



In Silico Study of Antidiabetic Potential Compound in Black Garlic as DPP-4 Enzyme Inhibitor

Virgiana K. R. J. Sudirman¹, Diva D. M. Priana¹, Citra D. Puspitasari¹, Ezra C. Hutapea¹, Ilham M. Muntashir¹, Alya. P. A. Pribadi¹, Natasha Parameswari¹, Diah L. Aulifa¹

¹Department of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, West Java, Indonesia

Submitted 13 June 2023; Revised 13 October 2023; Accepted 18 December 2023; Published 07 June 2024

*Corresponding author: diahliaulifa@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease associated with impaired blood glucose metabolism. Black Garlic has the potential as an antidiabetic because it contains various compounds that can control blood sugar levels such as phenolic acids, flavonoid compounds, and S-allyl-L-cysteine (SAC). DPP-4 is an enzyme that plays an important role as a therapeutic target of gliptin in the treatment of type II diabetes mellitus. This research was conducted to prove the potency of the compound in Black Garlic as an *in silico* inhibitor of the DPP-4 enzyme through the molecular docking method. Based on the research results, SAC has a bond energy value of -5.36 kcal/mol and an inhibition constant value of 118.08 μ M. This shows that the bond between the SAC compound and the DPP-4 enzyme is stable and has proven potential as an inhibitor of the DPP-4 enzyme compared to the other four test compounds. However, the SAC compound is not better than the natural ligand because it has a smaller bond energy value and inhibition constant. Therefore it can be concluded that the SAC compound in Black Garlic is not more effective than its natural ligand, Vildagliptin, but it still has a potential as an inhibitor of the DPP-4 enzyme.

Keywords: Antidiabetic, Black Garlic, DPP-4

Studi *In Silico* Potensi Antidiabetes Senyawa pada *Black Garlic* sebagai Inhibitor Enzim DPP-4

Abstrak

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang berkaitan dengan gangguan metabolisme glukosa darah. *Black Garlic* memiliki potensi sebagai antidiabetes karena mengandung berbagai senyawa yang dapat mengontrol kadar gula darah seperti asam fenolik, senyawa flavonoid dan *S-allyl-L-cysteine* (SAC). DPP-4 merupakan enzim yang berperan penting sebagai target terapeutik dari gliptin dalam pengobatan diabetes mellitus tipe II. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan membuktikan potensi senyawa pada *Black Garlic* sebagai inhibitor enzim DPP-4 secara *in silico* melalui metode penambatan molekuler. Berdasarkan hasil penelitian, SAC memiliki nilai energi ikatan sebesar -5,36 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi sebesar 118,08 μ M. Hal ini menunjukkan bahwa ikatan antara senyawa SAC dengan enzim DPP-4 bersifat stabil dan terbukti berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4 dibandingkan keempat senyawa uji lainnya. Namun, senyawa SAC tidak lebih baik dari ligan alaminya karena memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih kecil. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa senyawa SAC pada *Black Garlic* tidak lebih efektif dibandingkan dengan ligan alaminya yaitu Vildagliptin tetapi tetap dapat berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4.

Kata Kunci: Antidiabetes, *Black Garlic*, Inhibitor DPP-4

1. Pendahuluan

Diabetes merupakan salah satu penyakit kronis yang dapat menyebabkan kebutaan, penyakit jantung, gagal ginjal, bahkan hingga kematian.¹ Diabetes juga merupakan salah satu faktor risiko yang berkaitan dengan COVID-19. Temuan signifikan dalam *IDF Diabetes Atlas 2022 Reports* dari berbagai studi menemukan bahwa penderita diabetes dengan kadar HbA1C di atas atau sama dengan 7% memiliki kemungkinan 35-40% lebih besar untuk berada dalam kondisi kritis jika mereka terkena COVID-19.²

IDF (*International Diabetes Federation*) mengkonfirmasi diabetes merupakan salah satu keadaan darurat kesehatan global yang tumbuh paling cepat pada abad ke-21. Pada tahun 2021, diperkirakan bahwa 537 juta orang menderita diabetes, dan jumlah ini diproyeksikan mencapai 643 juta pada tahun 2030, dan 783 juta pada tahun 2045. Selain itu, 541 juta orang diperkirakan mengalami gangguan toleransi glukosa pada tahun 2021. Diperkirakan juga lebih dari 6,7 juta orang berusia 20–79 akan meninggal karena penyebab terkait diabetes.³ Saat ini sangat diperlukan kemampuan untuk mendiagnosa orang dengan diabetes, banyak dari mereka tidak menyadari mereka memiliki diabetes, dan memberikan perawatan yang tepat dan tepat waktu untuk semua penderita diabetes sedini mungkin.

