



Department of Digital Business

Journal of Artificial Intelligence and Digital Business (RIGGS)

Homepage: <https://journal.ilmudata.co.id/index.php/RIGGS>

Vol. 5 No. 2 (2026) pp: 9593-9600

P-ISSN: 2963-9298, e-ISSN: 2963-914X

In Silico Study of *Eleutherine Palmifolia* as Antidiabetic Candidate

Deani¹, Aprizal Maulana², Zaki Yustawan³, Riska Siti Nurjanah⁴, Siti Fatimah⁵, Nabilla Sulistiyawati⁶, Himyatul Hidayah⁷

¹⁻⁷Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang

fm23.deani@mhs.ubpkarawang.ac.id, fm24.zakiyustawan@mhs.ubpkarawang.ac.id,

fm24.riskanurjanah@mhs.ubpkarawang.ac.id, fm24.nabillasulistiyawati@mhs.ubpkarawang.ac.id,

fm24.sitifatimah@mhs.ubpkarawang.ac.id, fm24.aprizalmaulana@mhs.ubpkarawang.ac.id,

himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh gangguan regulasi kadar glukosa darah akibat defisiensi atau resistensi insulin. Prevalensi penyakit ini terus meningkat secara global dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas di berbagai negara. Penggunaan obat antidiabetes konvensional, seperti golongan sulfonilurea, masih memiliki berbagai keterbatasan, terutama risiko terjadinya hipoglikemia dan efek samping lainnya. Oleh karena itu, diperlukan upaya pengembangan kandidat obat antidiabetes yang lebih aman dan efektif, termasuk yang berasal dari bahan alam. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa aktif bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*) sebagai kandidat antidiabetes melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking* terhadap reseptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ). Preparasi protein dan ligan serta proses penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock dan PyRx pada struktur protein PPAR γ (PDB ID: 2PRG). Hasil validasi metode menunjukkan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) sebesar 1,96 Å yang menandakan metode docking valid dan dapat digunakan. Prediksi farmakokinetika dan toksisitas dilakukan menggunakan pkCSM, sedangkan evaluasi kelayakan sebagai obat oral dianalisis berdasarkan Lipinski's Rule of Five melalui SwissADME. Dari 20 senyawa yang diuji, terdapat 8 senyawa yang memenuhi kriteria drug-likeness. Hasil virtual screening menunjukkan bahwa senyawa *Eleutherine* memiliki energi ikatan terbaik sebesar -7,45 kkal/mol dengan konstanta inhibisi 3,48 μ M, mendekati ligan alami yang memiliki energi ikatan -8,98 kkal/mol. Analisis interaksi molekuler menunjukkan terbentuknya ikatan hidrogen dengan residu GLN 286 dan SER 289 serta beberapa interaksi hidrofobik yang serupa dengan ligan alami. Berdasarkan hasil tersebut, senyawa *Eleutherine* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes oral melalui mekanisme aktivasi reseptor PPAR γ .

Kata Kunci: *Eleutherine palmifolia*, Bawang Dayak, Antidiabetes, Molecular Docking, PPAR γ , *In silico*

1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi maupun kerja insulin. International Diabetes Federation (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2021 terdapat 537 juta penduduk dewasa usia 20–79 tahun yang hidup dengan diabetes dan diperkirakan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045 (Sun *et al.*, 2022). Tingginya prevalensi diabetes menjadikan penyakit ini sebagai salah satu masalah kesehatan global yang memerlukan pengembangan terapi antidiabetes yang lebih efektif dan aman (WHO, 2023).

Pengobatan diabetes melitus tipe 2 umumnya menggunakan obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas. Meskipun efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, penggunaan sulfonilurea dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia dan peningkatan berat badan (Kalra *et al.*, 2015). Kondisi tersebut mendorong pengembangan kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam dengan efek samping yang lebih minimal (DeFronzo *et al.*, 2015).

