

ANTIDIABETIC ACTIVITY TEST OF BITTER GOURD EXTRACT AS INHIBITOR OF  
 $\alpha$ GLUCOSIDASE ENZYME BY *IN SILICO*

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK BUAH PARE SEBAGAI INHIBITOR ENZIM  
 $\alpha$ GLUKOSIDASE SECARA *IN SILICO*

Kezya Bonita Wowor<sup>1)\*</sup>, Widhi Bodhi<sup>1)</sup>, Olvie S. Datu<sup>1)</sup>, Axl L. L Windah<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

\*bonitakezya30@gmail.com

**ABSTRACT**

*Diabetes mellitus is a metabolic disorder that interferes with the metabolism of carbohydrates, fats, and proteins. This study aims to determine the types of bioactive compounds contained in bitter melon extract and to analyze interaction of targeted compounds against the  $\alpha$ -glucosidase enzyme using the in silico approach. The results of the analysis using GCMS used to obtain information on bioactive compounds that will be used as ligands to be attached to the  $\alpha$ -glucosidase enzyme. Furthermore, the potential ability of each compound as antidiabetic was test using PyRx application and Acarbose was its control. This research proves that the compound Spirost-8-en-11 one, 3 hydroxy, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ , 20 $\beta$ , 22 $\beta$ , 25R) with a binding affinity of -9.0 kcal/mol and Cholesta-8,24-dien - 3-ol, 4-methyl-, (3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )- with a binding affinity of -8.3 kcal/mol have a good conformation. From this study can be concluded that the two compounds can be developed as antidiabetic.*

**Keywords:** Bitter Melon (*Momordica charantia*), antidiabetic,  $\alpha$  - Glucosidase enzyme, molecular docking

**ABSTRAK**

Diabetes melitus merupakan kerusakan metabolisme yang mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis senyawa bioaktif yang terkandung dari ekstrak buah Pare dan menganalisis interaksi senyawa yang ditargetkan terhadap enzim  $\alpha$ - Glukosidase menggunakan pendekatan in Silico. Hasil dari analisis menggunakan GCMS digunakan untuk mendapatkan informasi senyawa - senyawa bioaktif yang akan dijadikan ligan untuk ditambatkan pada enzim  $\alpha$  – glukosidase. Selanjutnya kemampuan potensial setiap senyawa sebagai antidiabetes diuji menggunakan aplikasi PyRx dan kontrolnya adalah Acarbose. Penelitian ini membuktikan bahwa senyawa Spirost-8-en-11 one, 3 hydroxy, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 20 $\beta$ , 22 $\beta$ ,25R) dengan binding affinity -9.0 kkal/mol dan Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )- dengan binding affinity -8.3 kkal/mol memiliki konformasi yang baik. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut dapat dikembangkan sebagai antidiabetes.

**Katakunci :** Buah Pare (*Momordica charantia*), antidiabetes, enzim  $\alpha$ - Glukosidase, docking molekuler

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan kerusakan metabolisme yang mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Kondisi ini akan meningkatkan kadar gula dalam darah menjadi di atas normal (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh menurunnya sekresi dan aktivitas insulin (Hardoko *et al.*, 2014).

Masyarakat Indonesia menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat diketahui berdasarkan pengalaman dan keterampilan yang secara turun temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Indonesia merupakan salah satu negara pengguna tumbuhan obat terbesar di dunia bersama negara lain di Asia, seperti Cina dan India (Susiarti, 2015).

Buah Pare (*Momordica charantia*) merupakan sayuran yang memiliki rasa pahit. Buah pare memiliki berbagai kandungan seperti asamfenolik, flavonoid, karotenoid, triterpenoid, dan pitosterol yang dapat berfungsi sebagai antidiabetes (Yuda *et al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian oleh Adyana dkk (2016), penggunaan ekstrak etanol buah pare terbukti dapat menurunkan gulah darah tikus. Kandungan kimia buah pare yang berkhasiat dalam pengobatan adalah saponin, flavonoid, triterpenoid polifenon, alkaloid, momordisin, glikosida cucurbitacin, charantin, asam butirrat, asam palmitat, asam linoleat, dan asam stearat (Suartha *et al.*, 2016).