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang berkaitan dengan gangguan metabolisme glukosa darah seperti kerusakan sel β pankreas, gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, gangguan regulasi sekresi glukagon, serta gangguan fisiologi incretin, yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia (kadar glukosa yang tinggi di dalam darah). Dalam jangka waktu yang lama, DM ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi, seperti kerusakan jaringan dan organ serta disfungsi pada mata, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah.^{4,5}

Saat ini pengobatan DM tipe 2 banyak dilakukan dengan cara meningkatkan efek dari inkretin. Inkretin merupakan hormon gastrointestinal yang dapat menyebabkan augmentasi dan sekresi insulin di dalam

tubuh. Hormon inkretin terdiri dari *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide* (GIP) dan *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1). Kedua hormon tersebut umumnya dilepaskan setelah makan. GLP-1 merupakan hormon yang disekresikan oleh sel enteroendokrin L di usus halus yang memiliki fungsi yang penting dalam menurunkan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, meningkatkan integritas sel β -pankreas, menurunkan sekresi asam, meningkatkan sekresi glukosa dan glikogen, dan menginduksi rasa kenyang sehingga asupan makanan dapat berkurang. Sedangkan GLP disekresikan oleh sel K neuroendokrin di lambung dan usus halus bagian proksimal. Hormon inkretin dapat didegradasi oleh enzim *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-4) dan *endopeptidase* (NEP) dengan waktu paruh yang relatif singkat yaitu 1-2 menit untuk GLP-1 dan 7 menit pada individu sehat dan 5 menit pada individu dengan diabetes untuk GLP. Oleh karena itu, penghambatan DPP-4 dapat meningkatkan eksistensi GLP-1 di dalam tubuh.^{6,7}

DPP-4 atau dikenal sebagai CD26 merupakan enzim yang berperan dalam proses homeostasis glukosa dan merupakan target terapeutik dari gliptin dalam pengobatan diabetes tipe 2.⁸ Gliptin atau inhibitor DPP-4 adalah kelompok obat yang dapat digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2. Gliptin bekerja dengan cara menghambat aktivitas DPP-4 sehingga kadar hormon inkretin (GIP dan GLP-1) dapat meningkat.⁶

Bawang hitam atau yang biasa dikenal sebagai *Black Garlic* merupakan bentuk dari bawang putih (*Allium sativum*) yang diperoleh melalui fermentasi dengan suhu dan kelembaban yang tinggi dalam jangka waktu tertentu.⁹ *Black Garlic* sudah umum digunakan sebagai salah satu pengobatan tradisional karena dinilai memiliki aktivitas farmakologi yang baik. Aktivitas farmakologi dalam *Black Garlic* dapat berupa antioksidan, antialergi, antikolesterol, dan antidiabetes.^{20,21}

Black Garlic memiliki potensi sebagai antidiabetes karena mengandung berbagai senyawa yang dapat mengontrol kadar gula darah.¹⁹ Senyawa pada *Black Garlic* dapat

terbentuk akibat adanya pemanasan seperti asam fenolik, senyawa flavonoid dan juga SAC. Pemanasan pada suhu 70°C–80°C menyebabkan perbedaan beberapa senyawa yang terdapat pada *Black Garlic* dengan bawang putih pada umumnya.¹⁰

Pemanasan yang dilakukan untuk menghasilkan *Black Garlic* memicu adanya kenaikan hingga enam kali lipat pada senyawa SAC. SAC berasal dari perubahan bentuk dari salah satu metabolit sekunder pada bawang putih yang mengalami pemanasan yaitu senyawa allicin.¹¹ Perbedaan jumlah senyawa SAC pada *Black Garlic* dan bawang Putih menjadi salah satu pertimbangan efektivitas *Black Garlic* sebagai pengobatan antidiabetes. Oleh karena itu, pengujian secara *in silico* dilakukan terhadap berbagai kandungan senyawa pada *Black Garlic* untuk mengetahui aktivitas antidiabetes yang optimal dan efektif.

