mean square deviation* (RMSD) terbaik 1,497 Å dengan energi afinitas sebesar -7,259 kkal/mol. Berdasarkan nilai RMSD tersebut, parameter grid box dinyatakan telah tervalidasi dengan baik dan dapat digunakan untuk studi penambatan molekuler ligan uji



Gambar 2 Hasil terbaik validasi penambatan molekuler antara ligan alami kristalografi (oranye) dan ligan alami hasil penambatan kembali (hijau) untuk enzim alfa glukosidase



Gambar 3 Hasil terbaik validasi penambatan molekuler antara ligan alami kristalografi (oranye) dan ligan alami hasil penambatan kembali (hijau) untuk enzim alfa amilase

Pada penelitian ini, metode yang digunakan ialah *targeted docking*, yaitu penambatan molekuler yang dilakukan pada sisi pengikatan protein yang telah diketahui sebelumnya. Tahapan ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa dari senyawa dalam ekstrak daun binahong sebagai inhibitor α -glukosidase dengan memperhatikan pengaruh struktur dan gugus fungsionalnya, serta membandingkannya dengan acarbose sebagai inhibitor α -glukosidase komersial menggunakan program AutoDock Vina.

Ligan yang digunakan terdiri atas ligan ko-kristal sebagai ligan pembanding dan 7 ligan dari ekstrak daun binahong yang telah lolos uji farmakokinetik dan toksisitas. Hasil dari penambatan molekuler berupa nilai energi afinitas untuk setiap ligan (Tabel 1).

Tabel 1 Nilai afinitas dan *binding site similarity* dari ligan uji terhadap enzim α -amilase dan α -glukosidase.

Senyawa	Enzim alfa glukosidase		Enzim alfa amilase	
	Energi Afinitas (kkal/mol)	Binding site similarity (%)	Energi Afinitas (kkal/mol)	Binding site similarity (%)
Androsterone	-6,244	47.06	-8,947	
Apigenin	-7,149	29.41	-8,233	
Catechin	-6,914	41.18	-7,99	
Oleic acid	-4,636	17.65	-4,86	
Quercetin-3 β -D-glucoside	-7,57	11.76	-7,636	
triterpenoids	-6,70	76.47	-8,103	
Vitexin	-6,86	58.82	-8,559	

Hasil docking menunjukkan variasi energi afinitas yang mencerminkan perbedaan kekuatan interaksi ligan terhadap kedua enzim. Senyawa **Quercetin-3 β -D-glucoside** menunjukkan afinitas tertinggi terhadap α -glukosidase (-7.57 kcal/mol), lebih rendah dibandingkan acarbose, yang mengindikasikan interaksi yang lebih stabil. Flavonoid

glikosida diketahui memiliki kemampuan tinggi dalam menghambat α -glukosidase karena adanya gugus gula yang meningkatkan kemiripan dengan substrat alami enzim, sehingga memperkuat pengikatan pada situs aktif (Tadera et al. 2006; Proença et al. 2017). Namun, terhadap α -amilase, afinitasnya relatif lebih rendah (-7.64 kcal/mol), menunjukkan adanya kecenderungan selektivitas terhadap α -glukosidase.

Sebaliknya, **Androstenone** menunjukkan afinitas yang sangat tinggi terhadap α -amilase (-8.95 kcal/mol), jauh melampaui acarbose, tetapi lebih rendah terhadap α -glukosidase (-6.24 kcal/mol). Hal ini menunjukkan bahwa α -amilase lebih mampu mengakomodasi senyawa hidrofobik. Interaksi hidrofobik diketahui berperan penting dalam stabilisasi kompleks enzim–ligan, terutama pada kantong aktif yang bersifat non-polar (de Sales et al. 2012).