Uji *in silico* adalah suatu istilah untuk percobaan atau uji yang dilakukan dengan metode docking molecular. Uji *in silico* telah menjadi metode yang digunakan untuk mengawali penemuan senyawa obat baru dan untuk meningkatkan efisisensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk. Kegunaan uji *in silico* adalah memprediksi, memberi hipotesis, memberi penemuan baru atau kemajuan dalam pengobatan dan terapi (Hardjono, 2013).

## METODOLOGI PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM) untuk proses analisis GCMS dan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi

Manado untuk proses penambatan molekuler selama bulan Januari 2022 hingga Maret 2022.

### Alat dan Bahan

#### Alat

#### Perangkat Keras & Lunak

Laptop ASUS dengan spesifikasi Intel Celeron N3350 CPU 1.10GHz, RAM 2 Gb. Laptop terhubung dengan internet. System operasi Windows 10 Home Single Language 64 bit, Biovia Discover Studio 2021, Autodock Vina, Py Rx, protein Data Bank, Pubchem, CASTp, SCFB IO

#### Struktur tiga dimensi Reseptor

Struktur tiga dimensi dari reseptor  $\alpha$  – glukosidase diunduh dari situs Protein Data Bank dengan PDB ID : 3W37.

#### Struktur tiga dimensi Ligan

Struktur tiga dimensi ligan yaitu senyawa-senyawa bioaktif dari buah *Momordica charantia*. Diunduh dari situs PubChem.

#### Laboratorium Basah

Alat yang digunakan ialah blender, ayakan mesh 80, timbangan analitik, oven, alat-alat gelas, wadah, *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS).

#### Bahan

Bahan yang digunakan ialah daging Buah Pare (*Momordica charantia*) yang dibeli dari pasar, pelarut metanol.

### Prosedur Penelitian

#### Penyiapan Sampel

Sampel yang digunakan yaitu buah Pare yang diperoleh di Pasar Girian, kota Bitung, Sulawesi Utara. Buah tersebut kemudian dibersihkan dari pengotor dan dicuci dibawah air mengalir sampai bersih. Setelah itu sampel dikeringkan dengan cara di oven dengan suhu  $\pm 40^{\circ}\text{C}$ . Selanjutnya sampel yang telah kering dihaluskan sampai menjadi serbuk. Serbuk kemudian diayak menggunakan ayakan mesh 80 sehingga didapatkan serbuk halus dan homogen.

#### Pembuatan Ekstrak Metanol Buah Pare (*Momordica charantia*)

Buah pare yang sudah kering kemudian diekstraksi dengan metode maserasi, sebanyak 0.5 g serbuk simplisia buah pare dimasukkan ke dalam *micro tube* yang telah berisi sampel tersebut *divortex* selama 3 menit dan didiamkan selama 24 jam. Selanjutnya, larutan *divortex* kembali selama 1 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm selama 3 menit. Supernata

larutan metanol digunakan selanjutnya dalam proses GCMS.

#### Identifikasi senyawa Bioaktif menggunakan GCMS

Proses identifikasi menggunakan alat GCMS menghasilkan daftar senyawa yang di dalamnya terdapat campuran gas dan berat molekul masing – masing senyawa bioaktif yang disajikan dalam bentuk kromatogram. Pengujian ini akan dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM).

#### Penentuan sisi aktif Reseptor

Sisi aktif dari reseptor yang akan digunakan diidentifikasi dengan menggunakan situs CASTp.

