

AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA FLAVONOID DAN ALKALOID JAMUR *Pleurotus cystidiosus* SEBAGAI INHIBITOR ENZIM PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR GAMMA (PPAR- γ) DAN GLYCOGEN PHOSPHORYLASE: STUDI IN SILICO

Nuniek Ina Ratnaningtyas¹, Fajar Husen^{2*}

¹ Departemen Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

² Program Studi Doktor Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*Coressponding author e-mail: fajarhusen1995@mail.ugm.ac.id

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel :

Diterima : 04 September 2025

Disetujui : 06 Mei 2029

Kata Kunci :

Pleurotus cystidiosus, *antidiabetes*, *PPAR- γ* , *jamur medis*, *in silico*.

ABSTRAK

Jamur *Pleurotus cystidiosus* merupakan jamur pangan yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dan antioksidan. Namun, pemanfaatan jamur ini sebagai kandidat obat herbal masih sangat jarang. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi aktivitas antidiabetes dari senyawa flavonoid dan alkaloid yang terdapat dalam jamur *Pleurotus cystidiosus* melalui pendekatan *in silico* sebagai inhibitor enzim Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) dan Glycogen Phosphorylase (GP). PPAR- γ dan GP merupakan target terapeutik penting dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2 karena berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Dalam studi ini, senyawa-senyawa aktif diidentifikasi melalui kajian literatur, kemudian dianalisis interaksi molekulnya menggunakan metode molecular docking terhadap struktur kristal PPAR- γ dan GP yang diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB). Hasil docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa flavonoid dan alkaloid memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap kedua target enzim, yang ditunjukkan oleh nilai energi ikatan yang rendah dan interaksi hidrogen yang signifikan dengan residu aktif. Nilai binding affinity flavonoid dan alkaloid terhadap PPAR- γ adalah -5.3 dan -6.9 kcal/mol, sementara terhadap GP sebesar -7.9 dan -6.8 kcal/mol. Studi ini mengindikasikan bahwa senyawa bioaktif dari *Pleurotus cystidiosus* berpotensi sebagai kandidat inhibitor PPAR- γ dan GP, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai agen antidiabetes. Studi lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* direkomendasikan untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis dan keamanan senyawa-senyawa tersebut.

ARTICLE INFO

Article History :

Received : 04 September 2025

Accepted : 06 May 2026

Keywords:

Pleurotus cystidiosus, *antidiabetes*, *PPAR- γ* , *medicinal mushrooms*, *in silico*.

ABSTRACT

Pleurotus cystidiosus mushroom is a food mushroom with antidiabetic and antioxidant activities. However, utilizing this mushroom as a candidate for herbal medicine is still very rare. This study aims to evaluate the potential antidiabetic activity of flavonoid and alkaloid compounds contained in *P. cystidiosus* mushroom through an *in silico* approach as inhibitors of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) and Glycogen Phosphorylase (GP) enzymes. PPAR- γ and GP are essential therapeutic targets in the management of type 2 diabetes mellitus because they play a role in the regulation of glucose and lipid metabolism. In this study, active compounds were identified through a literature review, and then analyzed for molecular interactions using the molecular docking method against PPAR- γ and GP crystal structures obtained from the Protein Data Bank (PDB) database. The docking results show that some flavonoid and alkaloid compounds have strong binding affinity towards both enzyme targets, as indicated by low binding energy values and significant hydrogen interactions with active residues. The binding affinity values of flavonoids and alkaloids to PPAR- γ were -5.3 and -6.9 kcal/mol, while those to GP were -7.9 and -6.8 kcal/mol. This study indicates that bioactive compounds from *P. cystidiosus* can potentially be candidate inhibitors of PPAR- γ and GP, and can be further developed as antidiabetic agents. Further *in vitro* and *in vivo* studies are recommended to confirm these compounds' biological activity and safety.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang paling banyak diderita secara global dan telah menjadi beban kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, diperkirakan lebih dari 537 juta orang dewasa hidup dengan diabetes, dan angka ini diperkirakan akan meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade mendatang (IDF, 2021). Sebagian besar dari kasus tersebut adalah diabetes melitus tipe 2, yang ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh pankreas. Penanganan DM tipe 2 secara konvensional melibatkan penggunaan obat-obatan oral seperti metformin, sulfonilurea, tiazolidindion, dan inhibitor DPP-4 (Drucker, 2007). Meskipun obat-obatan ini cukup efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan efek samping, seperti gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas, peningkatan berat badan, dan risiko hipoglikemia (Froldi, 2024). Oleh karena itu, pencarian agen antidiabetes baru yang lebih aman dan efektif dengan mekanisme kerja yang lebih spesifik dan minim efek samping menjadi suatu kebutuhan yang mendesak dalam terapi modern. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa jamur *C. comatus* memiliki potensi sebagai antidiabetes dengan menurunkan kadar enzim DPP-4 dan meningkatkan produksi insulin (Husen et al., 2021).

Pendekatan berbasis target molekuler menjadi sangat relevan. Dua enzim yang menjadi fokus utama dalam pengembangan agen antidiabetes baru adalah Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) dan Glycogen Phosphorylase (GP). PPAR- γ adalah reseptor nuklir yang berperan dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa, serta dalam diferensiasi dan fungsi adiposity (Tangutoori et al., 2015). Aktivasi PPAR- γ telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah, sehingga menjadi target terapeutik penting pada pasien dengan resistensi insulin. Di sisi lain,

GP adalah enzim kunci dalam proses glikogenolisis yang mengkatalisis pemecahan glikogen menjadi glukosa-1-fosfat. Inhibitor GP dapat menurunkan pelepasan glukosa dari hati, sehingga turut membantu dalam mengontrol hiperglikemia.

