

Aktivitas Fraksi Air Kulit Batang Mahoni (*Swietenia macrophylla* King.) Dan Studi *In Silico* Senyawa Kimia Penghambat Enzim α -Glukosidase

Arini Khaerunnisa^{1,2}, Ratna Djamil^{1*}, Lilik Sulastr^{1,3} Partomuan Simanjuntak^{1,4}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan

²Fakultas Sains, Farmasi dan Kesehatan, Universitas Mathla'ul Anwar Pandeglang, Banten

³Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi (STTIF), Bogor, Jawa Barat

⁴Pusat Riset Kimia, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Kawasan Puspiptek, Serpong Tangerang Selatan, Banten

Article info	Abstract
History Submission: 27-09-2021 Review: 15-10-2021 Accepted: 25-01-2022	<i>Inhibition of the α-glucosidase can be used as antidiabetic therapy because it can reduce postprandial blood sugar levels. The stem bark of mahogany (<i>Swietenia macrophylla</i> King.) have properties as inhibitors of enzyme α-glucosidase. The purpose of this study was to determine the active compound of mahogany stem bark against α-glucosidase enzyme in vitro and in silico. 96% ethanol extract of mahogany stem bark was partitioned with n-hexane, ethyl acetate and water. Testing of inhibition of α-glucosidase enzyme work done with substrate p-nitrophenyl-α-D-glucopyranoside. The water fraction was separated on silica gel column chromatography (SiO₂ : dichloromethane-methanol = 10 : 1 ~ 1 : 1 and methanol). Molecular docking using AutoDock 4.2.6 was performed to predict the binding modes of α-glucosidase enzyme with chemical compound from water subfraction of stem bark mahogany. The results showed that water fraction of stem bark mahogany have antidiabetic activity with IC₅₀ value of 1.51 μg/mL. Fraction Fr-1 gave an inhibition of 83.61 \pm 1.11 %. Fr-1 contains chemical compound catechin, evodionol and swietenitin K. In silico study showed that catechin and evodionol free energy value (ΔG) -6.98 and -6.25 Kcal/mol and inhibition constanta (Ki) 7.61 and 26.18 μM.</i>
*Email: ratnadjamilffup@gmail.com	
DOI: 10.33096/jffi.v9i1.800	
Keywords: Stem bark; <i>Swietenia macrophylla</i> King.; Inhibitor α -glucosidase enzyme; Catechin; Evodionol	

I. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur glukosa), atau ketika tubuh tidak secara efektif menggunakan insulin. Pengaruh dari diabetes yaitu meningkatnya kadar glukosa darah yang tidak terkontrol yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal, syaraf, jantung, mata dan pembuluh darah (Roden & Shulman, 2019). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 melaporkan bahwa prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter yang terjadi di Indonesia sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 orang, dengan lebih dari 90% merupakan kasus DM tipe 2. Proporsi jenis pengobatan DM dengan obat antidiabetes (OAD) dari tenaga medis sebesar 74,8%, injeksi insulin sebesar 5,1%, OAD (Kesmenkes RI, 2018).

Obat yang berasal dari tanaman atau makanan fungsional telah menjadi alternatif yang menarik dalam pencegahan dan pengobatan DM tipe 2, karena memiliki efek samping yang terbatas. Banyak spesies tanaman yang telah digunakan untuk

pengobatan DM tipe 2 di seluruh dunia. Mahoni (*Swietenia macrophylla* King.) famili Meliaceae, dikenal dengan mahoni berdaun besar, merupakan salah satu spesies kayu yang paling bernilai diperdagangkan secara luas di dunia (He *et al.*, 2020). Etnofarmasi tanaman mahoni telah banyak digunakan di Asia dan banyak negara lain untuk mengobati berbagai penyakit berdasarkan aktivitasnya sebagai antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, antimitagenik, antikanker, antitumor dan antidiabetes (Moghadamtousi *et al.*, 2013). Di wilayah Kalimantan Timur (Suku Dayak) Indonesia, mahoni menjadi salah satu tanaman yang digunakan untuk pengobatan penyakit diabetes (Ramadhan *et al.*, 2020).

Mahoni merupakan salah satu tumbuhan yang telah banyak digunakan sebagai antidiabetes. Potensi mahoni sebagai antidiabetes telah banyak diteliti. Biji mahoni memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan IC₅₀ yaitu 120,04 μ g/mL dan persen penghambatan enzim α -amilase sebesar 29,14 \pm 0,26% (Elya *et al.*, 2015). Ekstrak etanol 95% biji mahoni dapat



menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi streptozotisin (Kalaivanan & Pugalendi, 2011). Senyawa golongan limonoid yang diekstraksi dari biji mahoni menunjukkan aktivitas antihiperlipidemik pada tikus diabetes (Lau *et al.*, 2015). Analisis ekstrak petroleum eter biji mahoni menunjukkan adanya senyawa β -sitosterol dan fukosterol yang mungkin bertanggungjawab atas aktivitas anti hiperlipidemik (Hashim *et al.*, 2013). Kulit batang mahoni juga memiliki potensi antidiabetes. Ekstrak etanol 96% kulit batang mahoni dapat menghambat enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} 21,31 μ g/mL (Rachmatiah *et al.*, 2015). Ekstrak metanol dan air panas kulit batang mahoni dosis 250 mg/Kgbb dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotisin (Falah *et al.*, 2010).