#### Penambatan Molekuler dengan Autodock Vina

Makromolekul dan ligan dimasukkan dalam PyRx dan dilakukan proses penyiapan ligan, penyesuaian grid box, dan proses komputasi penambatan molekuler antara ligan-ligan dan reseptor.

#### Analisis dan Visualisasi

Ligan yang mempunyai energi ikatan yang baik selanjutnya dianalisis untuk melihat posisikan orientasi ligan tersebut pada makromolekul, serta asam amino yang terikat, juga ikatan yang terjadi menggunakan Biovia Discovery Studio 2021.

#### Analisis Lipinski's Rule Of Five

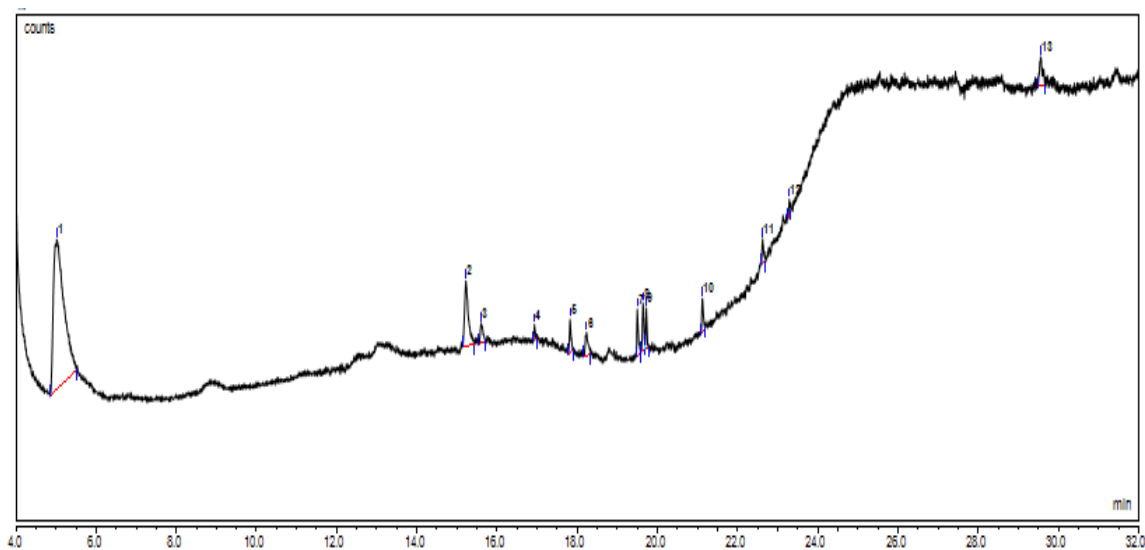
Analisis ini ditentukan dalam merancang obat yang aktif secara oral. Perhitungan Rule of Five senyawa-senyawa bioaktif buah Pare menggunakan aplikasi SCFBIO prediction.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengujian GCMS dari ekstrak metanol buah Pare terdapat 23 komponen senyawa yang berhasil dideteksi (Gambar 1). Penggunaan kromatografi gas dipadukan dengan spektrometri massa merupakan instrumen yang digunakan untuk pemisahan dan identifikasi. Menghasilkan data senyawa yang akurat dan lengkap dengan struktur molekulnya. Kromatografi gas mampu membaca senyawa dengan konsentrasi terendah, sehingga metabolit sekunder dalam tanaman dapat teridentifikasi dengan hasil berupa kromatogram dan spektrum massa. (Al-Rubaye *et al.*, 2017).

Senyawa yang diekstraksi dari Buah Pare pada Tabel 1. *Binding affinity* ligan murni yang diekstraksi dari buah pare terhadap reseptor  $\alpha$ -glukosidase pada Tabel 2. Lipinski's Ro5 dari dua senyawa yang diprediksi sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (PDB ID : 3W37) pada Tabel 3. Acarbose merupakan obat antidiabetes yang berfungsi menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase, digunakan sebagai control positif.

