



Analisis Molecular Docking Senyawa dari Jamur Endofit Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) Sebagai Inhibitor Lipase Pankreas

Frans Grovy Naibaho¹, Ebry Dwi Putra², Desiana Sinta³, Desimaria Panjaitan⁴, Vinsen Willi Wardhana⁵
^{1,2,3,4,5}Program Studi Biologi FMIPA Universitas Palangka Raya-Palangka Raya, Indonesia
*Koresponden Penulis : fransgrovy@mipa.upr.ac.id

ABSTRAK

Saat ini penggunaan obat-obatan penurun nafsu makan bagi penderita obesitas masih memiliki efek samping yang membahayakan kesehatan. Jamur endofit asal tanaman obat diduga memiliki metabolit sekunder yang berpotensi menjadi alternatif obat antiobesitas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui komponen senyawa yang dihasilkan oleh jamur endofit bawang dayak dan mengetahui potensinya sebagai inhibitor enzim lipase pankreas secara *in silico*. Sampel bawang dayak diperoleh menggunakan metode purposive sampling dari Kota Palangka Raya. Isolasi jamur endofit dilakukan dengan metode sterilisasi permukaan dan ditumbuhkan pada media PDA. Isolat jamur endofit yang didapatkan selanjutnya dikarakterisasi dan difermentasi pada media PDB selama 14 hari. Filtrat isolat jamur terpilih dianalisis menggunakan GC-MS dan dilakukan molecular docking menggunakan Autodock Vina dan PyRx. Hasil penelitian ini didapatkan 7 isolat yang berasal dari jaringan daun dan akar. Hasil GC-MS menunjukkan filtrat isolat EBD1 mengandung 38 senyawa. Berdasarkan hasil molecular docking, senyawa 1,3-Di-O-Acetylpentopyranose merupakan ligan uji dengan nilai binding affinity terendah (-6.6 kcal/mol) mendekati orlistat (-6.8 kcal/mol) dan berpotensi dikembangkan sebagai antiobesitas dengan menghambat protein enzim lipase pankreas.

Kata kunci: *Eleutherine bulbosa*, endofit, molecular docking, obesitas

ABSTRACT

Nowadays some efforts are being made to reduce obesity by using drugs that aim to reduce appetite of the drug users. However, the use of drugs still has harmful side effects. Endophytic fungi originating from the Dayak onion plant are thought to have secondary metabolites that have potential as anti-obesity. The aims of this study were to determine the compounds produced by endophytic fungi of Dayak onion and to determine the potential components as inhibitors of pancreatic lipase enzymes. Samples of Dayak onions were collected from Palangka Raya using purposive sampling method. Isolation of endophytic fungi was conducted using surface sterilization method and the isolates were grown on PDA. Isolates were characterized and fermented on PDB for 14 days. The selected isolate was analyzed by using GCMS then molecular docking was performed using Autodock Vina and PyRx. The research results showed that there were 7 isolates of endophytic fungi isolated from leaves and roots tissues of Dayak onion. GCMS analysis showed that EBD1 contains 38 compounds. Molecular docking analysis showed that 1,3-Di-O-Acetylpentopyranose, a test ligand, has the closest binding affinity value (-6.6 kcal/mol) to orlistat (control) (-6.8 kcal/mol). Thus, it has the potential as an inhibitor of pancreatic lipase enzyme protein.

Keywords: *Eleutherine bulbosa*, endophytic, molecular docking, Obesity

doi: 10.33474/e-jbst.v7i2.484

Diterima tanggal 3 Desember 2021– Diterbitkan Tanggal 29 Januari 2022

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Obesitas merupakan salah satu *non communicable disease* atau penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan di dunia. Penyakit ini banyak diderita oleh orang-orang di negara maju dan berkembang. Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh BALITBANGKES pada tahun 2018, kasus obesitas terus meningkat sejak tahun 2007 hingga 2018 di Indonesia [1]. Hal ini menjadikan Indonesia menempati peringkat ke-10 di dunia dalam jumlah terbanyak penderita obesitas.