Belum adanya informasi mengenai metabolit sekunder kulit dalam batang mahoni yang memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase. Sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa aktif yang mempunyai aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dari salah satu ekstrak kulit batang mahoni (*Swietenia macrophylla* King.).

II. Metode Penelitian

II.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah *rotary vacuum evaporator* (IKA), timbangan analitik (Precisa 240A), ELISA reader (SpectraMax), LC-MS/MS (Waters, USA), Spektrofotometer UV-Vis, aplikasi (ChemDraw Ultra 12.0, Marvin Sketch, Molegro, Autodock Tools 1.5.6, Autodock 4.2.6 dan Discovery studio 2016).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah simplisia kulit batang mahoni yang berasal dari daerah Citeureup, Pandeglang, Banten. Bahan kimia yang digunakan antara lain pelarut etanol 96%, *n*-heksan, etil asetat, air, substrat PNPG (Sigma Aldrich N 1337-1G), enzim α -glukosidase (Sigma Aldrich), DMSO, dapar fosfat pH 6,8, Na_2CO_3 , acarbose (Dexa Medica), plat KLT (Sigma Aldrich), silika gel GF₂₅₄ (Sigma Aldrich), *celite* 545, pelarut diklorometan, metanol dan protein target enzim α -glukosidase dari *Saccharomyces cerevisiae* (PDB:3A4A).

II.2 Ekstraksi dan Fraksinasi Kulit Batang Mahoni

Sebanyak 1 Kg simplisia kulit batang mahoni dimaserasi dalam etanol 96% (1:12) selama 6 kali 24 jam pada suhu ruang. Hasil maserasi disaring dan diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* (Rachmatiah *et al.*, 2015). Ekstrak kental di partisi dengan *n*-heksan-air kemudian dilanjutkan dengan etil asetat air. Fraksi *n*-heksan dan etil asetat dipekatkan dengan *rotary vacuum evaporator*, fraksi air dipekatkan dengan penangas air.

II.3 Uji Penghambatan α -Glukosidase

Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase menggunakan metode (Ofosu *et al.*, 2020) dengan beberapa modifikasi. Sebanyak 50 μ L larutan ekstrak dan fraksi ditambah 15 μ L dapar fosfat pH 6,8 dan 10 μ L *p*-nitrofenil- β -D-glukopiranosida (PNPG) 5 mM. Selanjutnya ditambah 25 μ L α -glukosidase dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Kemudian reaksi dihentikan dengan ditambahkan 100 μ L Na_2CO_3 200 mM. Absorbansi diukur dengan ELISA reader pada λ 405 nm.

Persen inhibisi dapat dihitung dengan persamaan (1).

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(Ac-As)}{Ac} \times 100 \quad (1)$$

Nilai IC_{50} diperoleh dari persamaan regresi linier $y = bx + a$ dan dihitung dengan persamaan (2). Dimana y merupakan % inhibisi, x merupakan konsentrasi, b merupakan *slope* dan a merupakan *intersept*.

$$IC_{50} = \frac{50-a}{b} \quad (2)$$

II.4 Isolasi dan Pemisahan Senyawa Kimia dengan Kromatografi Kolom

Sebanyak 8 g fraksi air kulit batang mahoni ditambahkan *celite* 545, lalu digerus sampai sampel kering. Kemudian sampel dimasukan dalam kolom kromatografi yang berisi fase diam silika gel 60 (sampel : silika 1:30), selanjutnya dielusi dengan fase gerak diklorometan:metanol (10 : 1~1 : 1); dan terakhir dengan metanol 100 %. Hasil fraksinasi dianalisis dengan KLT. Fraksi yang memberikan pola kromatogram yang sama digabungkan (Aziz *et al.*, 2019).

II.5 Identifikasi Senyawa

Fraksi hasil kromatografi yang memberikan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dianalisis dengan LC-MS/MS.

II.6 Docking Molecular

II.6.1 Preparasi makromolekul

Struktur protein enzim α -glukosidase didapat dari *protein data bank* (PDB:3A4A). Makromolekul mengandung ligan alami α -D-glukopiranosida ($C_6H_{12}O_6$) dan ion Ca. Molekul ligan, kofaktor dan air dipisahkan dengan *Molegro Molecular Viewer* dan disimpan dengan file (*.pdb). Preparasi makromolekul dengan Autodock Tools 1.5.6. Ditambahkan hidrogen polar, menambah muatan (*kollman charge* dan *comute gesteiger*) serta ditambahkan atom AD4.

II.6.2 Preparasi ligan

Struktur ligan alami α -D-glukopiranosida (digunakan untuk validasi metode), acarbose (pembanding) dan senyawa yang teridentifikasi dalam fraksi kulit batang mahoni dibuat dengan Chemdraw Ultra 12.0 dan dibuat struktur 3D dan memilih energi terendah dengan MarvinSketch.

Struktur ligan dianalisis Lapinski dan selanjutnya senyawa ligan dipreparasi dengan aplikasi Autodock Tools 1.5.6

II.6.3 Optimasi protein

Optimasi metode dilakukan dengan cara menentukan nilai *root mean square deviation* (RMSD). RMSD terbaik ditunjukkan apabila nilai kurang dari 2 Å. Ligan alami α -D-glukopiranosida digunakan untuk optimasi metode dengan aplikasi Autodock 4.2.6.