Ketepatan ligan untuk berikatan dengan reseptor dilihat dari residu asam amino yang berinteraksi dalam pengikatan ligan dan reseptor. Gambar 2. menunjukkan asam amino yang berinteraksi residu reseptor enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan ligan Spirost-8-en-11-one,3-hydroxy-,(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,20 $\beta$ ,22 $\beta$ ,25R)- dalam bentuk 3D (A) dan 2D (B).



Gambar 1. Hasil Kromatogram GCMS dari Ekstrak Metanol Buah Pare

**Tabel 1.** . Senyawa yang diidentifikasi menggunakan analisis GCMS dari ekstrak metanol Buah Pare

Peak	RT	Nama Senyawa #Hit1	Nama Senyawa #Hit2	Nama Senyawa #Hit3	Retent Area (%)
1	5.02	9-Hexadecenoic acid	9-Octadecenoic acid (Z)-, hexyl ester	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	65,41
2	15,22	9,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester	Phorbol	Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3β,4α)-	10.14
3	15.60	9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-	2.30
4	16.93	Ethyl iso-allocholate	9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-	Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	0.81
5	17.82	Cyclopropane butanoic acid, 2-[[[2-[[[2-(2-pentylcyclopropyl)methyl]cyclopropyl]methyl]cyclopropyl]methyl]-, methyl ester	Ethyl iso-allocholate	Cyclopropanedodecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester	2.29
6	18.23	Ethyl iso-allocholate	Hexadecanoic acid, 1-(hydroxymethyl)-1,2-ethanediyl ester	1-Heptatriacotanol	2.73
7	19.50	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-	10-Octadecenoic acid, methyl ester	2.71
8	19.64	Ethyl iso-allocholate			
	19.72	Cyclopropane			

10	21.12	Docosanoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester	Oleic acid, 3-(octadecyloxy)propyl ester	Z-5-Methyl-6-heneicosen-11-one	2.27
11	22.62	3-Pyridinecarboxylic acid, 2,7,10-tris(acetyloxy)-1,1a,2,3,4,6,7,10,11,11a-decahydro-1,1,3,6,9-pentamethyl-4-oxo-4a,7a-epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecen-11-yl ester, [1aR-(1aR*,2R*,3S*,4aR*,6S*,7S*,7aS*,8E,10R*,11R*,11aS*)]-	Hexadecanoic acid, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1H-2,8a-methanocyclopent a[a]cyclopropa[e]c yclodecen-6-yl ester, [1aR-(1aa,2a,5β,5aβ,6β,8aa,9a,10aa)]-	Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3β,5a,14β,20β,22β,25R)-	1.92
12	23.29	4H-Cyclopropa[5',6']benz[1',2':7,8]azuleno[5,6-b]oxiren-4-one, 8-(acetyloxy)-1,1a,1b,1c,2a,3,3a,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro-3a,6b,8a-trihydroxy-2a-(hydroxymethyl)-1,1,5,7-tetramethyl-, (1aa,1bβ,1cβ,2aβ,3aβ,6aa,6ba,7a,8β,8aa)-	8,14-Seco-3,19-epoxyandrostane-8,14-dione, 17-acetoxy-3β-methoxy-4,4-dimethyl-	5H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulen-5-one, 3,9,9a-tris(acetyloxy)-3-[(acetyloxy)methyl]-2-chloro-1,1a,1b,2,3,4,4a,7a,7b,8,9,9a-dodecahydro-4a,7b-dihydroxy-1,1,6,8-tetramethyl-, [1aR-(1aa,1bβ,2a,3β,4aβ,7aa,7ba,8a,9β,9aa)]-	0.81
13	29.56	8,14-Seco-3,19-epoxyandrostane-8,14-dione, 17-acetoxy-3β-methoxy-4,4-dimethyl-	4H-Cyclopropa[5',6']benz[1',2':7,8]azuleno[5,6-b]oxiren-4-one, 8-(acetyloxy)-1,1a,1b,1c,2a,3,3a,6a,6b,7,8,8a-dodecahydro-3a,6b,8a-trihydroxy-2a-(hydroxymethyl)-1,1,5,7-tetramethyl-, (1aa,1bβ,1cβ,2aβ,3aβ,6aa,6ba,7a,8β,8aa)-	5H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulen-5-one, 3,9,9a-tris(acetyloxy)-3-[(acetyloxy)methyl]-2-chloro-1,1a,1b,2,3,4,4a,7a,7b,8,9,9a-dodecahydro-4a,7b-dihydroxy-1,1,6,8-tetramethyl-, [1aR-(1aa,1bβ,2a,3β,4aβ,7aa,7ba,8a,9β,9aa)]	3.63