Salah satu tanaman herbal yang berpotensi sebagai kandidat antidiabetes adalah bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*). Tanaman ini diketahui mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolik, anthraquinone, dan naphthoquinone yang memiliki aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antidiabetes (Ahmad *et al.*, 2018). Kandungan flavonoid pada *Eleutherine palmifolia* diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu membantu meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki metabolisme glukosa. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa ekstrak *Eleutherine palmifolia* memiliki aktivitas antihiperlipidemik dan antioksidan yang berpotensi digunakan sebagai agen antidiabetes alami (Salsabila *et al.*, 2025).

Perkembangan teknologi dalam penemuan obat mendorong penggunaan metode *in silico* sebagai pendekatan awal dalam evaluasi kandidat senyawa bioaktif. Salah satu metode yang banyak digunakan adalah *molecular docking* karena mampu memprediksi afinitas interaksi antara ligan dan protein target secara cepat dan efektif (Chaudhary & Tyagi, 2024). Salah satu target protein yang berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin adalah Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) sehingga reseptor ini banyak digunakan sebagai target terapi diabetes melitus tipe 2.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis potensi senyawa aktif dari *Eleutherine palmifolia* sebagai kandidat antidiabetes menggunakan pendekatan *in silico* melalui metode *molecular docking* terhadap reseptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ).

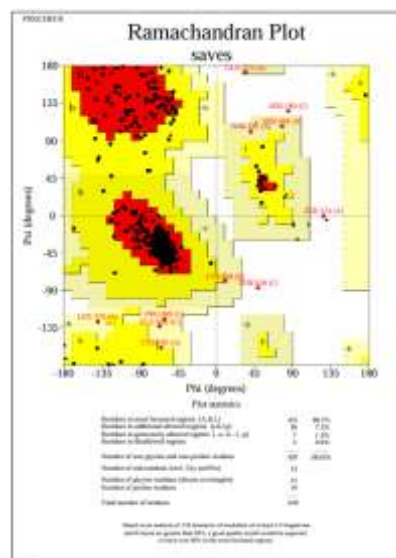
2. Metode Penelitian

Penelitian *molecular docking* dilakukan menggunakan laptop Asus Vivobook dengan sistem operasi Microsoft Windows 11 64-bit, prosesor Intel® Core™ i5, dan RAM 16 GB. Struktur protein target Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) dengan kode PDB 2PRG diperoleh dari <http://www.rcsb.org/pdb>, kemudian dipreparasi menggunakan AutoDock dengan menghilangkan molekul air dan menambahkan muatan. Pemisahan ligan alami dari reseptor dilakukan menggunakan Molegro Molecular Viewer. Validasi metode docking dilakukan melalui *redocking* ligan native ke reseptor menggunakan AutoDock. Senyawa uji diperoleh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), kemudian struktur ligan disiapkan menggunakan MarvinSketch dalam format .mol2 dan .mrv. Prediksi farmakokinetika dan toksisitas dilakukan menggunakan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkCSM>), sedangkan evaluasi kelayakan obat oral dilakukan menggunakan SwissADME (<https://www.swissadme.ch>). Proses virtual screening dan docking dilakukan menggunakan PyRx untuk memperoleh nilai afinitas ikatan antara ligan dan reseptor, kemudian hasilnya divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio untuk menganalisis interaksi ligan dengan residu asam amino pada reseptor target.