II.6.4 Docking

Volume *grid* 40 x 40 x 40 dengan *spacing* 0,375 Å. Parameter *docking* yang digunakan adalah algoritma genetika (GA), jumlah *GA run* sebanyak 50 dan *output* dipilih sebagai Lamarckian GA (LGA). Simulasi *docking* dilakukan di bawah antarmuka berdasarkan LGA dengan kecepatan 2.500.000 kali. Parameter yang dihitung adalah energi ikatan (ΔG) dan konstanta penghambatan (K_i). Interaksi ikatan H antara ligan dan asam amino divisualisasikan dan dihitung dengan Autodock Tools 1.5.6 dan *Discovery Studio Visualizer* (Sari *et al.*, 2016).

II.7 Analisis Data

Semua data penghambatan enzim α -glukosidase dukur sebanyak tiga kali dan dinyatakan dalam rata-rata \pm standar deviasi ($n = 3$). Data yang diperoleh dari pengujian aktivitas penghambatan

enzim α -glukosidase dari ekstrak dan fraksi dianalisis statistik menggunakan analisis *one way analysis of variance* (ANOVA) pada tingkat signifikansi $p < 0,05$ (Sutedja, 2020). Analisa *in silico* dilakukan dengan melihat parameter energi bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i). Nilai ΔG dan K_i yang rendah menunjukkan afinitas yang tinggi dengan reseptor.

III. Hasil dan Pembahasan

Persen rendemen ekstrak etanol 96% yang didapat yaitu sebesar 16,46% (Tabel 1). Ekstrak kental yang diperoleh berwarna coklat kemerahan dengan bau yang khas. Hasil rendemen berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh (Rachmatiah *et al.*, 2015) persen rendemen ekstrak etanol 96% kulit batang *S. macrophylla* yang didapat hanya sebesar 11,55%. Perbedaan persen rendemen dapat disebabkan oleh perbedaan banyaknya pelarut yang digunakan saat proses ekstraksi. Banyaknya pelarut yang digunakan dapat memaksimalkan penarikan senyawa metabolit sekunder yang ada pada kulit batang mahoni. Hasil fraksinasi menunjukkan fraksi air memberikan persen rendemen terbesar yaitu 11,29% (Tabel 1). Hal tersebut menunjukkan bahwa banyak senyawa polar yang terdapat dalam kulit batang mahoni. Menurut (Junaidi, 2019) pelarut air dapat menarik senyawa antosianin, pati, tanin, saponin, terpenoid, polipeptida dan lektin.

Tabel 1. Persen rendemen ekstrak dan fraksi kulit batang mahoni

No	Sampel	Bobot (g)	Rendemen (%)*
1	Ekstrak Etanol 96%	164,65	16,46
2	Fraksi <i>n</i> -Heksan	0,407	0,04
3	Fraksi Etil Asetat	44,34	4,43
4	Fraksi Air	112,96	11,29

*Dihitung dari berat 1 Kg simplisia kering

Hasil pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase menunjukkan nilai IC_{50} ekstrak etanol 96% kulit batang mahoni sebesar 62,99 $\mu g/mL$. berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Rachmatiah *et al.*, 2015) yang menunjukkan aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase ekstrak etanol 96% sebesar 21,31 $\mu g/mL$. Hasil pengujian pada fraksi menunjukkan fraksi air memberikan aktivitas terbaik dalam menghambat enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} sebesar 1,51 $\mu g/mL$ (Tabel 2). Berdasarkan penelitian sebelumnya, Ekstrak air kulit batang mahoni dapat menghambat enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} sebesar 182,32 $\mu g/mL$ (Obloh, Adebayo & Ademosun, 2017). Hasil menunjukkan perbedaan yang signifikan, karena proses partisi, sehingga pada fraksi air memberikan aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak air. Fraksi air memiliki potensi sebagai antidiabetes dan dipilih untuk dilakukan pemisahan dengan kromatografi

kolom dan untuk mengetahui senyawa aktif yang berperan dalam menghambat enzim α -glukosidase.

Hasil pemisahan kromatografi kolom fraksi air dengan fase gerak diklorometan : metanol (10:1~1:1) kemudian metanol 100% didapatkan 76 fraksi. Fraksi hasil kromatografi dianalisis KLT untuk mengetahui fraksi yang memiliki pola pemisahan yang sama. Dari hasil analisis KLT diperoleh 5 fraksi gabungan (F1-F5). Fraksi 3 menunjukkan hasil % rendemen terbesar yaitu 0,041%. Aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase menunjukkan fraksi 1 dan 2 memberikan aktivitas penghambatan terbaik dengan persen inhibisi masing-masing sebesar 83,61 \pm 1,11 dan 87,77 \pm 2,54% (Tabel 3).

Tabel 2. Hasil uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase

No	Sampel	Persamaan regresi	Nilai IC ₅₀ (μ g/mL)**
1.	E. etanol 96%	$y=17,085\ln(x)-20,783$	62,99
2.	F. <i>n</i> -heksan	$y=6,8932\ln(x)+36,519$	7,07
3.	F. etil asetat	$y=6,1793\ln(x)+32,575$	16,78
4.	F. air	$y=4,8231\ln(x)+48,001$	1,51
5.	acarbose	$y=2,4203x+3,4486$	19,23

*Persen inhibisi direpresentasikan dengan rata-rata \pm SD ($n=3$)