Seiring meningkatnya minat terhadap terapi alami, perhatian ilmiah mulai diarahkan pada eksplorasi senyawa bioaktif dari sumber alami, termasuk dari jamur obat (*medicinal mushrooms*). Salah satu genus yang telah banyak diteliti adalah *Pleurotus*, yang dikenal tidak hanya sebagai pangan fungsional, tetapi juga memiliki aktivitas farmakologis yang luas, termasuk antioksidan, antitumor, imunomodulator, dan antidiabetes. Spesies *Pleurotus cystidiosus*, meskipun belum sepopuler *Pleurotus ostreatus*, telah menunjukkan kandungan metabolit sekunder yang menjanjikan, seperti senyawa flavonoid dan alkaloid (Ratnaningtyas, Husen, Fitrianto, et al., 2024). Senyawa-senyawa ini diketahui memiliki potensi besar dalam modulasi enzim metabolik terkait diabetes, namun sejauh ini masih sedikit laporan ilmiah yang mengkaji aktivitas antidiabetes dari senyawa-senyawa tersebut secara mendalam, khususnya terhadap target enzim PPAR- γ dan GP.

Flavonoid dan alkaloid merupakan kelompok senyawa bioaktif yang secara luas telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek hipoglikemik. Flavonoid bekerja dengan berbagai mekanisme, seperti meningkatkan sekresi insulin, memperbaiki sensitivitas insulin, serta menghambat enzim metabolik yang terlibat dalam produksi glukosa. Alkaloid, di sisi lain, juga menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap berbagai enzim kunci dalam jalur metabolisme glukosa dan lipid (Ratnaningtyas, Hernayanti, et al., 2022). Namun, belum ada penelitian yang secara spesifik mengkaji potensi senyawa flavonoid dan alkaloid dari *Pleurotus cystidiosus* dalam menghambat PPAR- γ dan GP menggunakan pendekatan molekuler.

Salah satu pendekatan modern yang digunakan dalam skrining awal senyawa

aktif adalah studi *in silico*, terutama dengan metode *molecular docking*. Teknik ini memungkinkan analisis interaksi antara senyawa kecil (ligand) dengan target protein (reseptor) pada tingkat molekuler, sehingga dapat memprediksi afinitas dan stabilitas kompleks senyawa-protein (Husen & Ratnaningtyas, 2025). Studi *in silico* tidak hanya menghemat waktu dan biaya penelitian, tetapi juga dapat memberikan informasi mekanistik yang berguna sebelum dilakukan pengujian *in vitro* dan *in vivo* (Husen, 2025).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi aktivitas antidiabetes dari senyawa flavonoid dan alkaloid yang terdapat dalam jamur *Pleurotus cystidiosus* melalui pendekatan *in silico* sebagai inhibitor enzim PPAR- γ dan Glycogen Phosphorylase. Studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam dengan pendekatan dual-target, serta membuka peluang baru dalam pemanfaatan *Pleurotus cystidiosus* sebagai sumber agen terapeutik yang potensial.

2. METODE

Ekstraksi Tubuh Buah

Tubuh buah jamur *Pleurotus cystidiosus* yang telah dipanen terlebih dahulu dibersihkan menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan permukaan. Setelah bersih, jamur dikeringkan dengan oven bersuhu rendah ($\pm 40-50^{\circ}\text{C}$) hingga kadar airnya berkurang secara signifikan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Selanjutnya, tubuh buah yang telah kering dihaluskan menggunakan blender menjadi serbuk halus dan disimpan dalam wadah tertutup rapat hingga proses ekstraksi. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan metode sonikasi, yaitu teknik ekstraksi berbasis gelombang ultrasonik yang mampu meningkatkan efisiensi pelepasan senyawa bioaktif dari matriks sel jamur. Sebanyak 10 gram serbuk tubuh buah jamur ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu Erlenmeyer,

kemudian ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 100 mL (rasio 1:10 b/v). Campuran tersebut kemudian diekstraksi menggunakan alat ultrasonic bath dengan frekuensi 40 kHz pada suhu $35-40^{\circ}\text{C}$ selama 45 menit. Gelombang ultrasonik yang dipancarkan membantu memecah dinding sel jamur, sehingga senyawa aktif seperti flavonoid dan alkaloid dapat terlepas lebih cepat dan dalam jumlah yang lebih banyak dibandingkan metode ekstraksi konvensional. Setelah proses sonikasi selesai, campuran disaring menggunakan kertas saring (Whatman No. 1) untuk memisahkan filtrat dari residu padat (Ratnaningtyas et al., 2025). Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak hasil evaporasi disimpan dalam botol vial berwarna gelap dan disimpan pada suhu 4°C untuk menjaga kestabilan senyawa aktif di dalamnya (Ratnaningtyas et al., 2021)

Analisis Senyawa Flavonoid dan Alkaloid Kualitatif *P. cystidiosus*

Analisis kualitatif terhadap kandungan senyawa flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak tubuh buah *Pleurotus cystidiosus* dilakukan untuk mengidentifikasi keberadaan senyawa metabolit sekunder tersebut secara sederhana namun informatif. Ekstrak kental yang diperoleh dari proses ekstraksi sonikasi dilarutkan kembali dalam sedikit pelarut (etanol 70%) sebelum dilakukan pengujian. Untuk identifikasi flavonoid, digunakan uji reaksi warna menggunakan metode Shinoda. Sebanyak 1–2 mL larutan ekstrak ditambahkan beberapa potong serbuk logam magnesium, kemudian ditetesi dengan 3–5 tetes HCl pekat. Munculnya warna merah, merah muda, atau oranye menunjukkan adanya kandungan flavonoid dalam ekstrak. Selain itu, dapat dilakukan uji dengan penambahan larutan NaOH 10%, di mana pembentukan warna kuning yang berubah menjadi tidak berwarna setelah penambahan asam (HCl) juga mengindikasikan keberadaan flavonoid (Ratnaningtyas & Husen, 2022). Sedangkan untuk identifikasi alkaloid, dilakukan dengan metode uji presipitasi menggunakan reagen Mayer dan Dragendorff. Sebanyak 1–2 mL larutan ekstrak ditetaskan ke dalam tabung

reaksi, kemudian ditambahkan beberapa tetes reagen Mayer (larutan kalium merkuri iodida). Terbentuknya endapan putih kekuningan menunjukkan adanya alkaloid. Untuk konfirmasi, dilakukan juga uji menggunakan reagen Dragendorff (larutan bismut nitrat dan kalium iodida), di mana terbentuknya endapan jingga atau cokelat kemerahan juga mengindikasikan keberadaan senyawa alkaloid (Ratnaningtyas, Hernayanti, Ekowati, & Husen, 2021b).