3. Hasil dan Diskusi

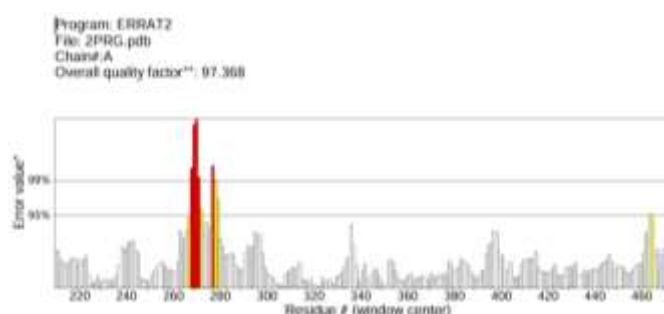
a. Analisis dan Identifikasi Reseptor

Analisis reseptor dilakukan menggunakan protein target PPAR γ dengan kode PDB 2PRG yang diperoleh dari Protein Data Bank melalui situs <https://www.rcsb.org>. Struktur kristal protein kemudian diunduh dalam format .pdb untuk digunakan pada tahapan penelitian selanjutnya. Evaluasi kualitas struktur protein dilakukan melalui analisis Plot Ramachandran menggunakan situs www.ebi.ac.uk/pdbsum. Analisis tersebut digunakan untuk menilai distribusi sudut dihedral residu asam amino pada struktur protein. Protein dinilai memiliki kualitas yang baik apabila jumlah residu non-glisin pada daerah *disallowed regions* kurang dari 0,8% dan persentase residu pada *most favoured regions* lebih dari 90% (Ruswanto et al., 2018).



Gambar 1. Hasil Plot Ramachandran 2PRG

Berdasarkan hasil analisis Plot Ramachandran, struktur protein PPAR γ menunjukkan kualitas yang baik dengan persentase residu pada most favoured regions sebesar 90,7%, additional allowed regions sebesar 7,2%, generously allowed regions sebesar 1,4%, dan disallowed regions sebesar 0,6%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar residu berada pada wilayah yang diizinkan sehingga struktur protein dinilai stabil dan layak digunakan dalam *proses molecular docking*.



Gambar 2. Hasil Overall Quality Factor ERRAT 2PRG

Pengujian menggunakan ERRAT dilakukan untuk menilai mutu dan keakuratan struktur protein hasil kristalografi melalui parameter overall quality factor pada reseptor yang dianalisis. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa reseptor PPAR γ memiliki kualitas struktur yang baik dan masih berada dalam rentang yang dapat diterima untuk digunakan pada penelitian *molecular docking*. Struktur protein dengan resolusi tinggi umumnya menunjukkan nilai quality factor mendekati atau melebihi 95% (Pratama et al., 2021).

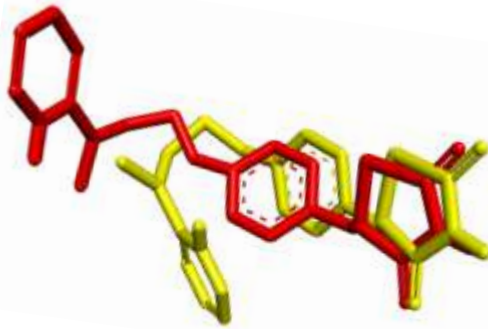
b. Validasi Metode Docking

Proses validasi *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock untuk menentukan posisi serta ukuran grid box yang akan digunakan pada proses penambatan molekul. Tahap validasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa metode dan parameter docking yang digunakan telah sesuai dan mampu mereproduksi posisi ligan pada sisi aktif reseptor. Metode docking dinyatakan valid apabila menghasilkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) kurang dari 2 Å, sehingga parameter yang digunakan dapat diterapkan pada proses docking selanjutnya (Ruswanto et al., 2017).

Tabel 1. Pengaturan Grid Box dan Hasil Validasi Docking

Kode PDB	2PRG	
Center (Å)	x	50.806
	y	-38.214
	z	19.575
Box Dimension (Å)	x	40
	y	40
	z	40
Spacing	0.375	
RMSD	1,96 Å	
Binding Affinity (kkal/mol)	-9,40	

Nilai RMSD pada reseptor 2PRG yang diperoleh ≤ 2 Å menunjukkan bahwa proses docking yang dilakukan telah memenuhi kriteria validasi. Hasil tersebut menandakan bahwa parameter serta posisi grid box yang digunakan sudah sesuai sehingga dapat digunakan pada tahapan virtual screening dan docking senyawa berikutnya.