Senyawa flavonoid seperti **Apigenin**, **Catechin**, dan **Vitexin** menunjukkan aktivitas yang relatif tinggi terhadap kedua enzim. Apigenin memiliki afinitas -7.15 kcal/mol terhadap α -glukosidase dan -8.23 kcal/mol terhadap α -amilase, keduanya lebih baik dibandingkan acarbose. Aktivitas flavonoid ini didukung oleh keberadaan gugus hidroksil yang memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen dengan residu aktif enzim serta struktur aromatik planar yang mendukung interaksi π - π (Kim et al. 2005; Xiao et al. 2013). Pola ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai inhibitor ganda (dual inhibitor), yang dapat menghambat kedua enzim secara simultan.

Triterpenoid menunjukkan afinitas moderat terhadap α -glukosidase (-6.70 kcal/mol) namun cukup tinggi terhadap α -amilase (-8.10 kcal/mol), yang mengindikasikan kecenderungan interaksi hidrofobik. Senyawa triterpenoid diketahui memiliki aktivitas biologis yang luas, termasuk sebagai inhibitor enzim yang dimediasi oleh interaksi non-polar (Dzubak et al. 2006). Sementara itu, **Oleic acid** menunjukkan afinitas terendah pada kedua enzim, yang mengindikasikan bahwa struktur linear dengan minim gugus fungsional tidak mendukung pembentukan interaksi yang kuat.

Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa aktivitas inhibisi sangat dipengaruhi oleh karakteristik struktur kimia ligan. Senyawa polar dengan banyak gugus hidroksil cenderung lebih aktif terhadap α -glukosidase, sedangkan senyawa hidrofobik lebih aktif terhadap α -amilase. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan

bahwa flavonoid merupakan inhibitor potensial enzim pencernaan karbohidrat dengan mekanisme interaksi yang melibatkan ikatan hidrogen dan interaksi aromatik (Tadera et al. 2006; Xiao et al. 2013).

Visualisasi *cross-docking* menggunakan *software* DSV dilakukan untuk menganalisis interaksi antara ligan dan reseptor. Senyawa pembanding acarbose beberapa ikatan hidrogen konvensional (bergaris hijau) dengan residu GLN A:603, ASP A:203, dan ARG A:202. Keberadaan beberapa ikatan hidrogen ini mengindikasikan bahwa ligan memiliki banyak gugus polar yang dapat berperan sebagai donor maupun akseptor proton, sehingga meningkatkan afinitasnya terhadap situs aktif protein. Berdasarkan penelitian Sim *et al.* (2008), terdapat tujuh residu asam amino penting yang berperan dalam proses pengikatan ligan pada reseptor, yaitu Asp443, Asp203, Thr205, Asp327, Arg526, Asp542, dan His600. Di antara residu-residu tersebut, Asp443 berfungsi sebagai nukleofil dalam reaksi katalitik reseptor yang berperan utama dalam menghidrolisis oligosakarida menjadi monosakarida. Sementara itu, Asp542 berperan sebagai residu katalitik asam/basa yang berpartisipasi dalam reaksi hidrolisis oligo- atau polisakarida menjadi monosakarida. Apabila ligan uji maupun ligan pembanding berikatan dengan residu asam amino tersebut, maka proses hidrolisis monosakarida dapat melambat atau bahkan sebagian terhambat. Perbedaan posisi pengikatan gugus atom dan jarak ikatan pada senyawa dalam kulit manggis dan daun binahong α -glukosidase memiliki pengaruh terhadap energi afinitas yang dihasilkan. Ikatan hidrogen adalah interaksi spesifik yang penting dalam proses interaksi ligan–reseptor. Semakin pendek ikatan yang terbentuk maka ikatannya menjadi semakin kuat (Kai *et al.* 2021).

Hasil docking ligan-ligan binahong terhadap **α -glukosidase** menunjukkan variasi yang signifikan dalam energi afinitas dan jenis interaksi dengan residu protein, yang dapat dikaitkan dengan potensi inhibisi kompetitif (Tabel 2). Sebagai referensi, ligan ko-kristal **Acarbose** berinteraksi dengan residu katalitik **ASP203, ASP542, dan HIS600** melalui beberapa ikatan hidrogen dengan jarak 2,13–2,98 Å, menempati situs aktif secara sempurna dan menghasilkan energi afinitas sebesar $-7,009$ kkal/mol (validasi RMSD 1,558 Å). Interaksi ini menetapkan standar untuk mengevaluasi ligan potensial dari ekstrak binahong.