2. Metode

2.1. Alat

Laptop dengan spesifikasi Intel(R) Core(TM) i7-7500U CPU @ 2.70GHz (4CPUs), ~2.9GHz dan RAM 8 GB.

2.2. Software

ChemDraw 20.1.1 dan *Chem3D* 20.1.1, program untuk membuat struktur ligan 2D dan 3D. *AutoDock Tools* 1.5.7 (*The Scripps Research Institute, USA*), program untuk menjalankan *molecular docking*. *BIOVIA Discovery Studio 2021 Client*, program untuk memvisualisasikan struktur 3D dan interaksi reseptor ligan.

2.3. Prosedur

2.3.1. Pemisahan Struktur

Mengunduh struktur DPP-4 sebagai PDB dari RCSB *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode protein 6B1E dalam kompleks dengan Vildagliptin. Menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2021 Client* untuk memisahkan struktur protein dengan ligan. Gambar dan optimasi struktur ligan 3D menggunakan *ChemDraw* 20.1.1 dan *Chem3D* 20.1.1. Senyawa Vildagliptin digunakan sebagai ligan alami.

2.3.2. Preparasi Ligan Uji

Sebanyak 5 senyawa uji yang akan digunakan masing-masing dibuat dalam struktur 2D dengan menggunakan *software ChemDraw* 20.1.1. Kemudian, dibentuk struktur 3D-nya dan dilakukan optimasi geometri mekanika molekul (MM) menggunakan *software Chem3D*. Struktur ligan yang telah di optimasi kemudian disimpan dengan format file PDB. Setiap ligan uji kemudian dipreparasi menggunakan *AutoDock Tools* 1.5.7 dengan cara mengoreksi struktur senyawa dan menambahkan muatan Gasteiger ke dalamnya. Hasil preparasi kemudian disimpan sebagai berkas dengan format PDBQT.

2.3.3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock Tools* (*Autodock* 1.5.7 dan *Autogrid*) dengan men-*docking*-kan kembali (*redocking*) ligan alami (*native ligand*) pada reseptor yang sudah dihilangkan ligan alaminya. Parameter validasi metode adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD yang dapat diterima adalah $\leq 2,0 \text{ \AA}$.

2.3.4. Simulasi *Docking*

Simulasi *docking* dilakukan dengan menyiapkan protein dan ligan pada *AutoDock Tools* 1.5.7 yang disimpan dalam format PDBQT. Selanjutnya, mengatur *grid box* dengan dimensi X : 40; Y : 40; Z : 40 dengan koordinat X : -3.98; Y : 63.18; Z : 36.027 pada jarak 0.375 Å. Kemudian, mengatur nomor *genetic algorithm* menjadi 10 dengan ukuran populasi 150.

2.3.5. Visualisasi Hasil Molekular *Docking*

Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan melakukan konfirmasi hasil *docking* dengan reseptor lalu membuat dalam bentuk kompleks. Kemudian, menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2021 Client* untuk memvisualisasikan reseptor ligan dan menemukan nilai afinitas.

2.3.6. Lipinski

Senyawa yang dapat digunakan pada pengujian harus sesuai dengan lima aturan Lipinski (RO 5). Senyawa tersebut harus memiliki massa molekul kurang dari 500 Da, Log P kurang dari 5 (lipofilisitas tinggi), akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, donor ikatan hidrogen kurang dari 5. Data tersebut bisa didapatkan dari web <http://www.swissadme.ch/>.

2.3.7. ADME Tox

Prediksi farmakokinetik yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas, termasuk nilai *Human Intestinal Absorpsi* (HIA), *CaCO₂*, *Protein Plasma Binding* (PPB), *Blood-brain Barrier* (BBB), mutagen potensial, dan karsinogen dapat diakses melalui <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/> dengan cara menggambar struktur senyawa yang dibutuhkan.

3. Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini digunakan reseptor enzim DPP-4 (*Dipeptidyl Peptidase-4*) yang memiliki identitas makromolekul yaitu 6B1E dengan resolusi 1.77 Å.

Dalam melakukan metode penambatan molekuler diperlukan validasi kantung reseptor DPP-4 yang telah dipreparasi terhadap ligan alaminya yaitu Vildagliptin (kode: 6B1E) dari PDB (*Protein Data Bank*) menggunakan metode *redocking*.

Pada proses ini, parameter penting

yang diamati adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Nilai RMSD berguna untuk membandingkan bentuk pengikatan ligan uji dengan referensi. Metode *docking* dinyatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$, yang artinya metode tersebut dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji.¹²

Validasi metode *docking* dengan jumlah run 10 menunjukkan nilai RMSD dari ligan alami sebesar 1.82 Å. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa metode *docking* yang akan digunakan telah tervalidasi dan memenuhi syarat sehingga parameter tersebut dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji.

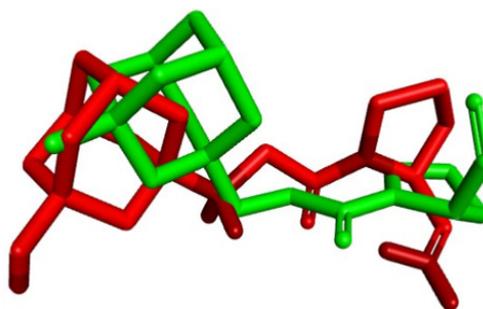
Setelah metode *docking* tervalidasi, kelima senyawa uji dari *Black Garlic* yang sebelumnya telah dipreparasi kemudian ditambatkan pada reseptor DPP-4. Kelima senyawa tersebut yaitu *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC), *5-Hydroxymethylfurfural*, *S-Methyl-L-Cysteine*, *Diallyl Disulfide*, dan *S-Allylmercaptocysteine*. Hasil penambatan molekuler ditunjukkan pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, diketahui bahwa *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) memiliki nilai energi ikatan yang paling baik di antara kelima senyawa uji di atas. Semakin kecil nilai energi ikatan, maka ikatan antara senyawa uji dengan reseptor target semakin stabil.¹³

SAC memiliki nilai energi ikatan yang paling kecil yaitu -5,36 kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa ikatan antara SAC dengan enzim DPP-4 paling stabil

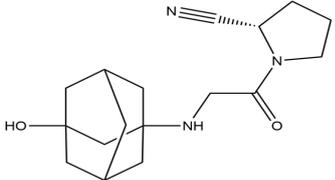
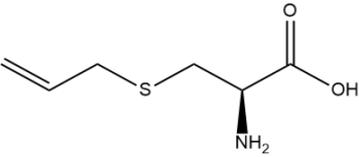
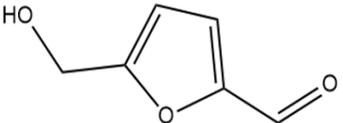
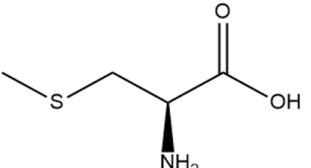
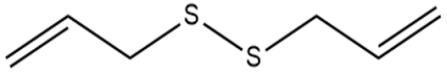
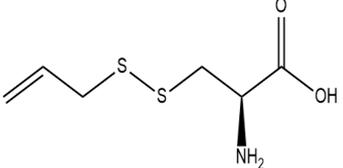


Gambar 1. Reseptor DPP-IV (Kode PDB 6B1E)



Gambar 2. Visualisasi ligan alami sebelum (merah) dan sesudah (hijau) validasi

Tabel 1. Perbandingan Hasil Analisis Penambatan Molekuler

No.	Senyawa	Binding Energy (ΔG) (kcal/mol)	KI (μM)
1.	Ligan alami (Vildagliptin) 	-9,9	0,05543
2.	<i>S</i> -Allylcysteine 	-5,36	118,08
3.	<i>5-Hydroxymethylfurfural</i> 	-4,01	1140
4.	<i>S</i> -Methyl-L-Cysteine 	-4,75	328,06
5.	<i>Diallyl Disulfide</i> 	-3,37	3360
6.	<i>S</i> -allylmercaptocysteine 	-4,84	281,64