Gambar 3. Overlay Struktur Ligan Alami

Validasi docking dilakukan dengan membandingkan kesesuaian pose antara ligan alami dengan ligan hasil docking. Nilai RMSD yang semakin kecil menunjukkan bahwa posisi ligan hasil docking semakin mendekati posisi ligan alami pada sisi aktif reseptor. Reseptor 2PRG menunjukkan nilai RMSD yang rendah sehingga menandakan tingkat kesesuaian pose yang baik. Berdasarkan hasil tersebut, reseptor dinyatakan valid dan dapat digunakan pada tahap virtual screening sebagai reseptor target. Visualisasi hasil validasi menunjukkan ligan sebelum penambahan berwarna merah, sedangkan ligan setelah penambahan berwarna kuning.

c. Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetik

Prediksi toksisitas dilakukan terlebih dahulu menggunakan website [pkCSM](#) terhadap 20 senyawa untuk mengetahui tingkat keamanan senyawa melalui parameter *AMES toxicity* dan hepatotoksitas. Analisis tersebut digunakan untuk memprediksi potensi mutagenik serta efek toksik senyawa terhadap hati (Mujtahid *et al.*, 2024). Berdasarkan hasil prediksi, diperoleh 10 senyawa yang tidak bersifat toksik sehingga dapat dilanjutkan pada tahap farmakokinetika.

Prediksi farmakokinetika dilakukan melalui parameter ADME meliputi *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan CaCo-2 untuk mengetahui kemampuan absorpsi senyawa, blood-brain barrier (BBB) dan volume distribusi (VDs) untuk memprediksi distribusi senyawa di dalam tubuh, aktivitas enzim CYP3A4 untuk memprediksi metabolisme, serta Total Clearance dan substrat OCT2 renal untuk mengetahui proses ekskresi senyawa (Pires *et al.*, 2015; Krihariyani *et al.*, 2020; Rahmawaty *et al.*, 2022).

d. Lipinski's Rule Of Five

Studi *Lipinski's Rule of Five* dilakukan menggunakan website [SwissADME](#) untuk mengevaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral berdasarkan karakteristik fisikokimia. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul, lipofilitas (Log P), donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta molar refractivity. Berat molekul <500 g/mol menunjukkan kemampuan senyawa yang lebih baik dalam melewati membran biologis sehingga mendukung absorpsi oral. Nilai Log P digunakan untuk memprediksi keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik yang berpengaruh terhadap absorpsi dan distribusi. Donor dan akseptor ikatan hidrogen berkaitan dengan kelarutan serta permeabilitas membran, dimana jumlah yang berlebihan dapat menurunkan penetrasi senyawa (Naufa *et al.*, 2021). *Molar refractivity* menggambarkan polarisabilitas molekul dan karakteristik struktur senyawa dalam sistem biologis (Mardianingrum *et al.*, 2021). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa 8 dari 10 senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

Hasil yang menunjukkan bahwa 8 dari 10 senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* mengindikasikan bahwa sebagian besar senyawa dalam bawang dayak memiliki karakteristik fisikokimia yang sesuai untuk kandidat obat oral. Pemenuhan parameter berat molekul, nilai Log P, donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta *molar refractivity* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi memiliki kemampuan absorpsi dan permeabilitas yang baik dalam sistem biologis. Kondisi ini menjadi penting karena karakteristik fisikokimia suatu senyawa dapat memengaruhi proses distribusi dan ketersediaannya di dalam tubuh. Oleh karena itu, hasil evaluasi ini memberikan informasi awal bahwa sebagian besar senyawa yang dianalisis memiliki profil yang mendukung untuk dikembangkan lebih lanjut pada tahap penelitian berikutnya.

Selain itu, hasil evaluasi menggunakan *SwissADME* juga menunjukkan bahwa pendekatan *in-silico* dapat digunakan sebagai metode penyaringan awal untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki karakteristik sesuai

dengan kriteria kandidat obat oral. Melalui proses ini, peneliti dapat memperoleh gambaran mengenai kelayakan senyawa berdasarkan parameter fisikokimia sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut. Keberadaan 8 senyawa yang memenuhi kriteria Lipinski menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa bawang dayak memiliki profil yang baik dari aspek *drug-likeness*. Temuan ini memperkuat hasil analisis sebelumnya dan memberikan dasar yang lebih kuat untuk penelitian lanjutan terkait potensi senyawa aktif bawang dayak berdasarkan karakteristik yang telah dievaluasi melalui pendekatan komputasi.