Docking Molekuler In Silico Flavonoid dan Alkaloid Terhadap Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) dan Glycogen Phosphorylase

Docking molekuler secara *in silico* merupakan pendekatan komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil seperti flavonoid dan alkaloid dengan target protein, dalam hal ini Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) dan Glycogen Phosphorylase, yang berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Proses ini diawali dengan pemilihan struktur tiga dimensi protein target yang diunduh dari basis data Protein Data Bank (PDB) (Rao & Hariprasada, 2021). Struktur protein PPAR- γ digunakan dengan kode PDB 3G9E, sedangkan Glycogen Phosphorylase menggunakan kode 1NOI. Kedua protein ini kemudian dipersiapkan dengan menghapus ligan bawaan, air, dan ion, serta penambahan atom hidrogen polar dan muatan parsial menggunakan perangkat lunak seperti AutoDock Tools. Sementara itu, struktur 3D senyawa flavonoid dan alkaloid diperoleh dari basis data senyawa seperti PubChem, lalu dioptimasi secara geometri dan dikonversi ke format yang sesuai untuk proses docking (Ghalloo et al., 2022; Vennila et al., 2014).

Validasi Ligand-Reseptor

Validasi docking molekuler merupakan langkah penting untuk memastikan keandalan dan akurasi metode yang digunakan dalam mensimulasikan interaksi ligand-reseptor. Dalam studi ini, validasi dilakukan dengan cara redocking, yaitu proses memisahkan ligan asli (ligan ko-kristal) dari protein target, kemudian mendocking ulang ligan tersebut ke dalam situs

aktif protein yang sama menggunakan parameter dan metode yang identik dengan docking utama. Langkah pertama dalam validasi ini adalah mengunduh struktur kristal protein target dari database PDB, yaitu PPAR- γ (PDB ID: 3G9E) dan Glycogen Phosphorylase (PDB ID: 1NOI), yang masing-masing telah terikat dengan ligan asli. Ligan asli tersebut kemudian dipisahkan dan disimpan sebagai ligan referensi. Selanjutnya, dilakukan redocking ligan ke dalam protein menggunakan software seperti AutoDock Vina. Tingkat keberhasilan validasi diukur menggunakan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara posisi ligan hasil redocking dengan ligan asli dalam struktur kristal. $RMSD \leq 2,0 \text{ \AA}$ dianggap menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan mampu mereproduksi posisi ligan asli dengan akurasi tinggi (Ghalloo et al., 2022).

Visualisasi Hasil Docking

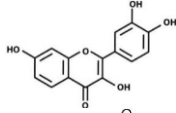
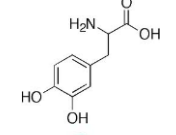
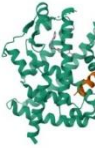

Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan perangkat lunak seperti PyMOL atau Discovery Studio Visualizer, untuk mengamati secara langsung lokasi dan jenis interaksi antara senyawa dengan residu aktif protein target. Dari analisis ini dapat diketahui apakah senyawa flavonoid atau alkaloid memiliki potensi sebagai agonis PPAR- γ , yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, atau sebagai inhibitor Glycogen Phosphorylase yang dapat menurunkan pemecahan glikogen menjadi glukosa (Samineni et al., 2024).

Analisis dan Penyajian Data

Setelah proses docking molekuler antara senyawa flavonoid dan alkaloid dengan target protein PPAR- γ (3G9E) dan Glycogen Phosphorylase (1NOI) selesai dilakukan, langkah berikutnya adalah melakukan analisis dan penyajian data untuk mengevaluasi kekuatan dan kualitas interaksi ligan-reseptor. Parameter utama yang dianalisis adalah nilai afinitas ikatan (binding affinity), yang dinyatakan dalam satuan energi bebas (ΔG , kcal/mol). Semakin negatif nilai ΔG , semakin tinggi afinitas ligan terhadap reseptor, yang menunjukkan interaksi yang lebih kuat dan stabil.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Ligand dan Protein Target Doking *In Silico*

No	Nama Senyawa Kimia/ Protein Target	Sturktur Kimia	Rumus Kimia	Berat Molekul
1	Flavonoid		$C_{15}H_{14}O_6$	238.2 g/mol
2	Alkaloid		$C_3H_4N_2$	348.4 g/mol
3	Protein 3G9E PPAR- γ		-	32.91 kDa
4	Protein 1NOI Glycogen Phosphorylase		-	391.45 kDa

Structure from: PubChem

Tabel 1 menunjukkan data senyawa kimia/ senyawa bioaktif *G. lucidum* dan protein target yang digunakan dalam penelitian ini. Flavonoid, memiliki rumus kimia $C_{15}H_{14}O_6$ dan berat molekul sebesar 238,2 g/mol. Selanjutnya alkaloid, rumus kimia $C_3H_4N_2$, dan berat molekul sebesar 348,4 g/mol. Dua protein target yang digunakan adalah protein 3G9E PPAR- γ , yang divisualisasikan dalam bentuk struktur tiga dimensi berwarna hijau, dengan berat molekul sebesar 32,91 kDa dan protein 1NOI *Glycogen Phosphorylase* yang juga ditampilkan dalam struktur tiga dimensi

berwarna hijau dan oranye, dengan berat molekul sebesar 391,45 kDa. Struktur kimia flavonoid berbentuk cincin aromatik dengan gugus hidroksil, sama halnya dengan alkaloid. Gugus OH ini dapat berperan sebagai donor elektron H^+ yang dapat meredam radikal bebas. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar Flavonoid pada nanogel *G. lucidum* adalah 1.43 mg/g (Ratnaningtyas, Husen, & Fitrianto, 2024). Disisi lain alkaloid juga memiliki peran sebagai antidiabetes dengan menekan *uptake* glukosa (Ratnaningtyas, et al., 2022).