Obesitas adalah gangguan metabolisme yang disebabkan karena jumlah asupan energi tidak seimbang dengan jumlah energi yang dikeluarkan oleh tubuh. Jumlah asupan energi berupa makanan yang berlebihan tersebut akan disimpan dan ditimbun menjadi lemak di jaringan adiposa [2]. Obesitas juga berkaitan erat dengan dengan penyakit lain seperti diabetes melitus, dislipidemia, jantung koroner, stroke bahkan kanker [3]. Beberapa obat-obatan untuk mengurangi nafsu makan seperti *sibutramine*, *hydroxycitric acid*, *oleoyl-estrone*, dan *epigallocatechin gallate* digunakan untuk mengobati obesitas [4]. Akan tetapi obat-obatan tersebut mengakibatkan efek samping seperti serangan jantung dan *stroke* [5]. Solusi alternatif yang dapat dilakukan untuk menghindari efek samping tersebut adalah dengan memanfaatkan metabolit sekunder jamur endofit dari tanaman obat.

Jamur endofit dari tanaman merupakan sumber senyawa bioaktif baru dan penting yang memiliki potensi besar dalam bidang farmasi, pertanian dan industri makanan [6]. Saat ini peneliti fokus pada endofit tanaman dari lokasi yang berbeda, hal ini diharapkan ditemukannya senyawa bioaktif baru yang memiliki efek farmakologis. Bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) merupakan satu dari sekian banyak tanaman obat yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Beberapa manfaat dari tanaman ini adalah sebagai antibakteri [7], antifungi [8], antioksidan [9], antiinflamasi [10] dan antiobesitas [11]. Golongan senyawa bioaktif yang terkandung dalam bawang dayak seperti *phenolics*, *xanthones*, *flavonoid*, *fatty acid ester* dan *isoquinolines* memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat antiobesitas. Cara efisien untuk mendapatkan senyawa bioaktif ini adalah dengan menggunakan mikroba endofit yang diperoleh dari bagian dalam tanaman. Mikroba endofit diharapkan mampu menghasilkan sejumlah bioaktif yang sama dengan inangnya tanpa harus diekstrak dari tanaman. [12]

Enzim lipase pankreas adalah enzim kunci dalam menghidrolisis lipid menjadi asam lemak dan gliserol, yang mana asam lemak tersebut kemudian diserap di usus halus. Kelebihan asupan lipid akan menyebabkan penimbunan asam lemak bebas di jaringan adiposa hal ini menyebabkan terjadinya obesitas. Obesitas dapat dicegah dengan pendekatan penghambatan enzim lipase pankreas menggunakan senyawa inhibitor enzim. [13]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa inhibitor enzim lipase pankreas dari jamur endofit bawang dayak dan mengetahui potensinya sebagai inhibitor enzim lipase pankreas secara *in silico* dengan metode *molecular docking*.

Material dan Metode

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah tanaman bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*), media PDA (*Potato Dextrose Agar*), media PDB (*Potato Dextrose Broth*), struktur 3D lipase pankreas yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org) (PDB ID: 1LPB) dan struktur 3D ligan dalam format .sdf diunduh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Alat yang digunakan adalah autoklaf, inkubator shaker, GC-MS, peralatan gelas, laptop Lenovo ideapad slim 3 dengan prosesor AMD Ryzen 5 4500U, RAM 8 GB, SSD 512 GB, VGA AMD Radeon, perangkat lunak PyRx, Biovia Discovery Studio Visualizer, dan VEGA.