**Analisis *one way* ANOVA nilai IC₅₀ berbeda secara signifikan ($p<0,05$)

Tabel 3. Hasil aktivitas F1-F5 dalam menghambat enzim α -glukosidase

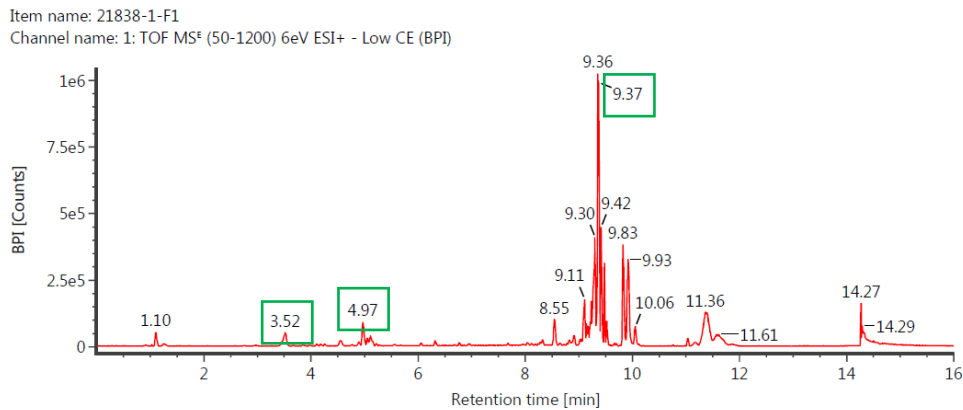
No	Sampel	% Inhibisi \pm SD*
1	F1	83,61 \pm 1,11**
2	F2	87,77 \pm 2,54**
3	F3	77,94 \pm 0,24**
4	F4	78,50 \pm 1,36**
5	F5	78,82 \pm 3,06**

*Persen inhibisi direpresentasikan dengan rata-rata \pm SD ($n=3$)

**Analisis *one way* ANOVA nilai IC₅₀ berbeda secara signifikan ($p<0,05$)

Hasil identifikasi senyawa kimia fraksi 1 kulit batang mahoni dengan LC-MS/MS terdapat 16

puncak dengan 6 senyawa teridentifikasi (Gambar 1) yaitu katekin, evodionol dan swietenitin K (Tabel 4).



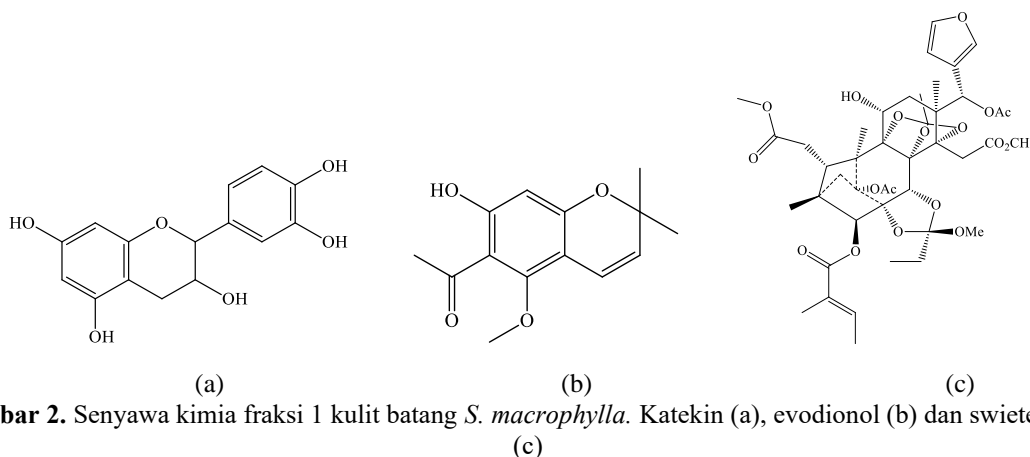
Gambar 1. Kromatogram KCKT fraksi 1 kulit batang mahoni

Tabel 4. Hasil LCMS-MS fraksi 1 kulit batang *S. macrophylla*

No	Waktu retensi (menit)	Area (%)	<i>m/z</i> [M+H]	Senyawa	RM	Referensi
1.	3,52	1,03	291,0861	Katekin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	(Falah, Suzuki & Katayama, 2007)
2.	4,97	2,00	249,1117	Evodionol	C ₁₄ H ₁₆ O ₄	(Fasciotti <i>et al.</i> , 2013)
3.	9,37	10,49	829,3303	Swietenitin K	C ₄₂ H ₅₂ O ₁₇	(Lin <i>et al.</i> , 2011)

Senyawa katekin merupakan senyawa yang telah berhasil diisolasi dari kulit batang *S. macrophylla* yang memiliki aktivitas antioksidan (Falah, Suzuki & Katayama, 2007). Senyawa katekin secara *in vitro* dapat menghambat enzim α -glukosidase lebih baik dibandingkan acarbose (Nilai IC₅₀ 87,55 \pm 2,23 dan 199,52 \pm 1,12 μ g/mL). Katekin dapat mengontrol kadar glukosa darah dan pemulihan sekresi insulin serta mempertahankan kadar HbA1c (Ganeshpurkar & Saluja, 2020).

Senyawa lain yang dapat diidentifikasi adalah evodionol. Evodionol merupakan senyawa yang telah berhasil diisolasi dari tanaman *Molicope latifolia* yang memiliki aktivitas antifeedant (Putri *et al.*, 2020). Senyawa swietenitin K merupakan senyawa golongan limonoid yang berhasil diisolasi dari ranting *S. macrophylla* (Lin *et al.*, 2011).