Tabel 2. Hasil Analisis Senyawa Flvaonoid dan Alkaloid Jamur *P. cystidiosus*

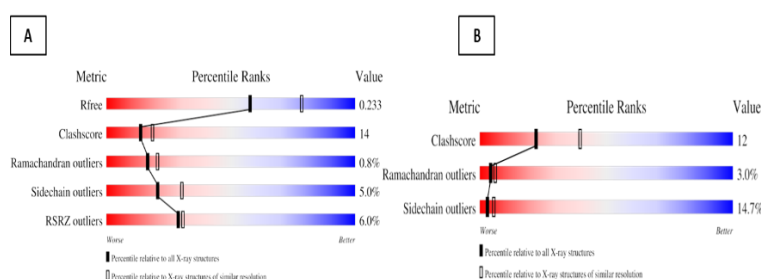
No	Senyawa Target	Regaen Uji	Hasil Uji	Interpretasi
1	Flavonoid	MgSO ₄ , HCL, Serbuk Magnesium	++	Kadar Sedang
2	Alkaloid	Mayer, Dragendorff, Dan Bouchardat	+	Kadar Cukup

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis kualitatif untuk senyawa flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak jamur *P. cystidiosus*. Untuk pengujian flavonoid menggunakan MgSO₄, HCl, dan serbuk magnesium. Hasil pengujian menunjukkan reaksi positif kuat (++) dengan

kadar sedang. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa flavonoid terdapat dalam jumlah yang cukup signifikan dalam ekstrak jamur tersebut. Sementara itu, pengujian terhadap senyawa alkaloid dilakukan menggunakan tiga jenis reagen klasik, yaitu Mayer, Dragendorff, dan

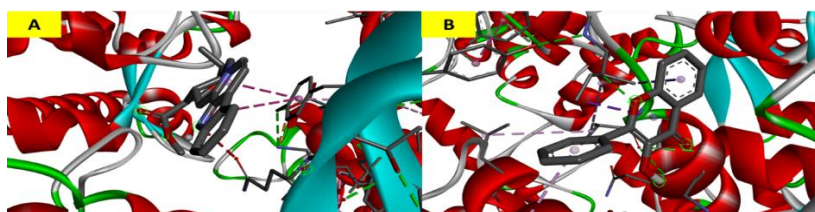
Bouchardat. Hasil pengujian menunjukkan reaksi positif dengan (+), dengan kadar cukup. Ini menunjukkan bahwa senyawa alkaloid juga hadir dalam ekstrak jamur *P. cystidiosus*, meskipun dalam jumlah yang lebih rendah dibandingkan flavonoid. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa analisis FTIR *frozen granulation* jamur *P. cystidiosus* mengandung

senyawa tanin, alkaloid, flavonoid, saponin, dan steroid (Ratnaningtyas, Husen, Fitrianto, et al., 2024). Pada percobaan lain secara *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian mikroenkapsulasi jamur *P. cystidiosus* mampu menekan mediator inflamasi dengan kandungan flavonoid 2.21 mg/g dan alkaloid 5.51 mg/g (Ratnaningtyas et al., 2025).



Gambar 1. Validasi 3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (A) dan 1NOI Glycogen Phosphorylase (B) (sumber: pubchem)

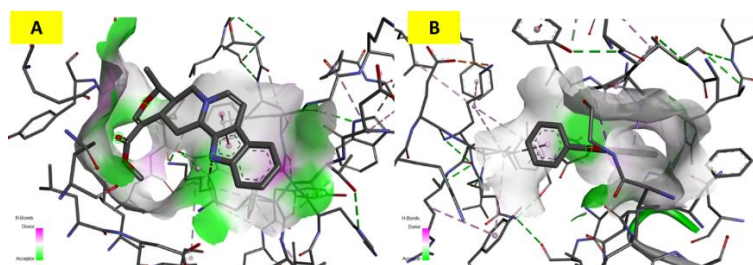
Gambar 1 menunjukkan hasil validasi protein 3G9E dan 1NOI. Validasi ini sangat penting karena memberikan dasar ilmiah bahwa hasil docking utama memiliki akurasi prediksi yang baik dan dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi ikatan senyawa uji terhadap protein target secara lebih meyakinkan. Nilai RMSD yang direkomendasikan adalah < 2.0 dan tidak lebih dari 3.0 (Ghalloo et al., 2022).



Gambar 2. Interaksi Ligand Alkaloid (A) dan Flavonoid (B) Terhadap Protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase) Secara 3 Dimensi

Gambar 2 memperlihatkan representasi tiga dimensi dari interaksi antara dua jenis ligan, yaitu alkaloid (gambar 2A) dan flavonoid (gambar 2B), terhadap protein target 1NOI yang dikenal sebagai Glycogen Phosphorylase. Protein ini berperan penting dalam metabolisme glikogen, yaitu dengan mengkatalisis pemecahan glikogen menjadi glukosa-1-fosfat, dan telah menjadi salah satu target potensial dalam pengembangan obat antidiabetes tipe 2. Gambar 2A menunjukkan interaksi ligan alkaloid dengan beberapa residu penting dalam situs aktif protein. Adanya garis putus-putus berwarna ungu dan hijau mengindikasikan keberadaan interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi $\pi-\pi$ (aromatik), atau gaya