Dari hasil docking, ligan flavonoid **Quercetin-3 β -D-glucoside**, **Catechin**, dan **Vitexin** membentuk **ikatan hidrogen langsung dengan residu katalitik ASP203 dan ASP327**, yang menegaskan bahwa ligan-ligan ini menempati situs aktif α -glukosidase. Selain itu, interaksi π -alkyl dengan residu aromatik seperti **PHE575**, **TRP406**, dan **TYR299** turut menstabilkan ligan dalam kantong aktif. Energi afinitas ketiga ligan ini berkisar antara $-6,914$ hingga $-7,57$ kkal/mol, mendekati atau sedikit lebih baik dibanding acarbose, menunjukkan bahwa flavonoid ini memiliki potensi pengikatan kompetitif yang tinggi. Kombinasi antara ikatan hidrogen dengan residu katalitik dan interaksi π -alkyl menjelaskan stabilitas pose ligan dan mendukung prediksi efek inhibisi α -glukosidase yang signifikan.

Ligan **Apigenin dan triterpenoid** menunjukkan interaksi hidrogen dengan residu non-katalitik (misal GLN603, TYR605) dan stabilisasi tambahan melalui π -alkyl. Meskipun energi afinitasnya relatif tinggi ($-6,2$ hingga $-6,7$ kkal/mol), interaksi tersebut menunjukkan bahwa ligan-ligan ini berada di kantong dekat situs aktif, sehingga kemungkinan efektivitas inhibisinya lebih rendah dibanding flavonoid yang berikatan langsung dengan residu katalitik.

Sebaliknya, ligan seperti **Androsterone dan Oleic acid** terutama menunjukkan interaksi π -alkyl dan hidrofobik dengan residu aromatik atau alkil (misal PHE450, TRP406, TYR299, ALA576), tanpa H-bond dengan residu katalitik. Energi afinitas mereka lebih rendah ($-4,636$ hingga $-6,244$ kkal/mol), menunjukkan bahwa ligan-ligan ini mungkin hanya menempati kantong hidrofobik dekat situs aktif atau permukaan protein, sehingga kontribusi terhadap inhibisi enzim diprediksi minimal.

Secara keseluruhan, perbandingan dengan acarbose menegaskan bahwa ligan dengan **ikatan hidrogen ke residu katalitik** memiliki potensi pengikatan kompetitif yang kuat. Interaksi tambahan π -alkyl dan hidrofobik berperan dalam stabilisasi kompleks ligan-enzim, namun ligan yang dominan berinteraksi hanya melalui kontak hidrofobik cenderung kurang efektif. Temuan ini menunjukkan bahwa **flavonoid seperti Quercetin-3 β -D-glucoside, Catechin, dan Vitexin** merupakan kandidat utama inhibitor kompetitif α -glukosidase, yang efektivitas pengikatannya mendekati atau bahkan melebihi ligan

pembandingan acarbose, mendukung potensi farmakologis ekstrak binahong sebagai antidiabetik alami.

Tabel 2 Interaksi Ligan Hasil Penambatan Molekuler terhadap Enzim α -glukosidase

Kompleks Ligan	Protein-	Ikatan Hidrogen dan Jarak Ikatannya (\AA)	Interaksi π -anion	Interaksi Π -sigma	Interaksi Π -alkil	Interaksi π - π
Acarbose pembandingan)	(ligan	ASP A:203 (2,53), ASP A:542 (2,13 dan 2,98), HIS A:600 (2,22 dan 2,58)				
Androsterone					PHE A:450, TRP A:406, TYR A:299,	
Apigenin					PHE A:575, TYR A:299	
Catechin		ASP A:203, ASP A:327			PHE A:575, TYR A:299	
Oleic acid		ASP A:327 ASP A:443			TRP A:406, ALA A:576, PHE A:575,	