Gambar 2. Senyawa kimia fraksi 1 kulit batang *S. macrophylla*. Katekin (a), evodionol (b) dan swietenitin K (c)

Hasil analisis sifat fisikokimia menggunakan aplikasi MarvinView 5.2.5.1 senyawa fraksi 1 yang memenuhi sifat fisikokimia *Lapinski's rule of five* yaitu katekin dan evonodiol. Katekin dan evodionol memiliki berat molekul masing-masing sebesar 290 dan 248 g/mol (<500 g/mol). Log P <5 dan jumlah HBD <5 serta HBA <10 (Tabel 5). Senyawa swietenitin K memiliki berat molekul >500 g/mol sehingga memiliki permeabilitas yang rendah. Analisis *docking molecular* dilakukan hanya pada senyawa katekin dan evodionol.

Molekul obat yang ideal perlu memenuhi sifat fisikokimia dari *Lapinski's rule of five* (RO5). Menurut RO5, senyawa obat harus memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol. Peningkatan berat

molekul senyawa dapat menurunkan permeabilitas senyawa di usus. Senyawa obat harus memiliki nilai Log P kurang dari 5. Senyawa lipofilik cenderung memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi dengan protein dibandingkan dengan senyawa hidrofilik. Sebagian besar target memiliki lebih banyak bagian hidrofobik. Senyawa obat harus memiliki ikatan *hydrogen bond donors* (HBD) tidak lebih dari 5 dan *hydrogen bond acceptor* (HBA) tidak lebih dari 10. Sejumlah besar HBD dan HBA dalam senyawa dapat mengurangi kemampuan molekul untuk menembus lapisan ganda dari suatu membran atau mengurangi permeabilitas senyawa ke dalam lingkungan lipofilik (Chagas, Moss Alisaraie, 2018; Pollastri, 2010).

Tabel 5. Sifat fisika kimia senyawa fraksi 1

No.	Nama Senyawa	BM (< 500)	Log P (< 5)	Jumlah H		Refractory molar 40-130
				Donor < 5	Aseptor < 10	
1.	Katekin	290	1.80	5	6	74,00
2.	Evodionol	248	2.62	1	4	69,30
3.	Swietenitin K	846	2.56	1	11	195,76

Skринing farmakokinetik dilakukan untuk mengetahui prediksi absorpsi dan distribusi dari senyawa yang akan dianalisis penambatan molekuler (Tabel 6). Prediksi farmakokinetik dilakukan pada senyawa katekin dan evodionol pada situs pre-ADMET. Parameter sel Caco-2 menggambarkan transport difusi aktif dan pasif dari senyawa obat (Ruswanto *et al.*, 2020). Parameter Caco-2 digunakan untuk memprediksi absorpsi obat melalui barrier sel epitel usus pada manusia (Kelutur, Mustarichie & Umar, 2020). Hasil analisis menunjukkan senyawa katekin memiliki absorpsi rendah karena nilai Coca-2 sebesar 0,66 nm/detik yaitu kurang dari 4 nm/detik. Senyawa evodionol memiliki absorpsi sedang karena berada para rentang 4-70 nm/detik.

Parameter HIA digunakan untuk memprediksi presentase absorpsi suatu obat di usus manusia. HIA dapat memprediksi senyawa dapat

mencapai target secara optimal (Ruswanto *et al.*, 2020). Hasil analisis farmakokinetik senyawa katekin menunjukkan nilai HIA sebesar 66,71% termasuk kategori sedang masuk dalam rentang (20-70%). Senyawa evodionol termasuk dalam kategori baik, karena nilai HIA sebesar 95,16% berada pada rentang (70-100%).

Kategori *Protein Plasma Binding* (PPB) senyawa memiliki ikatan kimia yang kuat dengan reseptor plasma apabila nilai PPB lebih dari 90% dan memiliki ikatan kimia yang lemah apabila nilai PPB kurang dari 90% (Ruswanto *et al.*, 2020). Hasil analisis farmakokinetik menunjukkan senyawa katekin memiliki ikatan kimia yang kuat dengan reseptor plasma karena nilai PPB sebesar 100%. Senyawa evodionol memiliki ikatan kimia yang lemah dengan reseptor plasma karena nilai PPB sebesar 78,50%.

Tabel 6. Hasil skrining farmakokinetik dan toksisitas senyawa kimia Fr-1

No	Senyawa	Farmakokinetik			Toksitas		
		Caco-2 nm/detik	HIA (%)	PPB (%)	Amnes Test	Carsino mouse	Carsino rat
1.	Katekin	0,66	66,71	100,00	Mutagen	Negatif	Negatif
2.	Evodionol	8,04	95,16	78,50	Mutagen	Negatif	Negatif

Analisis *docking molecular* senyawa katekin dan evodionol dilakukan menggunakan protein target yang didapat dari *protein data bank* (PDB:3A4A). Protein 3A4A merupakan isomaltase dari *Saccharomyces secevisiae* termasuk dalam enzim hidrolase dan telah melalui *x-ray diffraction* yang memiliki resolusi 1,60 Å. *S. cerevisiae* mengandung dua glukosidase yaitu α -1,4-glukosidase (maltase) dan oligo-1,6-glukosidase (isomaltase). Isomaltase menghidrolisis isomaltose dan α -d-glukopirosida tetapi tidak menghidrolisis maltose (Yamamoto *et al.*, 2010).