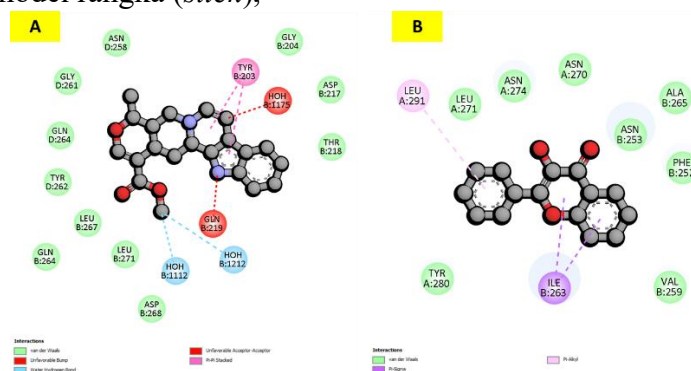
van der Waals, yang semuanya berkontribusi pada kestabilan kompleks ligan-protein. Sementara itu, gambar 2B memperlihatkan interaksi yang lebih kompleks antara flavonoid dengan protein yang ditandai oleh lebih banyak garis interaksi, mengindikasikan bahwa flavonoid mungkin memiliki afinitas yang lebih kuat atau pola pengikatan yang lebih luas dibandingkan alkaloid. Visualisasi gambar 2 memberikan informasi tentang bagaimana ligan herbal alami seperti alkaloid dan flavonoid dapat berinteraksi dengan target enzimatik penting dalam tubuh manusia, disajikan pada gambar 3.



Gambar 3. Interaksi Ikatan Hidrogen (H-Bond) Aseptor-Donor; Senyawa Alkaloid (A) dan Flavonoid (B) Terhadap Protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase) Secara 3 Dimensi

Gambar 3 menunjukkan interaksi ikatan hidrogen (H-bond) antara senyawa alkaloid (2A) dan flavonoid (ditandai sebagai B) terhadap protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase) dalam bentuk visualisasi tiga dimensi. Warna hijau dan ungu pada gambar mewakili daerah donor dan akseptor ikatan hidrogen secara berurutan. Struktur protein digambarkan dengan model rangka (*stick*),

sedangkan senyawa yang berikatan divisualisasikan dalam model bola dan tongkat serta dikelilingi oleh permukaan molekuler abu-abu transparan. Visualisasi ini memperlihatkan bagaimana kedua senyawa berinteraksi dengan situs aktif protein melalui ikatan hidrogen, yang berperan penting dalam afinitas dan aktivitas biologisnya terhadap target protein.



Gambar 4. Interaksi Asam Amino Protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase) Terhadap Ligand Senyawa Alkaloid (A) dan Flavonoid (B) Secara 2 Dimensi

Gambar 4 menyajikan representasi dua dimensi dari interaksi antara ligan (senyawa alkaloid pada gambar 4A dan flavonoid pada gambar 4B) dengan protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase), yang menggambarkan keterlibatan berbagai asam amino dalam pengikatan ligan di dalam situs aktif enzim. Pada gambar 4A, senyawa alkaloid membentuk beberapa jenis interaksi penting, termasuk ikatan hidrogen langsung dengan residu GLN B:219 dan interaksi hidrogen tidak langsung

melalui molekul air (HOH B:1112 dan HOH B:1212). Terdapat pula interaksi yang tidak menguntungkan antara dua akseptor elektron, yang berpotensi menurunkan kestabilan ikatan, serta interaksi van der Waals dengan sejumlah residu seperti GLY, ASN, TYR, LEU, dan ASP yang membantu mempertahankan posisi ligan di dalam kantong aktif. Sementara itu, pada gambar 4B, flavonoid menunjukkan pola interaksi yang lebih sederhana namun dominan bersifat hidrofobik.

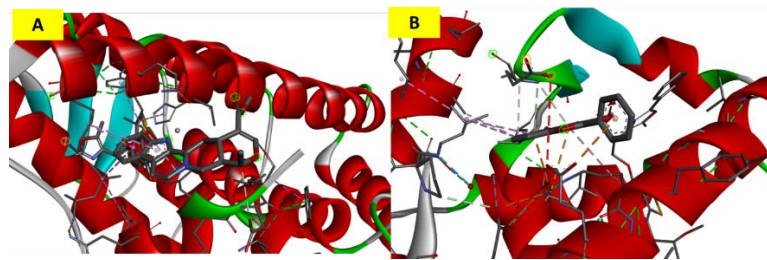
Tabel 3. Hasil Doking Molekuler *In Silico* (Nilai *Binding Affinity*) Dan Interaksi Asam Amino

No	Ligand Ekstrak Etanol <i>G. lucidum</i>	Protein Target	FEB Value (Binding Affinity) kcal/mol	Asam Amino
1	Flavonoid	3G9E Peroxisome	-5.3	GLU (291,

		Proliferator-Activated Receptor Gamma	-5.1 -4.6	343), ARG (288), SER (342), LEU (228), PHE, RO TYR (203), GLN 219),
2	Alkaloid	3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma	-7.9 -7.7 -6.7	THR (218), ASP, GLY, LEU, ASN LEU (291), ILE (263), ASN, TYR, PHE, VAL
3	Flavonoid	1NOI Glycogen Phosphorylase	-6.9 -6.8 -6.5	LEU (453, 465), LYS (457), ASP (475), TYR, VAL
4	Alkaloid	1NOI Glycogen Phosphorylase	-6.8 -6.7 -6.6	LEU (453, 465), LYS (457), ASP (475), TYR, VAL