e. Virtual Screening dan Docking Ligan Terhadap Reseptor Target

Virtual screening dilakukan untuk mengevaluasi afinitas terbaik dari turunan senyawa bawang dayak yang telah melalui tahap uji toksisitas, sifat farmakokinetik, serta *Lipinski's Rule of Five* terhadap reseptor PPAR γ , sehingga dapat diketahui potensi senyawa dalam menghambat reseptor tersebut. Proses *molecular docking* setiap senyawa terhadap reseptor diawali dengan penentuan grid pada reseptor menggunakan program AutoGrid. Selanjutnya, proses penambatan dilakukan dengan menggunakan parameter *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dengan 100 kali run (GA runs) untuk memperoleh konformasi ikatan yang paling stabil dan nilai afinitas terbaik (Pratama *et al.*, 2017).

Tabel 2. Hasil Virtual Screening Reseptor (2PRG)

Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)
Ligan Alami (2PRG)	-8,98	0,26
Glibenclamide	-9,85	0,06
<i>Eleutherine</i>	-7,45	3,48
<i>Methylantraquinone</i>	-7,24	4,91
<i>Kaemferol</i>	-7,19	5,38
<i>Naphthoquinone</i>	-6,80	10,34
<i>Quercetin</i>	-5,63	13,77
<i>Naphthalene</i>	-5,20	154,51
<i>Quinone</i>	-4,87	270,45
<i>Glucopyranoside</i>	-4,29	722,53

Delapan senyawa yang berinteraksi dengan reseptor PPAR γ menunjukkan perbedaan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terhadap ligan alami. *Eleutherine* memiliki energi ikatan dan konstanta inhibisi paling mendekati ligan alami. *Eleutherine* juga teridentifikasi sebagai senyawa terbaik berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terendah.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa *Eleutherine* memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya dalam membentuk kompleks yang stabil dengan reseptor PPAR γ , yang tercermin dari nilai energi ikatan yang lebih rendah serta konstanta inhibisi yang lebih kecil. Dalam studi *molecular docking*, nilai energi ikatan yang semakin negatif mengindikasikan bahwa proses pengikatan antara ligan dan protein berlangsung secara lebih spontan dan membutuhkan energi yang lebih rendah untuk mempertahankan kestabilan kompleks yang terbentuk. Sementara itu, konstanta inhibisi yang rendah menunjukkan bahwa konsentrasi senyawa yang diperlukan untuk berinteraksi dengan target biologis relatif lebih kecil, sehingga mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih tinggi terhadap reseptor. Kedekatan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi *Eleutherine* dengan ligan alami mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menempati dan berinteraksi pada kantong aktif reseptor dengan karakteristik yang relatif serupa dengan ligan referensi. Kondisi ini memberikan gambaran bahwa *Eleutherine* berpotensi menghasilkan respons biologis yang sebanding dengan ligan alami melalui mekanisme pengikatan yang mendukung aktivasi atau modulasi fungsi reseptor PPAR γ . Oleh karena itu, berdasarkan parameter afinitas pengikatan yang diperoleh dari proses *virtual screening*, *Eleutherine* dapat dipertimbangkan sebagai kandidat senyawa yang paling prospektif untuk diteliti lebih lanjut melalui analisis interaksi molekuler yang lebih mendalam maupun pengujian eksperimental guna mengonfirmasi aktivitas biologisnya terhadap target yang diteliti.

f. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi dilakukan pada senyawa terbaik yang diperoleh dari hasil virtual screening untuk memprediksi kemungkinan interaksi antara ligan dan residu asam amino pada protein target. Analisis kemudian difokuskan pada jenis interaksi yang terbentuk, terutama ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, guna memahami mekanisme pengikatan senyawa terhadap protein. Ikatan hidrogen merupakan interaksi elektrostatik yang terjadi antara atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif dengan atom elektronegatif lainnya, umumnya melibatkan nitrogen, oksigen, atau fluor (Suartha *et al.*, 2016). Interaksi hidrofobik terjadi karena kecenderungan molekul nonpolar untuk berasosiasi dalam lingkungan berair, sehingga meminimalkan gangguan terhadap jaringan ikatan hidrogen air. Interaksi ini dipengaruhi oleh karakteristik geometris zat terlarut seperti ukuran, bentuk, serta orientasi molekul dalam sistem (Sun, 2022).