Cara Kerja

Isolasi Jamur Endofit: Tanaman bawang dayak diperoleh dari Kecamatan Jekan Raya, Kota Palangka Raya. Seluruh bagian tanaman dibilas dengan air mengalir selama 5 menit. Setiap bagian tanaman dipotong dengan ukuran 1x1 cm dengan menggunakan pisau steril. Selanjutnya dilakukan sterilisasi permukaan sampel dengan cara direndam dalam etanol 70% selama 1 menit, kemudian direndam dalam nalutan natrium hipoklorit selama 5 menit lalu direndam kembali ke dalam etanol 70% selama



30 detik dan terakhir dibilas dengan akuades steril selama 3-5 detik untuk menghilangkan residu disinfektan [14]. Potongan sampel yang sudah steril diinokulasikan di media PDA yang mengandung *chloramphenicol* (500 mg/L). Kemudian diinkubasi pada suhu ruangan (25 °C) selama 14 hari. Akuades bilasan terakhir diambil dan diisolasi di PDA lainnya. Perlakuan ini bertujuan sebagai kontrol sterilisasi permukaan daun. Koloni jamur yang memiliki bentuk dan warna yang berbeda diinokulasikan kembali di media PDA kemudian diinkubasi selama 7-10 hari sampai diperoleh isolat murni jamur. Setiap koloni jamur yang telah murni dikarakterisasi berdasarkan warna, bentuk, permukaan, elevasi dan tepi koloni.

Analisis Filtrat Isolat Jamur Endofit dengan GC-MS: Isolat jamur difermentasi dengan menginokulasikan ke dalam erlenmeyer yang berisi 50 ml PDB lalu diinkubasi diatas shaker dengan kecepatan 150 rpm selama 14 hari pada suhu 25 °C. Kemudian media fermentasi disaring untuk memisahkan filtrat dan miselium. Analisis komponen senyawa dari filtrat fermentasi isolat jamur endofit dilakukan dengan GC-MS. Spesifikasi GC-MS untuk analisis yaitu: Shimadzu QP2010 Plus, jenis kolom Rtx-50. Komponen senyawa yang didapatkan digunakan sebagai ligan untuk *molecular docking*.

Molecular Docking Terhadap Protein Enzim Lipase Pankreas: Tahap awal dalam *molecular docking* adalah preparasi protein dan ligan. Protein target diunduh dari Protein Data Bank (PDB ID: 1LPB). File protein (.pdb) dipreparasi dengan cara menghilangkan molekul air dan *native ligand* dari struktur 3D menggunakan *software Biovia Discovey Studio visualizer*. File ligan uji (.sdf) yang telah diunduh dari PubChem kemudian dipreparasi dengan meminimalkan energinya dan disiapkan untuk *molecular docking* dengan menggunakan PyRx. Sebelum *molecular docking* dilakukan dengan *Autodock Vina*, protein reseptor terlebih dahulu ditambahkan hidrogen nonpolar dan muatan. Kemudian ditentukan ukuran dan koordinat *grid box*. Ukuran *grid box* yang digunakan adalah 30 × 30 × 30 Å sedangkan koordinat *grid box* X:4.351, Y: 27.6911, Z:48.1906. Parameter yang digunakan dalam *molecular docking* adalah *binding affinity* (kcal/mol) dan residu asam amino yang berinteraksi. Interaksi 2D dan 3D antara ligan dan protein 1LPB divisualisasikan menggunakan *Biovia Discovey Studio visualizer*.

Hasil dan Diskusi

Hasil Penelitian

Dari hasil isolasi jamur endofit diperoleh 7 isolat yang berasal dari jaringan daun dan akar. Tujuh isolat tersebut terdiri dari 3 isolat golongan kapang dan 4 isolat golongan kamir. Isolat golongan kapang diberi kode EBD1, EBD3 dan EBD4, sedangkan isolat golongan kamir diberi kode EBA1, EBA2, EBD2 dan EBD5. Karakteristik morfologi koloni jamur endofit disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakterisasi makroskopis isolat jamur endofit dari bawang dayak

Isolat Jamur Endofit Golongan Kapang					
No	Kode isolat	Warna koloni	Bentuk koloni		
1	EBD1	Putih	Berserabut		
2	EBD3	Putih kekuningan	Berserabut		
3	EBD4	Putih kekuningan	Berserabut		
Isolat Jamur Endofit Golongan Kamir					
No	Kode isolat	Warna koloni	Permukaan koloni	Elevasi koloni	Tepi koloni
1	EBA1	Krem	Halus	Cembung	Rata
2	EBA2	Krem	Halus	Cembung	Rata
3	EBD2	Krem	Halus	Cembung	Rata
4	EBD5	Kuning	Halus	Cembung	Bergelombang