Tabel 3 menyajikan hasil doking molekuler secara *in silico* antara senyawa flavonoid dan alkaloid dari ekstrak etanol *Ganoderma lucidum* terhadap dua protein target, yaitu 3G9E (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) dan 1NOI (Glycogen Phosphorylase). Parameter utama yang digunakan untuk mengevaluasi kekuatan interaksi adalah nilai FEB (*Free Energy of Binding*) dalam satuan kcal/mol, di mana nilai yang lebih negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat antara ligan dan protein. Untuk protein 3G9E, senyawa flavonoid menunjukkan nilai FEB berkisar antara -4.6 hingga -5.3 kcal/mol, dengan asam amino utama yang terlibat dalam interaksi meliputi GLU (291, 343), ARG (288), SER (342), dan LEU (228). Ini mengindikasikan adanya keterlibatan gugus polar dan asam amino bermuatan dalam pengikatan. Sebaliknya, senyawa alkaloid menunjukkan afinitas yang jauh lebih tinggi terhadap protein ini, dengan nilai FEB mencapai -7.9 kcal/mol. Pada protein 1NOI (Glycogen Phosphorylase), flavonoid menghasilkan nilai FEB antara -6.5 hingga -6.9 kcal/mol. Asam amino kunci dalam interaksi ini mencakup LEU (291), ILE (263), ASN, TYR, PHE, dan VAL, yang mayoritas merupakan

residu nonpolar dan aromatik, sesuai dengan kecenderungan senyawa flavonoid untuk berinteraksi secara hidrofobik. Sementara itu, alkaloid juga menunjukkan afinitas tinggi terhadap 1NOI, dengan nilai FEB terbaik -6.8 kcal/mol. Interaksi melibatkan residu penting seperti LEU (453, 465), LYS (457), ASP (475), TYR, dan VAL, yang menunjukkan kombinasi interaksi polar dan nonpolar. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa jamur *C. comatus* yaitu rutin dan α -tokoferol mampu berepran sebagai inhibitor enzim penyebab inflamasi seperti siklooksigenase 2 (COX-2) dan inducible nitric oxide synthase (iNOS) dengan nilai *binding affinity* -9.1, -7.9 dan -6.1, dan -6.0 kcal/mol. Semakin kecil nilai *binding affinity* yang dihasilkan pada doking menjadi indikasi adanya potensi yang kuat dari ligand yang digunakan (Husen, 2025). Sementara itu pada percobaan *in silico* dan *in vivo* juga menunjukkan hasil yang hampir sama. Dimana senyawa rutin *C. comatus* mampu menghasilkan nilai *binding affinity* pada hasil *in silico* dengan -7.9 dan -8.8 kcal/mol. Hal ini didukung dengan hasil *in vivo* nya yang menunjukkan penurunan terhadap kadar iNOS dan peningkatan terhadap kadar eNOS (Husen & Ratnaningtyas, 2025).

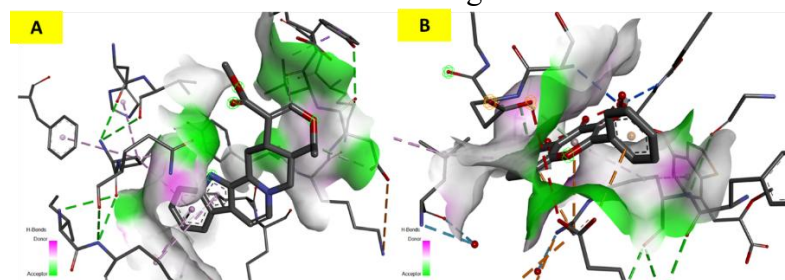


I.

Gambar 5. Interaksi Ligand Alkaloid (A) dan Flavonoid (B) Terhadap Protein 3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) Secara 3 Dimensi

Gambar 5 menunjukkan visualisasi tiga dimensi interaksi ligan alkaloid (gambar 5A) dan flavonoid (gambar B) terhadap protein 3G9E, yaitu Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ). Gambar 5A memperlihatkan senyawa alkaloid terletak lebih

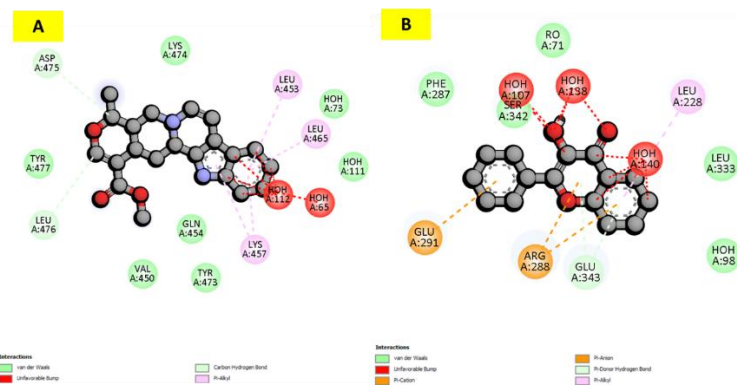
dalam dan lebih stabil dalam kantong pengikatan, dengan lebih banyak interaksi langsung terhadap residu protein. Sementara itu, pada gambar 5B, flavonoid tampak berinteraksi melalui orientasi aromatik yang cenderung lebih terbuka, menunjukkan kemungkinan interaksi π -alkil dan hidrofobik.



Gambar 6. Interaksi Ikatan Hidrogen (H-Bond) Aseptor-Donor; Senyawa Alkaloid (A) dan Flavonoid (B) Terhadap Protein 3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) Secara 3 Dimensi

Gambar 6 memperlihatkan representasi tiga dimensi interaksi ikatan hidrogen (H-bond) antara ligan senyawa alkaloid (A) dan flavonoid (B) terhadap protein 3G9E, yaitu Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ). Warna ungu dan biru menunjukkan lokasi donor hidrogen, sementara warna hijau menandakan akseptor hidrogen. Pada gambar 6A, senyawa alkaloid tampak membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan sisa asam amino pada kantong aktif protein, yang mengindikasikan kestabilan dan afinitas yang cukup tinggi terhadap PPAR- γ . Sedangkan pada gambar 6B, senyawa flavonoid juga menunjukkan interaksi hidrogen yang kuat, dengan posisi orientasi berbeda namun tetap

berada dalam area aktif protein. Penelitian sebelumnya dengan menggunakan jamur *C. comatus* yang diekstraksi menggunakan etil asetat menunjukkan efektivitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu senyawa flavonoid, triterpenoid, dan polifenol pada jamur tersebut mampu meningkatkan kadar antioksidan enzimatis seperti *glutathione peroxidase* dan menurunkan kadar enzim DPP-4. Peningkatan enzim GPx ini memungkinkan perlindungan sel β pankreas dari serangan radikal bebas yang meningkat pada kondisi DM (Ratnaningtyas, Husen, Sukmawati, et al., 2022).