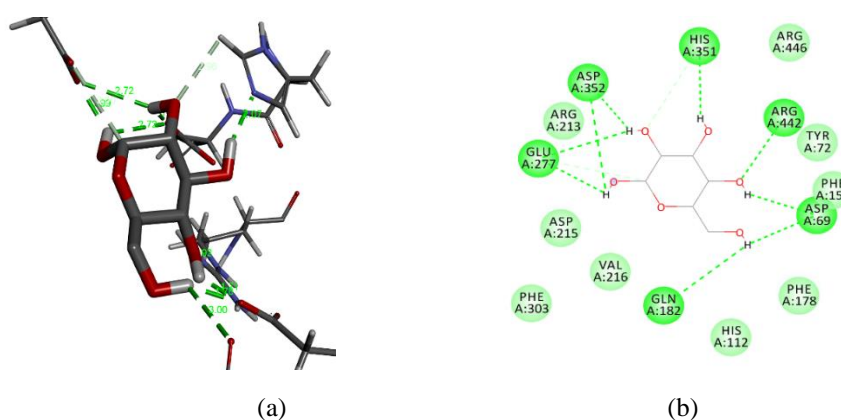
Metode *docking* perlu divalidasi dengan memisahkan ligan alami dari protein target dan

menyatukan kembali ke dalam sisi pengikat yang diidentifikasi secara spesifik. *Root mean deviation square* (RMSD) kurang dari 2.0 menunjukkan metode *docking* andal yang membantu dalam mendukung konsistensi dan reproduktifitas (Rammohan *et al.*, 2020). Hasil optimasi *redocking* ligan alami α -D-glukopiranosa terhadap protein 3A4A memberikan energi ikatan sebesar -5,97 kkal/mol (Tabel 7). Interaksi ikatan hidrogen ligan alami terdapat pada asam amino protein target Asp69, Gln182, Glu277, His351, Asp352 dan Arg442 (Gambar 3).

Tabel 7. Hasil *Docking molecular* senyawa fraksi 1

No	Senyawa	Energi ikatan/ ΔG (kkal/mol)	Konstanta inhibisi/ K_i (μM)	Interaksi H-Bond
1.	Katekin	-6,98	7,61	Lys156, Ser241, Arg315, Glu411
2.	Evodionol	-6,25	26,18	Lys156, Tyr158
3.	α -D-Glukopiranosa*	-5,97	42,25	Asp69, Gln182, Glu277, His351, Asp352 dan Arg442
4.	Acarbose**	-7,04	6,93	Asp215, Asp307, Ser311, Pro312, His351, Asp352, Glu411 dan Arg442

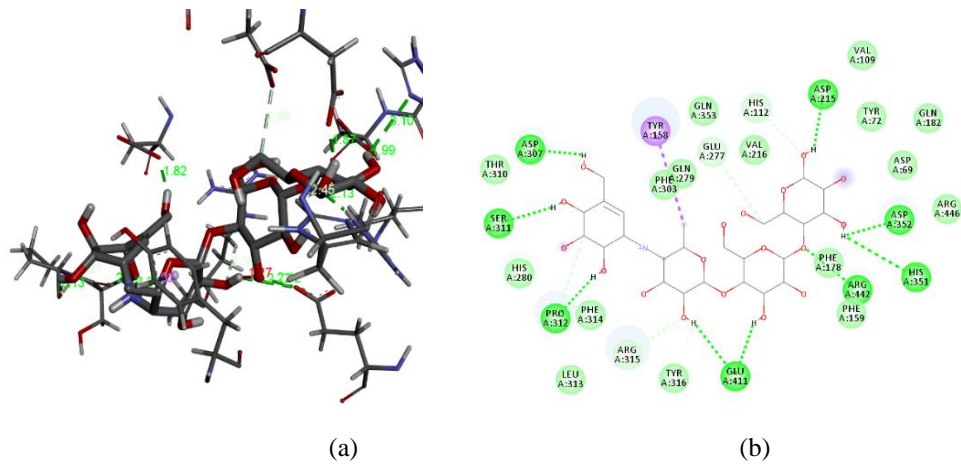
*ligan alami; ** standar



Gambar 3. Interaksi antara α -D-glukopiranosa dengan residu asam amino enzim α -glukosidase 3D (a) dan 2D (b)

Hasil analisis *docking molecular* acarbose (Gambar 4) menunjukkan energi ikatan yang mendekati nilai energi ikatan ligan alami yaitu sebesar -7,04 kkal/mol. Nilai konstanta inhibisi

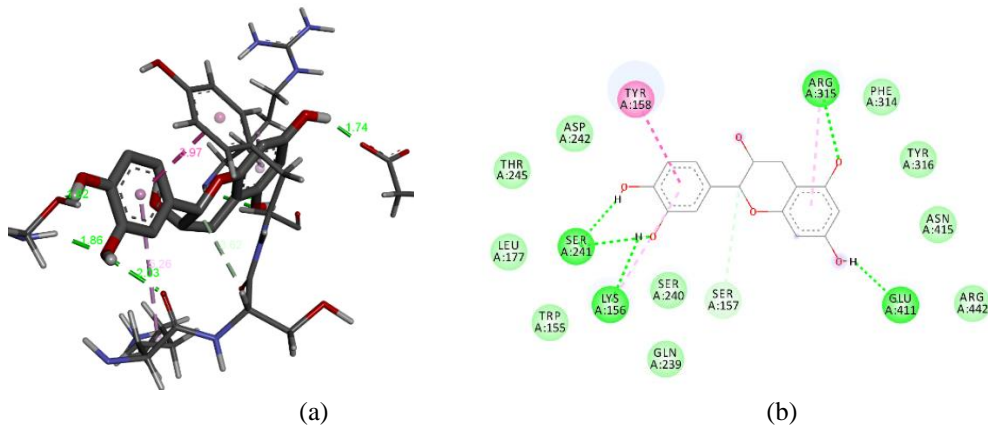
sebesar 6,93 μM (Tabel 7). Nilai energi bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) yang rendah menunjukkan afinitas yang tinggi antara ligan dan protein.