Berdasarkan hasil isolasi jamur endofit pada bawang dayak, isolat EBD1 paling sering ditemukan sehingga isolat tersebut dipilih untuk difermentasi. Hasil analisis kuantitatif filtrat fermentasi isolat EBD1 dengan GC-MS diperoleh 38 komponen senyawa yang teridentifikasi. Senyawa benzeneacetaldehyde (17.64%), gliserol (17.44%), 3,5-dihydroxy- 6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one (14.32%), hexadecanoic acid (7.39%), 2,3-Butanediol (4.67%) dan isosorbid (4.17%) merupakan senyawa dengan komponen tertinggi yang terkandung di dalam filtrat EBD1 (Tabel 2).

Tabel 2. Komponen senyawa filtrat isolat jamur endofit EBD1

No	Senyawa	Kadar (%)
1	2,3-Butanediol	4.67
2	Furfural	1.08
3	1,3-Cyclopentenedione	0.78
4	Methional	0.59
5	1,2-Cyclopentanedione	1.25
6	5-methyl furfural	0.94
7	Citraconic anhydride	1.84
8	Benzeneacetaldehyde	17.64
9	Glycerol	17.44
10	Cycloheptatriene	0.22
11	3,5-dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one	14.32
12	2-Butenoic acid	0.49
13	2-hydroxy-3-methyl-succinic acid	0.92
14	1-Hexyl acetate	0.44
15	Isosorbid	4.17
16	1,2,3-Trimethylcyclohexane	1.93
17	Tert-Butylisocyanate	0.99
18	2-Ethyl-2-hexenal	2.92
19	Isosorbid	0.40
20	Tetrahydro-4-hydroxy-4-methyl-	0.41
21	3-Methyl hydroxy tetrahydro pyran	0.17
22	5-(acetyloxy)dihydro-5-methyl	0.42
23	Heptane, 1,1,7-Trideutero-	0.44
24	N-butylacetamide	2.08
25	G-Lactone	0.41
26	1,1,3,Trans-4-Tetramethylcyclopentane	0.36
27	Tetradecanoic acid	1.03
28	2-Deoxy-D-ribose	0.99
29	D-Mannitol	3.76
30	1,3-Di-O-acetylpentopyranose	2.16
31	Hydrazinecarboxamide,2-(2,4,6 Cyclooctatrien-1-Ylidene)-	1.33
32	Methyl heptadecanoate	0.48
33	D-Mannitol	3.73
34	Hexadecanoic acid	7.39
35	Tetrahydro-4H-pyran-4-ol	0.87
36	1-(4-Ethoxy-2-Nitroanilino)-1-Deoxy-B-D-Mannopyranose	0.39
37	14-Pentadecynoic acid, methyl ester	0.30
38	3-Pyrrolidin-2-Yl-Propionic Acid	0.25