Gambar 7. Interaksi Asam Amino Protein INOI (Glycogen Phosphorylase) Terhadap Protein 3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) Secara 2 Dimensi

Gambar 7 menunjukkan interaksi senyawa dengan dua jenis protein target dalam representasi 2 dimensi, yaitu protein INOI (Glycogen Phosphorylase) pada gambar A dan protein 3G9E Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) pada gambar B. Pada gambar A, ligan alkaloid berinteraksi dengan berbagai residu asam amino seperti ASP A:475, LYS A:474, LEU A:453 dan LEU A:465, membentuk ikatan van der Waals (ditunjukkan dengan garis hijau), dan ikatan hidrogen dengan air (garis biru muda). Sementara itu, pada gambar B, senyawa flavonoid menunjukkan interaksi yang berbeda terhadap protein PPAR- γ . Molekul air (HOH) juga berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan beberapa bagian molekul ligan, seperti yang ditunjukkan oleh interaksi HOH A:138 dan HOH A:140. Hasil pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak tubuh buah jamur *C. comatus* yang diberikan pada tikus model DM yang diinduksi streptozotocin mampu menurunkan kadar hepcidin dan β -2 microglobulin. Disisi lain, jamur *C. comatus* tersebut juga dapat meningkatkan kadar enzim superoksida dismutase (SOD) dan menurunkan kadar malondialdehyde (MDA) (Ratnaningtyas, & Husen, 2021a). Analisis senyawa bioaktif potensial juga pernah dilakukan sebelumnya pada jamur *C. comatus* dan *G. lucidum* dengan menggunakan GC-MS, dan didapatkan beberapa senyawa yang potensial sebagai antidiabetes dan antioksidan (Ratnaningtyas & Husen, 2024), jamur *G. lucidum* mengandung beberapa senyawa seperti asam lemak, flavonoid, alkaloid, asam amino, senyawa

organik, dan senyawa karbon (Ratnaningtyas et al., 2022).

Penelitian terkait potensi senyawa bioaktif jamur sebagai antidiabetes pada jamur lain juga pernah dilakukan, dimana jamur *C. comatus* yang diekstraksi menggunakan etanol dan miselium jamurnya dapat berperan sebagai antidiabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah, menangkal radikal DPPH, dan meningkatkan kadar antioksidan enzimatis seperti superoksida dismutase dan katalase. Kandungan senyawa pada kultur miselium adalah flavonoid, polifenol, dan terpenoid, sementara pada ekstrak tubuh buahnya mengandung flavonoid, alkaloid, dan saponin (Ratnaningtyas et al., 2022). Aktivitas antioksidan ini penting pada kondisi DM untuk mencegah stress oksidatif pada sel-sel di pulau Langerhans, terutama sel β pankreas. Peningkatan radikal bebas dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran sel yang dapat merusak sel dan menurunkan produksi insulin (Ratnaningtyas, 2021a). Dengan adanya antioksidan, radikal bebas dapat diredam dan meminimalisir risiko komplikasi DM (Austria et al., 2021). Sementara pada penelitian lain dengan menggunakan jamur *Ganoderma lucidum* dengan pemberian sediaan dalam bentuk nanogel menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *G. lucidum* yang mengandung triterpenoid, steroid, polifenol, flavonoid, dan alkaloid dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TNF- α , dan NOS, dan IgG (Ratnaningtyas, Husen, & Fitrianto, 2024). Aktivitas anti-inflamasi menjadi sangat penting jika dalam kondisi DM agar komplikasi DM dapat dicegah atau diminimalisir (Donate-Correa et al., 2015). Sementara itu penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa senyawa

bioaktif seperti polifenol dan flavonoid dari jamur *C. comatus* memiliki potensi terapeutik sebagai anti-inflamasi dan anti-arthritis, yang dilakukan pada percobaan *in vivo*. Hasil menunjukkan bahwa senyawa tersebut mampu menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi dan menurunkan indeks arthritis. Diketahui kandungan senyawa triterpenoid sebesar 1.47 mg/g, senyawa flavonoid 1.51 mg/g dan asam lemak 3.13 mg/g (Ratnaningtyas & Husen, 2025).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif *P. cystidiosus* memiliki potensi yang baik terhadap penghambatan enzim Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) dan Glycogen Phosphorylase.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Austria, A. B., Dulay, R. M. R., & Pambid, R. C. (2021). Mycochemicals, antioxidant and anti-diabetic properties of Philippine sawgill mushroom *Lentinus swartzii* (Higher Basidiomycetes). *Asian Journal of Agriculture and Biology*, 2021(2), 1–8. <https://doi.org/10.35495/ajab.2020.06.365>
- Donate-Correa, J., Martín-Núñez, E., Muros-De-Fuentes, M., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2015). Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/948417>
- Drucker, D. J. (2007). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*, 30(6), 1335–1343. <https://doi.org/10.2337/dc07-0228>
- Froldi, G. (2024). View on metformin: Antidiabetic and pleiotropic effects, pharmacokinetics, side effects, and sex-related differences. *Pharmaceuticals*, 17(4), 478 (1-25). <https://doi.org/10.3390/ph17040478>
- Ghalloo, B. A., Khan, K., Ahmad, S., Aati, H. Y., Al-qahtani, J. H., Ali, B., Mukhtar, I., Hussain, M., Shahzad, M. N., & Ahmed, I. (2022). Phytochemical profiling, in vitro biological activities, and in silico molecular docking studies of *dracaena reflex*. *Molecules*, 27(913), 1–25.
- Husen, F. (2025). Aktivitas rutin dan α -tokoferol medicinal mushroom *Coprinus comatus* sebagai anti-inflamasi dan antidiabetes terhadap beberapa enzim secara in silico. *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science*, 21(1), 114–126.
- Husen, F., Hernayanti, H., Ekowati, N., Sukmawati, D., & Ratnaningtyas, N. I. (2021). Antidiabetic effects and antioxidant properties of the saggy ink cap medicinal mushroom, *Coprinus comatus* (Agaricomycetes) on streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 23(10), 9–21. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2021040020>
- Husen, F., & Ratnaningtyas, N. I. (2025). Anti-inflammatory activity of the shaggy ink cap medicinal mushroom *Coprinus comatus* (Agaricomycetes) nanogel in complete Freund's adjuvant – induced rheumatoid arthritis: in silico and in vivo approach. *International Journal of Medical Mushrooms*, 27(8), 13–35.
- IDF, I. D. F. (2021). IDF Diabetes Atlas. In E. J. Boyko, D. J. Magliano, S. Karuranga, L. Piemonte, P. R. P. Saedi, & H. Sun (Eds.), *Diabetes Research and Clinical Practice* (10th Ed., Vol. 102, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Rao, M. M. V., & Hariprasad, T. P. N. (2021). In silico analysis of a potential antidiabetic phytochemical erythrin against therapeutic targets of diabetes. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s40203-020-00065-8>
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., Husen, F., Maulida, I., Kustianingrum, R., & Vidiyanti, V. (2022). Antioxidant activities and properties of *Coprinus comatus* mushroom both mycelium and fruiting body extracts in streptozotocin-induced hyperglycemic rats model. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 14(1), 9–21.
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., & Husen, F. (2021a). Nephroprotective and antioxidant effects of ethanol extract of *Coprinus comatus* mushroom fruit-bodies on streptozotocin-induced diabetic rat models. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 948, 1–13. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/948/1/012078>
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., & Husen, F. (2021b). Nephroprotective and antioxidant effects of ethanol extract of *Coprinus comatus* mushroom fruit-bodies on streptozotocin-induced diabetic rat models.