		TYR A:299
Quercetin-3 β -D-glucoside	ASP A:203 dan ASP A:327	PHE A:575, TRP A:406, TYR A:299
triterpenoids	GLN A:603 (2,5), TYR A:605 (1,98).	
Vitexin	ASP A:203 (2,29), ASP A:443 (2,32, MET A:444 (2,95), TYR A:605 (2,88)	TRP A:406, TYR A:299

Hasil simulasi docking ligan-ligan yang berasal dari ekstrak *binahong* terhadap enzim **alpha-amylase** menunjukkan variasi energi afinitas dan pola interaksi yang berkorelasi dengan potensi inhibisi aktifitas enzim. Sebagai ligan kontrol, **Acarbose** yang merupakan inhibitor kompetitif yang diketahui untuk α -amylase membentuk interaksi hidrogen stabil dengan residu katalitik termasuk **ASP300**, **GLY164**, **HIS201**, **SER105**, dan **TRP59**, serta menempati kantong aktif secara optimal (Tadera et al. 2006; Proença et al. 2017). Energi afinitas acarbose terhadap α -amylase mencapai $-7,259$ kkal/mol dengan nilai RMSD $1,497$ Å, yang menunjukkan akurasi metode docking mengikuti standar validasi (<2 Å) (Morris et al. 2009; Trott & Olson 2010).

Beberapa flavonoid yang diuji menunjukkan kemampuan pengikatan yang sama atau lebih kuat dibanding acarbose. **Quercetin-3 β -D-glucoside** (QBD) mampu membentuk ikatan hidrogen dengan posisi katalitik **ASP197, ASP300, dan GLU233** pada α -amylase, serta berinteraksi melalui kontak π -alkyl dengan residu aromatik seperti **HIS305 dan VAL163**. Energi afinitas yang tercatat ($-7,636$ kkal/mol) menunjukkan pengikatan yang kompetitif dan stabil, sejalan dengan temuan bahwa flavonoid dengan banyak gugus hidroksil cenderung memiliki afinitas tinggi terhadap situs aktif karbohidrat-hidrolase (Xiao et al. 2013; Kim et al. 2005).

Catechin juga memperlihatkan pola interaksi mirip dengan acarbose, yakni ikatan hidrogen dengan residu katalitik **ASP300 dan ASP327**, ditambah interaksi π -sigma dengan **TYR62** dan π -alkyl dengan **TRP59 dan VAL163**, menghasilkan energi afinitas $-7,99$ kkal/mol. Hal ini mengindikasikan kemiripan mekanisme pengikatan antara catechin dan acarbose, serta memperkuat peran interaksi hidrogen bersama kontak heteroaromatik dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan-enzim (Xiao et al. 2013).

Senyawa **Vitexin** menunjukkan interaksi hidrogen dengan **ASP300, HIS299, dan TYR151**, meskipun tanpa banyak π - π atau π -alkyl extended, energi afinitasnya sangat rendah ($-8,559$ kkal/mol). Nilai ini menunjukkan stabilisasi pose yang lebih tinggi daripada acarbose, yang menyerupai kenyataan bahwa beberapa glikosida flavonoid mampu mengisi kantong aktif secara optimal melalui pengikatan multivalent, termasuk interaksi polar dan hidrofobik tambahan (Proença et al. 2017).

Interaksi ligan non-flavonoid seperti **Apigenin** dan triterpenoid menampilkan pola yang lebih heterogen. Apigenin berikatan melalui H-bond dengan **ASP197**, sementara triterpenoid membentuk H-bond dengan **GLU233**, bersama kontak hidrofobik π -alkyl dengan residu seperti **LEU162 dan TYR62**. Energi afinitas masing-masing berada pada kisaran $-8,233$ kkal/mol untuk apigenin dan $-8,103$ kkal/mol untuk triterpenoid, menunjukkan bahwa meskipun tidak semua interaksi terjadi pada residu katalitik utama, ligan-ligan ini menempati kantong dekat aktif dan berkontribusi terhadap stabilitas kompleks melalui kombinasi interaksi polar dan hidrofobik (Dzubak et al. 2006).