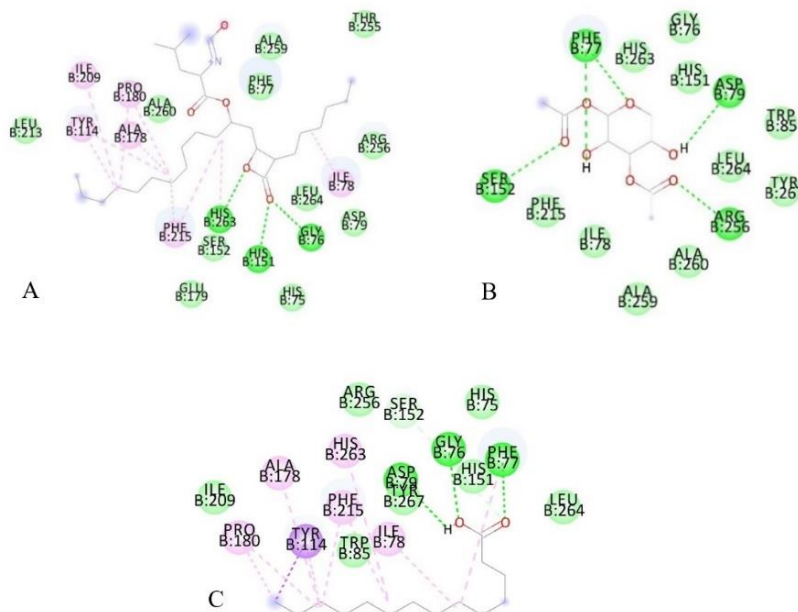


Senyawa *methyl heptadecanoate*, *Hexadecanoic acid*, *14-Pentadecynoic acid*, *methyl ester*, *Tetradecanoic acid* dan *1,3-Di-O-Acetylpentopyranose* digunakan sebagai ligan uji serta obat antiobesitas komersil orlistat digunakan sebagai ligan kontrol (Tabel 3).

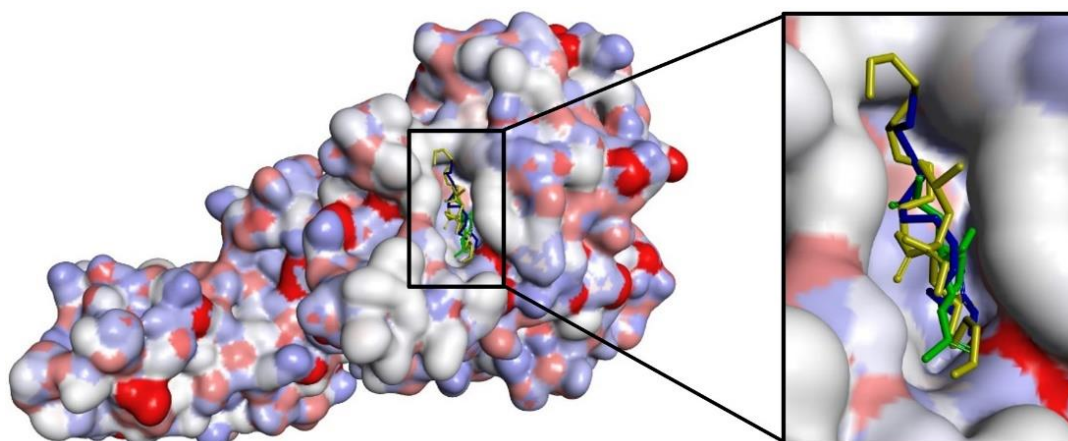
Tabel 3. Hasil analisis *molecular docking* senyawa bioaktif isolat EBD1 terhadap protein lipase pankreas

No.	Ligan	Binding affinities (kcal/mol)	Jumlah ikatan hidrogen	Residu asam amino yang berinteraksi
1	Tetradecanoic acid	-6.3	4	His 75, Gly 76, Phe 77, Ile 78, Asp 79, Trp 85, Tyr 114, His 151, Ser 152, Ala 178, Pro 180, Ile 209, Phe 215, Arg 256, His 263, Leu 264, Tyr 267
2	1,3-Di-O-acetylpentopyranose	-6.6	4	Gly 76, Phe 77, Ile 78, Asp 79, Trp 85, His 151, Ser 152, Phe 215, Arg 256, Ala 259, Ala 260, His 263, Leu 264, Tyr 267
3	Methyl heptadecanoate	-6.3	1	Phe 77, Ile 78, Asp 79, Tyr 114, His 151, Ser 152, Ala 178, Pro 180, Ile 209, Phe 215, Arg 256, Ala 259, Ala 260, His 263, Leu 264
4	Hexadecanoic acid	-6.0	2	Phe 77, Ile 78, Asp 79, Tyr 114, His 151, Ser 152, Ala 178, Glu 179, Pro 180, Ile 209, Phe 215, Arg 256, Ala 260, His 263, Leu 264
5	14-Pentadecynoic acid, methyl ester	-6.3	1	Phe 77, Ile 78, Asp 79, Tyr 114, Ser 152, Ala 178, Pro 180, Ile 209, Phe 215, Arg 256, Ala 259, Ala 260, His 263, Leu 264
6	Orlistat (kontrol)	-6.8	3	His 75, Gly 76, Phe 77, Ile 78, Asp 79, Tyr 114, His 151, Ser 152, Ala 178, Glu 179, Pro 180, Ile 209, Leu 213, Phe 215, Thr 255, Arg 256, Ala 259, Ala 260, His 263, Leu 264