Visualisasi interaksi ligan–protein memberikan informasi yang sangat penting dalam menjelaskan mengapa suatu senyawa mampu menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya. Nilai energi ikatan yang diperoleh dari proses *molecular docking* pada dasarnya hanya menunjukkan tingkat kestabilan kompleks yang terbentuk secara kuantitatif, sedangkan analisis visualisasi memungkinkan peneliti untuk memahami aspek kualitatif dari interaksi tersebut. Melalui pengamatan terhadap posisi ligan di dalam kantong aktif protein, dapat diketahui residu-residu asam amino yang berperan penting dalam proses pengikatan, baik melalui ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi van der Waals, maupun jenis interaksi nonkovalen lainnya. Keberadaan interaksi-interaksi tersebut berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-protein karena mampu mempertahankan posisi ligan pada situs aktif sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya pelepasan ligan dari protein target. Semakin banyak interaksi yang terbentuk pada residu-residu penting di dalam kantong aktif, maka semakin besar pula peluang suatu senyawa untuk menghasilkan efek biologis yang diharapkan. Oleh karena itu, analisis visualisasi tidak hanya digunakan sebagai pelengkap hasil *docking*, tetapi juga menjadi dasar dalam menginterpretasikan potensi aktivitas biologis suatu senyawa secara lebih mendalam dan komprehensif.

Selain jumlah interaksi yang terbentuk, lokasi terjadinya interaksi juga menjadi faktor yang sangat menentukan dalam keberhasilan proses pengikatan ligan terhadap protein target. Suatu senyawa dapat menunjukkan nilai afinitas yang baik apabila mampu berinteraksi secara langsung dengan residu-residu kunci yang terlibat dalam mekanisme kerja protein. Residu-residu tersebut umumnya berperan dalam aktivitas katalitik, pengenalan substrat, maupun proses regulasi fungsi protein. Ketika ligan mampu menempati ruang yang sama dengan substrat alami atau berikatan pada residu yang memiliki peranan penting dalam aktivitas biologis protein, maka ligan berpotensi menghambat atau memodulasi fungsi protein tersebut. Sebaliknya, apabila interaksi yang terbentuk hanya terjadi pada residu yang tidak berperan signifikan terhadap aktivitas protein, maka efek biologis yang dihasilkan cenderung lebih rendah meskipun nilai energi ikatannya relatif baik. Oleh sebab itu, evaluasi terhadap posisi ligan dan keterlibatannya dengan residu-residu penting menjadi salah satu aspek utama dalam menentukan kualitas hasil *virtual screening* serta dalam menyeleksi kandidat senyawa yang layak untuk dikembangkan lebih lanjut pada tahap penelitian berikutnya.

Ikatan hidrogen sering kali menjadi perhatian utama dalam analisis visualisasi karena interaksi ini memiliki kontribusi yang besar terhadap spesifisitas pengikatan ligan. Ikatan hidrogen mampu membantu mengarahkan orientasi ligan sehingga berada pada posisi yang optimal di dalam kantong aktif protein. Selain meningkatkan kestabilan kompleks, ikatan hidrogen juga berperan dalam menentukan selektivitas suatu senyawa terhadap target biologis tertentu. Jumlah ikatan hidrogen yang lebih banyak tidak selalu menjamin aktivitas yang lebih tinggi, karena efektivitas interaksi juga dipengaruhi oleh panjang ikatan, sudut geometris, serta lokasi residu yang terlibat dalam pembentukan ikatan tersebut. Dalam banyak penelitian penemuan obat berbasis komputasi, keberadaan ikatan hidrogen dengan residu penting sering digunakan sebagai indikator bahwa suatu senyawa memiliki peluang untuk menunjukkan aktivitas biologis yang baik. Oleh karena itu, identifikasi residu-residu yang terlibat dalam pembentukan ikatan hidrogen menjadi langkah penting dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas suatu senyawa terhadap protein target yang diteliti.