**Tabel 2.** *Binding affinity* ligan murni yang diekstrak dari Buah Pare terhadap reseptor  $\alpha$ - Glukosidase

Identitas PubChem	Ligan	<i>Binding affinity</i> (kkal/mol)
		3W37
22296112	Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,20 $\beta$ ,22 $\beta$ ,25R)-	-9.0
22212495	Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )-	-8.3
62726	Docosanoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester	-8.1
5363175	3-Pyridinecarboxylic acid, 2,7,10-tris(acetyloxy)-1,1 $\alpha$ ,2,3,4,6,7,10,11,11 $\alpha$ -decahydro-1,1,3,6,9-pentamethyl-4-oxo-4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -epoxy-5H-cyclopenta[a]cyclopropa[f]cycloundecen-11-yl ester, [1 $\alpha$ R-(1 $\alpha$ R*,2R*,3S*,4 $\alpha$ R*,6S*,7S*,7 $\alpha$ S*,8E,10R*,11R*,11 $\alpha$ S*)]-	-7.7
442070	Phorbol	-7.6
550132	8,14-Seco-3,19-epoxyandrostane-8,14-dione, 17-acetoxy-3 $\beta$ -methoxy-4,4-dimethyl-	-7.3
554084	Cyclopropanebutanoic acid, 2-[[2-[[2-[(2-pentylcyclopropyl)methyl]cyclopropyl]methyl]cyclopropyl]methyl]-, methyl ester	-7.4
558038	5H-Cyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulen-5-one, 3,9,9 $\alpha$ -tris(acetyloxy)-3-[(acetyloxy)methyl]-2-chloro-1,1 $\alpha$ ,1 $\beta$ ,2,3,4,4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,8,9,9 $\alpha$ -dodecahydro-4 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxy-1,1,6,8-tetramethyl-, [1 $\alpha$ R-(1 $\alpha\alpha$ ,1 $\beta\beta$ ,2 $\alpha\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\alpha\beta$ ,7 $\alpha\alpha$ ,7 $\beta\alpha$ ,8 $\alpha$ ,9 $\beta$ ,9 $\alpha\alpha$ )]-	-7.2
6452096	Ethyl iso-allocholate	-7.2
538184	4H-Cyclopropa[5',6']benz[1',2':7,8]azuleno[5,6-b]oxiren-4-one, 8-(acetyloxy)-1,1 $\alpha$ ,1 $\beta$ ,1 $\gamma$ ,2 $\alpha$ ,3,3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7,8,8 $\alpha$ -dodecahydro-3 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,8 $\alpha$ -trihydroxy-2 $\alpha$ -(hydroxymethyl)-1,1,5,7-tetramethyl-, (1 $\alpha\alpha$ ,1 $\beta\beta$ ,1 $\gamma\beta$ ,2 $\alpha\beta$ ,3 $\alpha\beta$ ,6 $\alpha\alpha$ ,6 $\beta\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ ,8 $\alpha\alpha$ )]-	-6.9
99931	Hexadecanoic acid, 1-(hydroxymethyl)-1,2-ethanediyl ester	-6.1
5364673	9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-	-6.1
5367489	9,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl ester	-6.2
622252	Hexadecanoic acid, 1 $\alpha$ ,2,5,5 $\alpha$ ,6,9,10,10 $\alpha$ -octahydro-5,5 $\alpha$ -dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1H-2,8 $\alpha$ -methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-6-yl ester, [1 $\alpha$ R-(1 $\alpha\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,5 $\alpha\beta$ ,6 $\beta$ ,8 $\alpha\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\alpha\alpha$ )]-	-5.9
25642	10-Octadecenoic acid, methyl ester	-5.3
5363254	Z-5-Methyl-6-heneicosen-11-one	-5.2
552099	Cyclopropanedodecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester	-5.1
91692401	Oxiraneundecanoic acid, 3-pentyl-, methyl ester, trans-	-5.1
537071	1-Heptatriacotanol	-4.7
5366356	9-Octadecenoic acid, (2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester, cis-	-4.7
21159937	Oleic acid, 3-(octadecyloxy)propyl ester	-4.5
5319879	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	-5.6
444254	Acarbose	-8.0