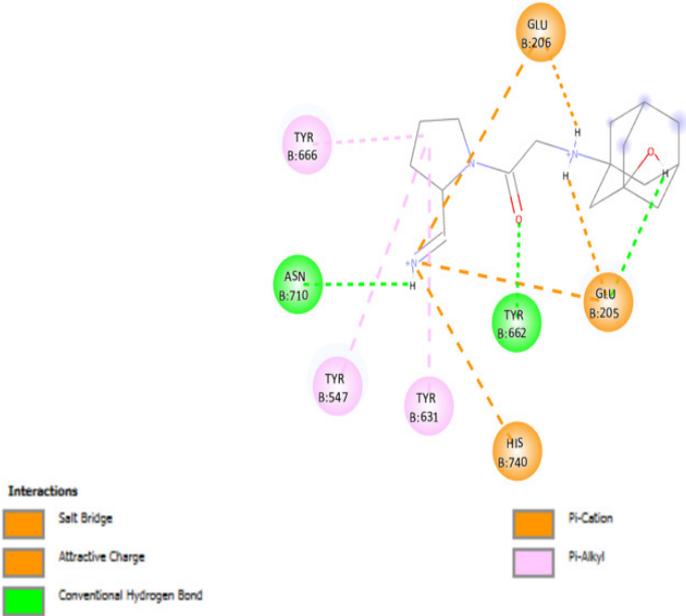
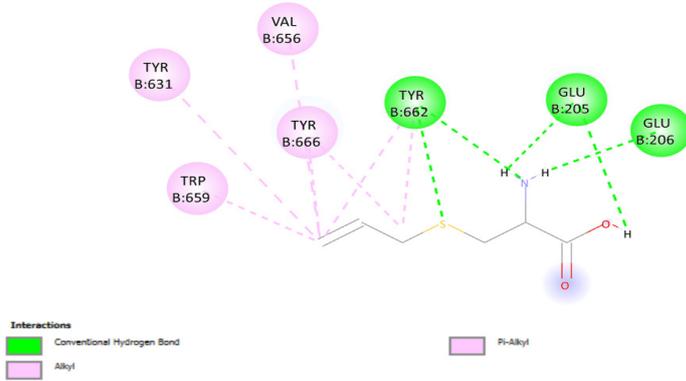
dibandingkan dengan keempat senyawa uji lainnya. Namun, SAC memiliki nilai energi ikatan yang lebih besar dibandingkan dengan ligan alaminya. Artinya, ikatan antara ligan alami dengan enzim DPP-4 ini masih lebih stabil jika dibandingkan dengan ikatan antara SAC dengan enzim DPP-4.

Ditinjau dari nilai konstanta inhibisinya (KI), SAC memiliki nilai yang

paling baik diantara kelima senyawa uji di atas. Kemampuan suatu senyawa dalam menginhibisi aktivitas reseptor target akan semakin kuat apabila nilai KI suatu senyawa semakin kecil.¹³

Nilai KI yang dimiliki oleh SAC yaitu 118,08 μM . Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan SAC dalam menghambat enzim DPP-4 lebih besar dibandingkan dengan

Tabel 2. Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler Ligan Alami (Vildagliptin) dan Senyawa Uji (SAC)

Senyawa	Interaksi dengan Asam Amino	
	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan
Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler Ligan Alami (Vildagliptin)		
	ASN B : 710	Ikatan Hidrogen Konvensional
	TYR B : 662	Ikatan Hidrogen Konvensional
	GLU B : 205	Jembatan Garam
	GLU B : 206	Jembatan Garam
	HIS B : 740	Ikatan Pi-Cation
	TYR B : 547	Ikatan Pi-Alkyl
	TYR B : 631	Ikatan Pi-alkyl
	TYR B : 666	Ikatan Pi-alkyl
Hasil Visualisasi Penambatan Molekuler Senyawa Uji (SAC)		
	TYR B : 662	Ikatan Hidrogen Konvensional
	GLU B : 205	Ikatan Hidrogen Konvensional
	GLU B : 206	Ikatan Hidrogen Konvensional
	VAL B : 656	Ikatan Alkyl
	TYR B : 666	Ikatan Alkyl
	TYR B : 631	Ikatan Alkyl
	TRP B : 659	Ikatan Alkyl

keempat senyawa uji lain, tetapi tidak lebih baik dari ligan alaminya.