Sementara itu, interaksi hidrofobik juga memiliki peranan yang tidak kalah penting dalam menjaga kestabilan kompleks ligan-protein. Interaksi ini terjadi ketika gugus-gugus nonpolar pada ligan berasosiasi dengan daerah hidrofobik yang terdapat pada protein, sehingga menciptakan lingkungan yang lebih stabil secara termodinamika. Dalam banyak kasus, interaksi hidrofobik berkontribusi besar terhadap nilai afinitas pengikatan karena luas permukaan kontak antara ligan dan protein menjadi semakin besar. Selain membantu mempertahankan posisi ligan di dalam kantong aktif, interaksi hidrofobik juga dapat meningkatkan kecocokan spasial (*shape complementarity*) antara ligan dan protein sehingga kompleks yang terbentuk menjadi lebih stabil. Kombinasi antara ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik umumnya menghasilkan pola pengikatan yang lebih kuat dibandingkan apabila hanya salah satu jenis interaksi yang dominan. Oleh karena itu, evaluasi menyeluruh

terhadap kedua jenis interaksi tersebut menjadi langkah yang sangat penting dalam menilai potensi senyawa hasil *virtual screening* sebagai kandidat inhibitor atau modulator protein target yang memiliki prospek untuk dikembangkan lebih lanjut melalui pengujian eksperimental maupun studi komputasi lanjutan.

Tabel 3. Interaksi reseptor dengan senyawa *Eleutherine*

Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hirofobik
Ligan Alami (2PRG)	GLN 286, HIS 323, SER 289	LEU 340, SER 342, ILE 281, MET 348, MET 364, LEU 353, ILE 341, VAL 339, CYS 285, ARG 288, ILE 326, LEU 330, TYR 327, PHE 282, HIS 449, TYR 473, LEU 453, LEU 465, LEU 469
Glibenclamide	SER 342, ARG 288, HIS 323, SER 289	GLY 284, VAL 339, ILE 341, PHE 28 ILE 281, LEU 340, LEU 333, PHE 363, CYS 285, GLN 286, HIS 449, TYR 473, LEU 469, LEU 465, ILE 326, TYR 327, LEU 330, MET 348
<i>Eleutherine</i>	PHE 363, HIS 449, SER 289, GLN 286	TYR 327, ILE 326, CYS 285, HIS 323, LEU 469, LEU 453, TYR 473, LEU 465, PHE 282, MET 364, LYS 367, LEU 330

Keterangan: kata yang dicetak tebal menunjukkan adanya interaksi yang sama dengan ligan alami

Pada interaksi antara reseptor PPAR γ (2PRG) dengan ligan alami, obat pembanding (Glibenclamide) dan senyawa uji (*Eleutherine*) menunjukkan bahwa terdapat interaksi antar ligan alami dengan residu asam amino, baik ikatan hidrogen maupun hidrofobik.

4. Kesimpulan

Hasil studi *in-silico* menunjukkan bahwa salah satu senyawa dari bawang bawang dayak yaitu *Eleutherine*, memperlihatkan interaksi yang stabil dengan reseptor PPAR γ dan berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes. *Eleutherine* juga menunjukkan afinitas pengikatan yang paling kuat berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang rendah. Selain itu, senyawa ini memenuhi kriteria *drug-likeness* sehingga berpotensi baik untuk dikembangkan sebagai obat oral. Temuan ini memberikan gambaran bahwa senyawa *Eleutherine* memiliki potensi farmakologis yang menjanjikan dalam pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam. Kemampuan *Eleutherine* untuk berinteraksi secara stabil dengan reseptor PPAR γ menunjukkan adanya kemungkinan mekanisme kerja yang mendukung regulasi metabolisme glukosa dan peningkatan sensitivitas insulin. Selain itu, hasil prediksi *drug-likeness* yang baik mengindikasikan bahwa senyawa ini memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung proses absorpsi dan distribusi dalam tubuh. Meskipun demikian, hasil penelitian *in-silico* ini masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in-vitro* dan *in-vivo* untuk memastikan aktivitas biologis, efektivitas, serta keamanannya. Oleh karena itu, *Eleutherine* dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam upaya pengembangan kandidat obat antidiabetes yang lebih efektif dan berasal dari sumber bahan alam yang berpotensi tinggi.