Di sisi lain, ligan yang memiliki dominasi interaksi hidrofobik tanpa kontribusi H-bond yang kuat terhadap residu katalitik, seperti **Androsterone** dan **Oleic acid**, menunjukkan energi

afinitas yang berbeda jauh, yakni $-8,947$ kkal/mol untuk androsterone dan $-4,86$ kkal/mol untuk oleic acid. Androsterone terutama berinteraksi melalui π -alkyl dan hidrofobik dengan residu seperti **ALA198**, **LEU162**, **LEU165**, dan **VAL163**, sementara oleic acid hanya menunjukkan beberapa H-bond minor pada HIS201 dan TYR151 serta interaksi pi-alkyl. Pola ini menunjukkan bahwa ligan hidrofobik cenderung berikatan pada kantong perifer atau non-katalitik yang kurang spesifik, sehingga kontribusinya terhadap inhibisi enzim kompetitif kurang optimal (de Sales et al. 2012).

Secara keseluruhan, ligan-ligan dengan interaksi hidrogen kuat dengan residu katalitik utama serta dukungan interaksi aromatik (π -alkyl, π -sigma, π - π) cenderung menunjukkan energi afinitas yang lebih rendah atau setara dengan acarbose. Kombinasi interaksi polar dan hidrofobik ini konsisten dengan pola yang dilaporkan dalam literatur bahwa inhibitor yang efektif terhadap α -amilase biasanya meniru interaksi substrat alami melalui ikatan hidrogen dominan serta kontak aromatik/hidrofobik tambahan (Tadera et al. 2006; Xiao et al. 2013). Dengan demikian, flavonoid seperti Quercetin-3 β -D-glucoside, catechin, dan vitexin muncul sebagai kandidat kuat untuk inhibitor kompetitif α -amylase, mendukung potensi farmakologis ekstrak *binahong* sebagai antidiabetik alami.

Tabel 3 Interaksi Ligan Hasil Penambatan Molekuler terhadap Enzim α -amilase

Kompleks Ligan	Protein-	Ikatan Hidrogen dan Jarak Ikatannya (\AA)	Interaksi π -anion	Interaksi Π -sigma	Interaksi Π -alkil	Interaksi π - π
Acarbose (ligan pembanding)	(ligan)	ASP A:300, GLY A:164, HIS A:201, SER A:105, TRP A:59				
Androsterone		GLN A:63			ALA A:198, LEU	

			A:162, LEU A:165, VAL A:163
Apigenin	ASP A:197		LEU A:162, VAL A:163
Catechin	ASP A:300, ASP A:327	TYR A:62	TRP A:59, VAL A:163
Oleic acid	HIS A:201, TYR A:151		ALA A:198. LEU A:162, LEU A:165, TYR A:62, TRP A:58, TRP A:59
Quercetin-3 β -D- glucoside	ASP A:197, ASP A:300, GLU A:233		HIS A:305, VAL A:163
triterpenoids	GLU A:233		TYR A:62
Vitexin	ASP A:300, HIS A:299, TYR A:151)		

4. Simpulan

Hasil docking ligan-ligan dari ekstrak *binahong* terhadap α -amylase dan α -glukosidase menunjukkan bahwa flavonoid seperti Vitexin, Quercetin-3 β -D-glucoside, Catechin, dan Apigenin membentuk interaksi H-bond dengan residu katalitik serta kontak π -alkyl dan π - π dengan residu aromatik di kantong aktif, menghasilkan energi afinitas rendah yang setara atau lebih baik dibanding ligan ko-krystal acarbose, menandakan kompleks yang stabil dan potensi inhibisi kompetitif yang tinggi; sementara ligan hidrofobik atau non-polar, termasuk Oleic acid dan Androsterone, cenderung berinteraksi secara perifer melalui kontak hidrofobik dan π -alkyl tanpa keterlibatan residu katalitik utama, sehingga efektivitas inhibisinya lebih rendah. Temuan ini menegaskan bahwa flavonoid dalam ekstrak *binahong* merupakan kandidat potensial untuk inhibitor α -amylase dan α -glukosidase multi-target, mendukung peran farmakologisnya sebagai antidiabetik alami.