Gambar 4. Interaksi antara acarbose dengan residu asam amino enzim α -glukosidase 3D (a) dan 2D (b)

Hasil analisis *docking molecular* senyawa katekin (Gambar 5) memberikan hasil energi ikatan sebesar $-6,98$ kkal/mol dan konstanta inhibisi sebesar $7,61$ μ M (Tabel 7). Katekin merupakan senyawa golongan polifenol yang memiliki gugus hidroksil dan cincin fenil yang merupakan struktur yang bertanggungjawab dalam menghambat enzim α -glukosidase. Studi *docking molecular* oleh (Choudhary *et al.*, 2020) dengan perangkat lunak AutoDock 4.2.1 menunjukkan katekin memiliki

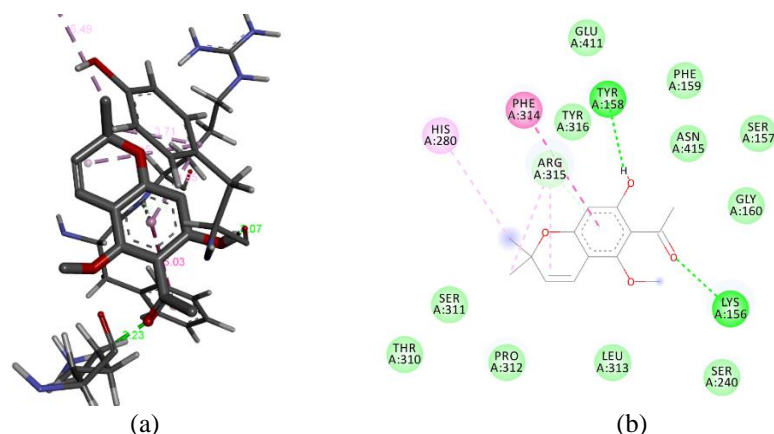
energi ikatan ($\Delta G = -7,25$ kkal/mol) dan berinteraksi dengan 4 residu asam amino enzim α -glukosidase pada Asp198, Asp324, Asn324, dan Tyr63. Pengaruh senyawa katekin terhadap enzim α -glukosidase yaitu terjadi perubahan konformasi α -glukosidase. Senyawa katekin memicu peningkatan interaksi selama simulasi dan proses aktivasi melibatkan gerakan relatif enzim yang menyebabkan pola kontak interaksi residu katalitik dan katekin bervariasi (Choudhary *et al.*, 2020).



Gambar 5. Interaksi antara katekin dengan residu asam amino enzim α -glukosidase 3D (a) dan 2D (b)

Hasil analisis *in silico* senyawa evodionol (Gambar 6) memberikan hasil energi ikatan lebih baik dibanding dengan katekin yaitu sebesar $-6,25$

kkal/mol dan konstanta inhibisi yang juga lebih baik dibandingkan dengan katekin yaitu sebesar $26,18$ μ M (Tabel 7).



Gambar 6. Interaksi antara evodionol dengan residu asam amino enzim α -glukosidase A. 3D dan B.2D

IV. Kesimpulan

Ekstrak air kulit batang mahoni memberikan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase terbaik dengan nilai IC_{50} sebesar 1,51 μ g/mL. Fraksi I hasil kromatografi kolom ekstrak air memberikan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan nilai % inhibisi sebesar $83,61 \pm 1,11$ %. Identifikasi fraksi I dengan LC-MS/MS, FT-IR dan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan adanya senyawa katekin, evodionol, dan swietenitin K. Senyawa kandidat katekin dan evodionol memiliki nilai energi bebas Gibbs masing-masing sebesar -6.98 dan -6.25 kkal/mol.

Daftar Pustaka

- Ariani, N., Kartika, I. and Kurniadewi, F. (2017) 'Uji Aktivitas Inhibisi Enzim α -Glukosidase secara In Vitro dari Ekstrak Metanol Daun *Cryptocarya densiflora* Blume dan Fraksi-Fraksinya', *Jurnal Riset Sains dan Kimia Terapan*, 7(1), pp. 14–20. Available at: <http://journal.unj.ac.id/unj/index.php/jrskt>.
- Aziz, Z. *et al.* (2019) 'Identification of α -glucosidase Enzyme Inhibitor Compound from Ethanol 96% Extract of Yakon Leaves (*Smallanthus sonchifolius* [Poepp.& Endl.] H. Robinson)', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1), p. 21. doi: 10.35814/jifi.v17i1.652.
- Chagas, C. M., Moss, S. and Alisaraie, L. (2018) 'Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five', *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 549(1–2), pp. 133–149. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.046.
- Choudhary, D. K. *et al.* (2020) 'Characterization, inhibitory activity and mechanism of polyphenols from faba bean (gallic-acid and catechin) on α -glucosidase: insights from molecular docking and simulation study', *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. Taylor & Francis, 50(2), pp. 123–132. doi: 10.1080/10826068.2019.1679171.
- Elya, B. *et al.* (2015) 'Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plants by inhibition of alpha amylase, alpha glucosidase and dipeptidyl peptidase IV', *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 18(6), pp. 273–278. doi: 10.3923/pjbs.2015.279.284.
- Falah, S. *et al.* (2010) 'Hypoglycemic Effect of Mahogany (*Swietenia macrophylla* King) Bark Extracts in Alloxan-induced Diabetic Rats', *Wood Research Journal*, 1(2), pp. 89–94.
- Falah, S., Suzuki, T. and Katayama, T. (2007) 'Chemical constituents from *S.macrophylla* bark and their antioxidant activity', *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 11(16), pp. 2007–2012.
- Fasciotti, M. *et al.* (2013) 'Wood Chemotaxonomy via ESI-MS profiles of phytochemical markers: The challenging case of African versus Brazilian Mahogany woods', *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings*, pp. 1–0.
- Ganeshpurkar, A. and Saluja, A. (2020) 'The pharmacological potential of catechin', *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 57(5), pp. 505–511.
- Hashim, M. A. *et al.* (2013) 'Anti-hyperglycaemic activity of *Swietenia macrophylla* king (meliaceae) seed extracts in normoglycaemic rats undergoing glucose tolerance tests', *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 8(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/1749-8546-8-11.
- He, T. *et al.* (2020) 'Machine learning models with quantitative wood anatomy data can discriminate between *Swietenia macrophylla* and *Swietenia mahagoni*', *Forests*, 11(1), pp. 1–13. doi: 10.3390/f11010036.
- Junaidi, L. (2019) *Teknologi ekstraksi bahan aktif alam*. Bogor: PT Penerbit IPB Press.