Referensi

1. Ahmad, I., Ambarwati, N. S., Indriyanti, N., Sastyarina, Y., Rijai, L., & Mun'im, A. (2018). Oral glucose tolerance activity of bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr.) bulbs extract based on the use of different extraction method. *Pharmacognosy Journal*, *10*(1), 49–54.
2. Chaudhary, M., & Tyagi, K. (2024). A review on molecular docking and its application. *International Journal of Advanced Research*, *12*, 1141–1153.
3. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15019.
4. Kalra, S., Madhu, S. V., & Bajaj, S. (2015). Sulfonylureas: Assets in the past, present and future. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *19*(3), 314–316.
5. Krihariyani, D., Wasito, E. B., Siswodihardjo, S., Yuniarti, W. M., & Kurniawan, E. (2020). In-silico study on antibacterial activity and brazilein ADME of sappan wood (*Caesalpinia sappan* L.) against *Escherichia coli* (strain K12). *Systematic Reviews in Pharmacy*, *11*(10), 290–296.
6. Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas, N. A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In-silico senyawa 1,4-naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy sebagai antiinflamasi dan antikanker payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, *17*(1), 83–95.
7. Mujtahid, I. F., Razak, R., & Najib, A. (2024). Studi In-silico prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa tectoquinone sebagai α -glukosidase inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*, *2*(3), 215–221.
8. Naufa, F., Mutiah, R., & Indrawijaya, Y. Y. A. (2021). Studi In-silico potensi senyawa katekin teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai antivirus SARS-CoV-2 terhadap spike glycoprotein (6LZG) dan main protease (5R7Y). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, *10*(1), 584–596.
9. Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, *58*(9), 4066–4072.
10. Pratama, A. A., Rifai, Y., & Marzuki, A. (2017). Docking molekuler senyawa 5,5' dibromometilsesamin. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, *21*(3), 67–69.
11. Pratama, R. R., Andika, A., & Nasihah, S. (2021). Molecular docking study of flavonoid compounds from guava leaves (*Psidium guajava* L.) against SARS CoV-2 3CL protease. *Medical Sains*, *6*(1), 9–23.
12. Rahmawaty, A., Cahyani, F. R., Safitri, N., Sitepu, A. A. N. C., Hapitria, E. N., & Megantara, S. (2022). Uji In-silico kandungan senyawa tanaman anggur (*Vitis vinifera* L.) untuk kandidat obat anti hiperlipidemia. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, *26*(2), 57–62.
13. Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin: Penghambat Uridin 5 Monofosfat Sintase sebagai kandidat antikanker. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, *14*(2), 236–252.
14. Ruswanto, Siswandono, Richa, M., Tita, N., & Tresna, L. (2017). Molecular docking of 1-benzoyl-3-methylthiourea as anti cancer candidate and its absorption, distribution, and toxicity prediction. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *9*(5), 680–684.
15. Salsabila, T., Ginting, A. N. B., & Lubis, A. A. (2025). Uji aktivitas anti diabetes ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *KLINIK: Jurnal Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, *4*(1), 359–372.
16. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*, 109119.
17. Sun, Q. (2022). The hydrophobic effects: Our current understanding. *Molecules*, *27*(20), 1–27.
18. Suarta, I. M., Wardana, I. N. G., Hamidi, N., & Wijayanti, W. (2016). Pengaruh ikatan hydrogen pada hydrous ethanol terhadap komposisi azeotropik dan kecepatan pembakaran laminar. *Seniati*.
19. WHO. (2023). Diabetes fact sheets. World Health Organization.