Inhibitor DPP-4 memiliki interaksi umum dengan situs DPP-4-GLP-1 dan penghambatan ini dipertimbangkan sebagai inhibitor *Protein-Protein Interaction* (PPI). Sebuah studi melakukan percobaan untuk memahami interaksi antara inhibitor DPP-4 dengan protein targetnya dengan metode *Fragment Molecular Orbital* (FMO) *Quantum-Mechanical* (QM).¹⁴

Dari percobaan menggunakan metode FMO-QM diketahui bahwa inhibitor DPP-4

berinteraksi kuat dengan beberapa asam amino membentuk ikatan hidrogen diantaranya yaitu GLU206, GLU205, ARG125, TYR629, TYR666, ASN710, PHE357, dan TYR662. Selain itu, ikatan dengan GLU206 dan GLU205 di subsitus S₂ membentuk jembatan garam sehingga interaksi tersebut dianggap sebagai ikatan kunci dan merupakan kombinasi muatan-muatan dan elektrostatis ikatan hidrogen.¹⁴

Berdasarkan hasil visualisasi penambatan molekuler dari senyawa ligan alami, yaitu Vildagliptin (Tabel 2) dan

Tabel 3. Hasil dari Aturan Lipinski

No.	Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	H-Acceptor Binding	H-Donor Binding	Log P	Keterangan
1.	S-Allylcysteine	161.22 g/mol	3	2	-0.45	Memenuhi
2.	5-Hydroxymethylfurfural	126.11 g/mol	3	1	0.19	Memenuhi
3.	S-Methyl-L-Cysteine	135.19 g/mol	3	2	-1.06	Memenuhi
4.	Diallyl Disulfide	146.3 g/mol	0	0	2.39	Memenuhi
5.	S-Allylmercaptocysteine	193.3 g/mol	3	2	-0.22	Memenuhi

senyawa uji *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) (Tabel 3), diketahui bahwa SAC memiliki ikatan dengan GLU B:206, GLU B:205, TYR B:662 dan TYR B:666 yang mana jenis ikatan tersebut juga dimiliki oleh ligan alaminya. Selain keempat ikatan tersebut, ligan alami juga memiliki ikatan dengan ASN B:710 yang tidak dimiliki oleh senyawa uji SAC. Hal ini menunjukkan bahwa SAC juga berpotensi sebagai inhibitor DPP-4.

Berdasarkan Tabel 3, diketahui bahwa *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) memiliki berat molekul sebesar 161.22 g/mol, H akseptor yaitu 3, H donor yaitu 2, dan Log P sebesar -0.45. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa SAC telah memenuhi aturan Lipinski RO5, yaitu jumlah ikatan akseptor hidrogen < 10, jumlah ikatan donor hidrogen < 5, dan Log P < 5.

Aturan Lipinski berfungsi untuk menentukan sifat fisikokimia suatu ligan dan juga untuk melihat sifat hidrofobik atau hidrofilik dari suatu senyawa untuk menembus membran sel oleh difusi pasif.

Senyawa SAC memiliki sifat yang mudah untuk menembus membran sel karena memiliki berat molekul yang kurang dari 500 g/mol. Proses absorpsi dari senyawa SAC dinilai baik apabila ditinjau dari jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogennya yang memenuhi aturan Lipinski. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen ini menunjukkan besarnya energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi. Sifat fisikokimia dari SAC juga dapat dipertimbangkan berdasarkan nilai

Log P. Senyawa SAC memiliki nilai Log P < 5 yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat hidrofil. Apabila nilai Log P terlalu kecil, maka dapat mengakibatkan senyawa sulit untuk menembus membran lipid bilayer. Sedangkan apabila nilai Log P terlalu besar, maka akan mengakibatkan senyawa bersifat hidrofobik dan memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan membuat molekul tertahan lebih lama pada lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga akan mempengaruhi selektivitas ikatan terhadap enzim menjadi berkurang.¹⁵

Profil farmakokinetik dari senyawa obat ditentukan berdasarkan beberapa parameter termasuk prediksi dari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMETox). Parameter-parameter tersebut dibutuhkan terutama selama proses penemuan dan pengembangan obat baru.