Ekstraksi metanol pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa terdapat 1 ligan dari ekstrak metanol buah Pare yang memiliki *binding affinity* tertinggi. Ligan tersebut yaitu *Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3β,5α,14β,20β,22β,25R)-* dengan nilai -9.0 kkal/mol. Senyawa lain seperti *Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3β,4α)-* menunjukkan nilai *binding affinity* yaitu -8,3 kkal/mol yang mana lebih baik dibandingkan dengan kontrolnya yaitu Acarbose dengan nilai energi bebas -8.0 kkal/mol. Dipilihnya ligan tersebut dibandingkan ligan lain yang memiliki nilai yang lebih rendah dikarenakan setelah divisualisasi ada dua ligan tersebut yang memiliki ikatan yang kuat yang nantinya menjadi salah satu parameter penentu kestabilan konformasi yang dibentuk antara ligan dan enzim target.

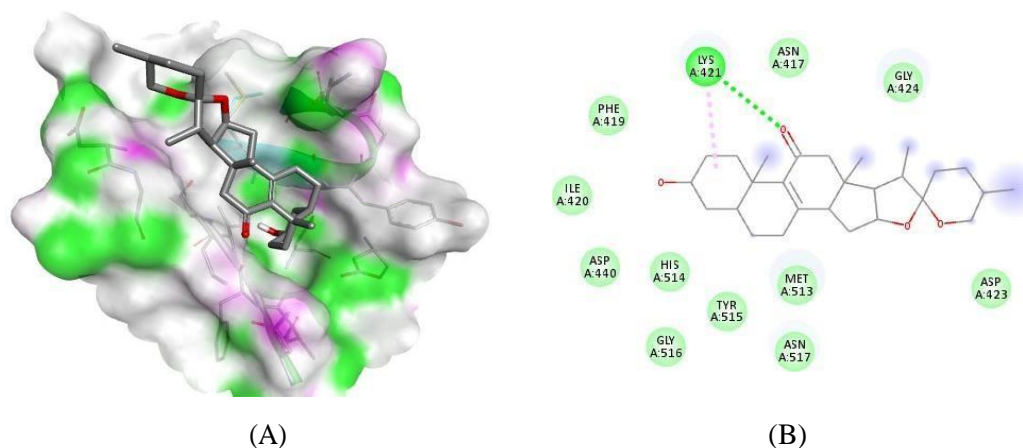
Tiga parameter yang biasanya dipertimbangkan saat menghitung hasil penambahan

molekuler yaitu *binding affinity*, interaksi residual asam amino yang terlibat, dan energi ikatan hidrogen (Ladokun *et al.*, 2018).