- Kalaivanan, K. and Pugalendi, K. V. (2011) 'Antihyperglycemic effect of the alcoholic seed extract of *Swietenia macrophylla* on streptozotocin-diabetic rats', *Pharmacognosy Research*, 3(1), pp. 67–71. doi: 10.4103/0974-8490.79119.
- Kelutur, F. J., Mustarichie, R. and Umar, A. K. (2020) 'Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (*Gorgonia mariae*) sebagai Anti-Asma', *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), p. 48. doi: 10.20961/alchemy.16.2.39965.48-59.
- Kementerian Kesehatan RI (2018) 'Laporan nasional riskesdas 2018'. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Lau, W. K. *et al.* (2015) 'Potent PPAR γ ligands from *Swietenia macrophylla* are capable of stimulating glucose uptake in muscle cells', *Molecules*, 20(12), pp. 22301–22314. doi: 10.3390/molecules201219847.
- Lin, B. D. *et al.* (2011) 'Phragmalin-type limonoid orthoesters from the twigs of *Swietenia macrophylla*', *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(4), pp. 458–465. doi: 10.1248/cpb.59.458.
- Moghadamtousi, S. Z. *et al.* (2013) 'Biological activities and phytochemicals of *Swietenia macrophylla* King', *Molecules*, 18(9), pp. 10465–10483. doi: 10.3390/molecules180910465.
- Oboh, G., Adebayo, A. A. and Ademosun, A. O. (2017) 'Effects of water extractable phytochemicals of mahogany (*Swietenia macrophylla*) and axlewood (*Anogeissus leiocarpus*) stem bark on some enzymes implicated in erectile dysfunction and type-2 diabetes', *Journal of Food Biochemistry*, 41(6), pp. 1–7. doi: 10.1111/jfbc.12430.
- Ofosu, F. K. *et al.* (2020) 'Flavonoids in decorticated sorghum grains exert antioxidant, antidiabetic and antiobesity activities', *Molecules*, 25(2854), pp. 1–19.
- Pollastri, M. P. (2010) 'Overview on the rule of five', *Current Protocols in Pharmacology*, (SUPPL. 49), pp. 1–8. doi: 10.1002/0471141755.ph0912s49.
- Putri, R. J. *et al.* (2020) 'Antifeedant Activity of Benzopyrans from Melicope', pp. 0–3.
- Rachmatiah, T. *et al.* (2015) 'Potensi antidiabetes pada daun, kulit batang dan biji mahoni (*Swietenia macrophylla* King)', *Sainstech*, 25(2), pp. 88–91.
- Ramadhan, R. *et al.* (2020) 'Ethnopharmacological evaluation of selected east Kalimantan flora for diabetes therapy: The isolation of lupane triterpenoids as α -glucosidase inhibitors from *Ceriops tagal* (perr) c.b.robbs', *Rasayan Journal of Chemistry*, 13(3), pp. 1727–1734. doi: 10.31788/RJC.2020.1335559.
- Rammohan, A. *et al.* (2020) 'Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents', *Bioorganic Chemistry*. Elsevier, 95(August 2019), p. 103527. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103527.
- Roden, M. and Shulman, G. I. (2019) 'The integrative biology of type 2 diabetes', *Nature*. Springer US, 576(7785), pp. 51–60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.
- Ruswanto, R. *et al.* (2020) 'Reverse Docking, Molecular Docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-diabetic Candidate', *Molekul*, 15(2), pp. 88–96.
- Sari, B. L. *et al.* (2016) 'Screening of α -glucosidase inhibitors from *Terminalia catappa* L. Fruits using molecular docking method and in vitro test', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(12), pp. 184–189. doi: 10.22159/ijpps.2016v8i12.14800.
- Sutedja, A. (2020) 'Identification and characterization of α -glucosidase inhibition flavonol glycosides from jack bean (*Canavalia ensiformis* (L.) DC)', *Molecules*, 25(2481), pp. 1–16.
- Yamamoto, K. *et al.* (2010) 'Crystal structures of isomaltase from *Saccharomyces cerevisiae* and in complex with its competitive inhibitor maltose', *FEBS Journal*, 277(20), pp. 4205–4214. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07810.x.