Dalam memprediksi ADMETox diperlukan nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA), *Human Colon Adenocarcinoma* (CaCO₂), *Plasma Protein Binding* (PPB), *Blood-Brain Barrier* (BBB) serta ada atau tidaknya potensi sifat mutagenik dan karsinogenik.

Nilai HIA dan CaCO₂ merupakan parameter absorpsi untuk memprediksi kandidat senyawa obat yang digunakan secara oral dan transdermal. Nilai HIA menggambarkan absorpsi senyawa di dalam usus halus. Suatu senyawa obat dikatakan dapat terabsorpsi dengan baik jika memiliki nilai HIA 70-100%, terabsorpsi

Tabel 4. Hasil dari Prediksi ADMETox

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Donor	Toksitas	
		HIA	CaCO ₂	PPB	BBB		Karsinogenik	
							Mouse	Rat
1.	S-Allyl-L-Cysteine	81.977219	6.65342	11.674627	0.229899	+	-	-

sedang 20-70%, dan kurang terabsorpsi 0-20%. Nilai CaCO_2 menggambarkan kemampuan permeabilitas suatu senyawa, yaitu permeabilitas tinggi (>70 nm/sec), permeabilitas sedang (4-70 nm/sec), dan permeabilitas rendah (<4 nm/sec).¹⁶

Berdasarkan Tabel 4, nilai HIA dari senyawa uji SAC adalah 81,98% yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut terabsorpsi dengan baik di usus halus sementara nilai CaCO_2 yaitu 6,65 nm/sec menunjukkan permeabilitas sedang melalui membran antar sel.

Protein Plasma Binding (PPB) dan *Blood Brain Barrier* (BBB) merupakan suatu parameter untuk mengidentifikasi distribusi suatu obat di dalam tubuh. PPB digunakan untuk melihat kemampuan suatu obat untuk bebas melintasi membran dan mencapai targetnya daripada berikatan dengan protein plasma. Senyawa yang memiliki nilai PPB $>90\%$ lebih kuat ikatannya dengan protein plasma, sedangkan senyawa yang memiliki nilai PPB $<90\%$ lebih lemah ikatannya dengan protein plasma.¹⁷ Berdasarkan data pada tabel 4, senyawa *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) memiliki ikatan yang lemah dengan protein plasma karena nilai PPB yang dimiliki hanya sebesar 11,674627%.

BBB digunakan untuk memeriksa kemampuan suatu senyawa dalam melintasi sawar darah otak. Umumnya, suatu obat tidak boleh melewati sawar darah otak jika targetnya tidak berhubungan dengan sistem saraf. Senyawa yang memiliki nilai BBB $< 0,1$ menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki daya penetrasi yang rendah terhadap SSP, nilai BBB sebesar 0,1-2 menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki penetrasi yang sedang terhadap SSP, dan nilai BBB > 2 menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki daya penetrasi yang tinggi terhadap SSP (*High CNS Absorption*).^{17,18} Berdasarkan data pada tabel 4, nilai BBB senyawa *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) sebesar 0.229899 yang menandakan bahwa SAC memiliki penetrasi yang sedang terhadap SSP.

Efek toksisitas senyawa SAC merupakan dampak negatif yang sangat mungkin terjadi. Prediksi toksisitas dilakukan

untuk mengetahui adanya potensi mutagenik dan karsinogenik pada senyawa SAC sebagai kandidat obat. Suatu senyawa bersifat mutagenik atau karsinogenik ditandai dengan hasil prediksi ADMETox yang bernilai positif. Berdasarkan Tabel 4, senyawa SAC memberikan hasil tes yang negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa SAC tidak bersifat mutagenik dan tidak memiliki potensi untuk bertindak sebagai karsinogen.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekuler diketahui bahwa senyawa *S-Allyl-L-Cysteine* (SAC) memiliki nilai *binding energy* dan konstanta inhibisi terkecil yaitu sebesar -5.36 kkal/mol dan 118,08 μM dengan ikatan kunci asam amino yaitu GLU205 dan GLU206. Senyawa SAC pada *Black Garlic* dinilai tidak lebih efektif dibandingkan dengan ligan alaminya yaitu Vildagliptin tetapi tetap dapat berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4. Meskipun senyawa SAC telah terbukti berpotensi sebagai inhibitor DPP-4 secara *in silico*, penelitian ini tetap perlu dilanjutkan dengan penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* untuk membuktikan aktivitas senyawa SAC sebagai antidiabetes.