Hasil docking molekuler divisualisasikan dengan Program BIOVIA Discovery Studio 2021 dalam 3D dan 2D. Interaksi terjadi dalam bentuk interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan interaksi elektrostatik. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino, semakin kuat ikatannya, dan skor energi akan lebih rendah dan lebih stabil. Ikatan hidrogen merupakan gaya tarik-menarik antar molekul yang berinteraksi dengan atom elektronegatif seperti fluor (F), nitrogen (N), dan oksigen (O). Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino maka ikatan akan semakin kuat dan energi skornya akan semakin rendah dan stabil (Shah and Misra, 2011).

**Tabel 3.** Lipinski's Ro5 dari dua senyawa dan *binding affinity* yang tinggi untuk diprediksi sebagai penghambat enzim  $\alpha$  – Gukosidase

Ligan	RotB ( $\leq 500$ g/mol)	RotB ( $< 10$ )	HBA ( $\leq 10$ )	HBD ( $\leq 5$ )	Violation ( $\leq 5$ )	
Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3β,5α,14β,20β,22β,25R)-	428.290	0	4	1	4.18	0
Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3β,4α)-	398.350	4	1	1	7.22	1



**Gambar 2.** (A) Interaksi reseptor  $\alpha$ - glukosidase dengan ligan Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3β,5α,14β,20β,22β,25R)- dalam bentuk 3D. (B) Diagram 2D menunjukkan jenis residu asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor

Hasil residu asam amino dapat terlihat dalam struktur 2D, hal ini menunjukkan adanya ketepatan pengikatan antara ligan dengan asam amino pada makromolekul. Hasil analisis molekuler docking Gambar 2 antara reseptor  $\alpha$ -glukosidase (3W37) dan hasil GCMS senyawa *Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,20 $\beta$ ,22 $\beta$ ,25R)-* memiliki interaksi dengan 12 residu asam amino yaitu Lys-A:412, Asn-A:417, Gly-A:424, Phe-A:419, Ile-A:420, Asp-A:440, His-A:514, Gly-A:516, Tyr-A:515, Met-A:513, Asn-A:517, Asp-A:423.

Ikatan antara reseptor  $\alpha$ -glukosidase dan senyawa ini menghasilkan asam amino lisina (Lys) dirantai A no 421, interaksi yang tercipta ialah conventional hydrogen bond..

Dalam visualisasi ligan memiliki jenis ikatan yang berbeda-beda ditandai dengan perbedaan dari setiap jenis residu seperti interaksi van der Waals (warna hijau muda tanpa garis putus-putus), ikatan hidrogen konvensional (warna hijau tua dengan garis putus-putus), ikatan pi-sigma (warna ungu dengan garis putus-putus), ikatan alkyl dan pi-alkyl (warna merah muda dengan garis putus-putus) (Zubair *et al.*, 2020).

Dalam merancang obat yang aktif secara oral harus memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Kriteria *Lipinski's Rule of Five* sebagai berikut: (1) Ikatan hidrogen donor kurang dari 5, (2) ikatan hidrogen akseptor kurang dari 10, (3) beratmolekul kurang dari 500 dan (4) Nilai log P tidak lebih dari 5. Oleh karena itu, setiap penambatan senyawa apakah memenuhi aturan ini atau tidak. (Shaji, 2018).

Pada Tabel 3 dari 23 senyawa hasil Uji GCMS hanya ada dua senyawa yang memenuhi parameters *Lipinski's Rule of Five*. Hanya terdapat 1 penyimpangan pada senyawa kedua yaitu pada nilai Log P ligan Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )-. Oleh karena itu, setiap docking senyawa diperiksa apakah memenuhi Ro5 Lipinski. Aturan ini digunakan untuk menentukan apakah senyawa kimia tertentu memiliki sifat kimia dan fisik yang akan digunakan sebagai obat aktif yang dapat diambil secara oral pada manusia dan mengevaluasi kemiripan obat (Lipinski, 2004)

## KESIMPULAN

1. Terdapat kemungkinan 23 komponen senyawa yang berhasil di ekstrak dari pelarut metanol buah pare yang memiliki *Similarity Index (SI)* yang berbeda.