- The 4th International Conference on Biosciences (ICoBio 2021)*, 948 (1-13).
<https://doi.org/10.1088/1755-1315/948/1/012078>
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, Ekowati, N., Husen, F., Perdanawati, A. L., & Feryawan. (2021). Aktivitas anti-hepatotoksik dan antinefrotoksik tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozocin. *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Sumber Daya Perdesaan Dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XI*, 221–237.
- Ratnaningtyas, N. I., Hernayanti, H., Ekowati, N., & Husen, F. (2022). Ethanol extract of the mushroom *Coprinus comatus* exhibits antidiabetic and antioxidant activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 60(1), 1126–1136. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2074054>
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2022). Profil Mikokimia dan Aktivitas Antidiabetes Jamur *Coprinus comatus* pada Tikus Model Hiperglikemia dengan Induksi Streptozotocin. *Jurnal Mikologi Indonesia*, 6(1), 37–47. <https://doi.org/10.46638/jmi.v6i1.204>. Abstrak
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2024). Bioactive compound analysis jamur *coprinus comatus* secara kualitatif dan kuantitatif menggunakan gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science*, 20(1), 66–76.
- Ratnaningtyas, N. I., & Husen, F. (2025). Therapeutic potential of *Coprinus comatus* nanogels: Antiarthritic and anti-inflammatory effects in rheumatoid arthritis models. *Veterinary World*, 18(3), 582–597. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2025.582-597>
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Ekowati, N., & Sri, E. (2022). Eksplorasi, identifikasi, dan karakterisasi senyawa fitokimia *coprinus comatus* dan *ganoderma lucidum* menggunakan gc-ms (gas chromatography-mass spectrometry). *Prosiding Seminar Nasional Dan Call for Papers: Pengembangan Sumber Daya Perdesaan Dan Kearifan Lokal Berkelanjutan XII*, 12(1), 186–199.
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., & Fitrianto, N. (2024). Lingzhi or reishi medicinal mushroom *ganoderma lucidum* (*Agaricomycetes*) nanogel in complete freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis (RA) rat model: antiarthritic, anti-inflammatory, and antioxidative activity. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 26(8), 27–40. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2024053884>
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Fitrianto, N., & Muljowati, J. S. (2024). Frozen granulation of ethanol extract of brown oyster mushroom (*Pleurotus cystidiosus*): mycochemical profile based on fourier transform infrared (FTIR) and antibacterial activity. *The 7th International Conference on Multidisciplinary Approaches for Sustainable Rural Development, 1 (Sep)*, 686–695.
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Fitrianto, N., & Safitri, J. (2025). Microencapsulation of abalone oyster mushroom *Pleurotus cystidiosus* (*Agaricomycetes*): antidiabetic, and anti-inflammatory activity in streptozotocin-induced diabetic rat model. *International Journal of Medical Mushrooms*, 27(7), 67–84.
- RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB). <https://www.rcsb.org/> [Diakses Tanggal 2 Juni 2025].
- Ratnaningtyas, N. I., Husen, F., Sukmawati, D., Wibowo, E. S., Hikam, A. R., & Aksoy, A. (2022). Antidiabetic effects and enzymatic antioxidant activity of chicken drumstick mushroom (*coprinus comatus*) extract in diabetic rats model. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 16(4), 2764–2774. <https://doi.org/10.22207/jpam.16.4.48>
- Samineni, R., Samathoti, P., Gouru, S. A., Khan, A., Priyadharshni, P. S. P., Manda, K., Kishore, V. M., & Podila, N. (2024). In-silico investigation and development of cyclooxygenase-2 (1CX2) selective inhibition as a possible anti-inflammatory activity. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(3), 1769–1783. <https://doi.org/10.13005/bpj/2982>
- Tangutoori, S., Baldwin, P., & Sridhar, S. (2015). PARP inhibitors: A new era of targeted therapy. *Maturitas*, 81(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.01.015>
- Vennila, S., Bupesh, G., Saravanamurali, K., SenthilKumar, V., SenthilRaja, R., Saran, N., & Magesh, S. (2014). Insilico docking study of compounds elucidated from *helicteres isora* fruits with ampk kinase- insulin receptor. *Bioinformation*, 10(5), 263–266. <https://doi.org/10.6026/97320630010263>