Referensi

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Mellitus. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2020.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2022 Reports [diunduh 2 Juni 2023]. Tersedia dari: <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. Auderghem: International Diabetes Federation; 2021.
4. Hardianto D. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*. 2020; 7(2): 304-317.
5. Rohmah MK. Studi *in Silico* Potensi Senyawa Allin Bawang Putih (*Allium sativatum*) sebagai Inhibitor DPP-4 pada

- Diabetes Mellitus. *Medicamento*. 2018; 4(1): 13-17.
6. Karsina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. United States of America : StartPearls Publishing LLC. [Diunduh 28 Mei 2023].
 7. Rohmah MK. Studi In Silico Kompleks Ligand-Reseptor Eugenol Daun Basil (*Ocimum basilicum* L.) Dengan Reseptor HER2 Pada Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Dengan Kontrol Gefitinib. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2017; 3(2): 71-78.
 8. Vliegen G, Meester ID. Immunity and Inflammation in Health and Disease. United States : Academic Press ; 2018.
 9. Wang D, Feng Y, Liu J, Yan J, Wang M, Sasaki J, et al. Black Garlic (*Allium sativum*) Extracts Enhance The Immune System. *Medical and Aromatic Plant Science and Biotechnology*. 2010; 4(1): 37-4.
 10. Pangestu T, Setyawan A. Pengaruh Pemberian Black Garlic terhadap Perubahan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Segiri Samarinda. *Borneo Student Research*. 2020; 1(3): 2229-2234.
 11. Agustina E, Andiarna F, Hidayati I. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bawang Hitam (Black Garlic) dengan Variasi Lama Pemanasan. *Al-Kauniah: Jurnal Biologi*. 2020;13(1): 39-50.
 12. Brooijmans N. *Structural Bioinformatics, Second Edition*. United State: Wiley-Blackwell; 2009.
 13. Fillah M, Herawati D, Fakhri T. Uji In-Silico Aktivitas Antikanker Kolorektal Senyawa Organosulfur Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Protein Target COX-2. *BCS: Pharmacy*. 2022; 2(2): 1-4.
 14. Arulmozhiraja S, Matsuo N, Ishitsubo E, Okazaki S, Shimano H, Tokiwa H. Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs – An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study. *PLoS One*. 2016; 11(11): 1-15.
 15. Syahputra G, Ambarsari L, Sumaryada T. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 2014; 10(1) : 55-67.
 16. PreADMET. ADMET Prediction [diunduh 2 Juni 2023]. Tersedia dari: <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>.
 17. Kumar R, Giri A, Nadendla RR. In Silico ADME Profiling of CDK9 Inhibitors. *Journal of Scientific Research in Pharmacy*. 2018; 7(3): 30-34.
 18. Az-Zahra F, Afidika J, Diamantha, SDA, Rahmani AE, Fatimah S, Aulifa DL, et al. In Silico Study of Betel Leaves Compound (*Piper betle* L.) as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitor in Alzheimer Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*. 2022; 2(2): 44-58.
 19. Anggraini DI, Kusuma EW, Pancawati DP. STUDI KEMAMPUAN EKSTRAK ETANOL UMBI BAWANG LANANG HITAM (*Allium sativum* L.) SEBAGAI ANTIDIABETES. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*. 2022; 13(1) : 32-39.
 20. Ahmed T, Wang, CK. Black Garlic and Its Bioactive Compounds on Human Health Diseases: A Review. [diunduh 15 Juni 2023]. Tersedia dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401630/>.
 21. Pratiwi SIS, Faisal S, dan Tejasari M. Scoping Review: Efek Nefroprotektif Black Garlic/Aged Garlic pada Hewan Model Renal Injury. *Jurnal Integrasi Kesehatan dan Sains*. 2021; 3(1) : 86-92.