2. Penambatan senyawa bioaktif yang diidentifikasi dalam buah pare dipilih dua senyawa terbaik yang memiliki hasil konformasi dan *binding affinity* terhadap enzim  $\alpha$ -Glukosidase. Kedua senyawa tersebut yaitu *Spirost-8-en-11-one, 3-hydroxy-, (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,20 $\beta$ ,22 $\beta$ ,25R)-* dengan *binding affinity* -9.0 kkal/mol dan *Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )-* dengan *binding affinity* yaitu -8.3 kkal/mol. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan nilai *bindingaffinity* dari ligan kontrolnya yaitu -8.0. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut sangat potensial untuk dijadikan sebagai senyawa yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -Glukosidase.

## SARAN

1. Untuk selanjutnya, penelitian ini dapat dilanjutkan dengan menggunakan AutoDock, GOLD, SLIDE, Surflex, dan DOCK untuk mengetahui perbandingan hasil antara perangkat lunak tersebut.
2. Hasil ini merupakan prediksi aktivitas biologi dari senyawa bioaktif buah Pare melalui pemodelan terkomputasi. Sehingga perlu dilakukan uji *in vitro* dan *in vivo* mengetahui aktivitas senyawa-senyawa tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, D. P. A., Dewa Ketut Meles, Wurlina, S. Z., & Suwasanti, N. (2016). Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Sel Penyusun Pulau Langerhans dan Sel Leydig pada Tikus Putih Hiperqlikemia. *Acta Veterinaria Indonesiana*, **4(2)**, 43–50.
- Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2021). Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik dan Toksikologi Pada Pericarpium Pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence. *Chemistry Progress*, **14(2)**, 81–92.
- Al-Rubaye, A. F., I. H. Hameed, dan Moh. J. Kadhim. 2017. A Review: Uses of Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GCMS) Technique for Analysis of Bioactive Natural Compounds of Some Plants. *International Journal of Toxicological and Pharmacological*



- Ladokun, O. A., Abiola, A., Okikiola, D., and Ayodeji, F. 2018. GC-MS and Molecular Docking Studies of *Hunteria umbellata* Methanolic Extract As a Potent Anti-Diabetic. *Informatics in Medicine Unlocked*. **13**: 1–8.
- Lipinski, C. A. 2004. Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. **1(4)**: 337–341.
- Putra, P.P.; Abdullah, S.S.; Rahmatunisa, R.; Junaidin, J.; Ismed, F., 2020, Structure, activity, and drug-likeness of pure compounds of Sumatran lichen (*Stereocaulon halei*) for the targeted ACE2 protein in COVID-19 disease. *Pharmaciana*, **10(1)**, 135
- Shah TR, and Misra A. 2011. *Proteomics*. Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics, Gujarat.
- Shaji, D. 2018. Molecular Docking Studies of Human MCT8 Protein With Soy isoflavones in Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS). *Journal of Pharmaceutical Analysis*. **8(5)**: 318–323
- Suartha IN, Swantara IMD, Rita WS. 2016. Ekstrak etanol dan fraksi heksan buah pare (*Momordica charantia*) sebagai penurun kadar glukosa darah tikus diabetes. *Jurnal Veteriner* **17 (1)**: 30-36.
- Susiarti, S. (2015). Pengetahuan dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat Masyarakat Lokal Di PulauSeram, Maluku. *Pros SemNasMasyBiodivIndon*. **1(5)**:1083-1087.
- Yuda IKA, Anthara MS, Dharmayudha AAGO. 2013. Identifikasi golongan senyawa kimia ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dan pengaruhnya terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan. *Buletin Veteriner Udayana* **5 (2)**: 87-92.
- Zubair, M. S., Maulana, S., dan Mukaddas, A. 2020. Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e- Journal)*. **6(1)**: 132–140.