5. Saran

Berdasarkan hasil docking, disarankan untuk melakukan studi lanjutan menggunakan dinamika molekuler (Molecular Dynamics, MD) untuk mengevaluasi stabilitas dan fleksibilitas kompleks ligan–enzim secara dinamis serta interaksi waktu nyata di kantong aktif. Selain itu, penelitian dapat diperluas dengan uji in vitro tambahan menggunakan kombinasi ligan untuk menilai potensi efek sinergis terhadap penghambatan α -amylase dan α -glukosidase. Hasil ini juga dapat menjadi dasar untuk pengembangan formulasi ekstrak binahong atau isolat flavonoid sebagai antidiabetik multi-target yang lebih efektif dan stabil secara farmakologis.

Daftar Pustaka

- American Diabetes Association. 2023. *Standards of medical care in diabetes—2023*. Diabetes Care, 46(Suppl. 1): S1–S291.
- Astuti, S.M., Sakinah, A.M., Andayani, R., & Risch, A. 2011. Determination of saponin compound from *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis plant (Binahong) to potential treatment for several diseases. *Journal of Agricultural Science*, 3(4): 224–232.
- Bischoff, H. 1994. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. *European Journal of Clinical Investigation*, 24(S3): 3–10.
- de Sales PM, de Souza PM, Simeoni LA, Silveira D. 2012. α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds. *J Pharm Pharm Sci*. 15(1):141–183.
- Dzubak P, Hajduch M, Vydra D, Hustova A, Kvasnica M, Biedermann D, Markova L, Urban M, Sarek J. 2006. Pharmacological activities of natural triterpenoids. *Nat Prod Rep*. 23(3):394–411.
- Kim YM, Jeong YK, Wang MH, Lee WY, Rhee HI. 2005. Inhibitory effect of pine extract on α -glucosidase activity. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(4):715–721.

- Krentz, A.J., & Bailey, C.J. 2005. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65(3): 385–411.
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem* 30(16):2785–2791.
- Morris, G.M., & Lim-Wilby, M. 2008. Molecular docking. In: *Molecular Modeling of Proteins*. Humana Press: 365–382.
- Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*. 30(16):2785–2791.
- Proença C, Freitas M, Ribeiro D, et al. 2017. α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Phytochem Rev* 16(1):1–15.
- Proença C, Freitas M, Ribeiro D, Oliveira EFT, Sousa JLC, Tomé SM, Ramos MJ, Silva AMS, Fernandes PA, Fernandes E. 2017. α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Phytochemistry Reviews*. 16:1–15.
- Sari, R., Widyastuti, N., & Sari, D. 2015. Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) dan pengaruhnya terhadap kadar glukosa darah. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(2): 45–52.
- Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *J Nutr Sci Vitaminol* 52(2):149–153.
- Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *J Nutr Sci Vitaminol*. 52(2):149–153.
- Tadera, K., Minami, Y., Takamatsu, K., & Matsuoka, T. 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 52(2): 149–153.
- Trott O, Olson AJ. 2010. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking. *J Comput Chem* 31(2):455–461.
- Trott O, Olson AJ. 2010. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking. *J Comput Chem*. 31(2):455–461.
- van de Laar, F.A., Lucassen, P.L., Akkermans, R.P., van de Lisdonk, E.H., Rutten, G.E., & van Weel, C. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Xiao J, Ni X, Kai G, Chen X. 2013. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: structure–activity relationship. *Crit Rev Food Sci Nutr* 53(5):497–506.
- Xiao J, Ni X, Kai G, Chen X. 2013. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: structure–activity relationship. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 53(5):497–506.