Berdasarkan Tabel 3 analisis *molecular docking*, orlistat sebagai ligan kontrol memiliki nilai binding affinity -6.8 kcal/mol. Senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose merupakan ligan dengan nilai binding affinity terendah yang mendekati orlistat yaitu -6.6 kcal/mol diikuti oleh methyl heptadecanoate, tetradecanoic acid, 14-Pentadecynoic acid, methyl ester dan hexadecanoic acid. Berdasarkan interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk, senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose dan tetradecanoic acid memiliki lebih banyak ikatan hidrogen yaitu masing-masing 4. Senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino Phe 77, Asp 79, Ser 152 dan Arg 256 sedangkan tetradecanoic acid berinteraksi pada residu asam amino Gly 76, Phe 77, Asp 79 dan Ser 152. Sedangkan orlistat berinteraksi pada residu asam amino Gly 76, His 151, His 263. Interaksi 2D antara orlistat dan ligan 1,3-Di-O-acetylpentopyranose ditunjukkan pada Gambar 1. Berdasarkan visualisasi 3D, interaksi ligan orlistat, 1,3-Di-O-acetylpentopyranose dan tetradecanoic acid terhadap protein lipase pankreas terjadi di pada kantung situs aktif (Gambar 2).



Gambar 1. Visualisasi 2D kompleks interaksi antara ligan Orlistat (kontrol) (A), 1,3-Di-O-acetylpenyranose (B) dan Tetradecanoic acid (C) terhadap asam-asam amino protein lipase pankreas. Garis putus-putus berwarna hijau menggambarkan ikatan hidrogen antara ligan dan residu asam amino



Gambar 2. Visualisasi 3D kompleks interaksi antara ligan Orlistat (kuning), 1,3-Di-O-acetylpenyranose (hijau) dan Tetradecanoic acid (biru) pada kantong situs aktif.

Pembahasan

Dari hasil isolasi diperoleh 7 isolat jamur endofit kelompok kapang dan kamir yang berasal dari jaringan daun dan akar. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang hanya memperoleh 4 isolat golongan kapang saja yang berasal dari jaringan daun dan umbi [15]. Perbedaan jenis jamur kemungkinan dipengaruhi oleh kondisi lingkungan asal sampel. Menurut Saiber & Grünig [16], beberapa hal yang dapat mempengaruhi keragaman endofit pada suatu tanaman adalah faktor lingkungan, tipe vegetasi, pola spatiotemporal mikroskosmos (akar) dan interaksi dengan mikrob lain.



Umumnya faktor lingkungan yang mempengaruhi pertumbuhan jamur adalah faktor substrat, kelembaban, suhu, derajat keasaman (pH) dan senyawa-senyawa kimia di lingkungannya [17].

Berdasarkan hasil analisis GC-MS filtrat isolat EDB1 mengandung 38 komponen senyawa. Senyawa *hexadecanoic acid* merupakan senyawa yang juga sering ditemukan pada ekstrak bawang dayak. Dari penelitian yang dilakukan oleh Rani dan Nair [18] analisis GC-MS ekstrak etil asetat *Eleutherine bulbosa* juga mengandung senyawa *hexadecanoic acid* yang diketahui memiliki sifat antioksidan, nematisida, antimikroba dan antimalaria. *Hexadecanoic acid* juga ditemukan pada analisis GC-MS ekstrak etanol *Eleutherine bulbosa* yang telah dilakukan oleh Munaeni [19]. Hal ini dikarenakan karena mikroba endofit mampu menghasilkan sejumlah senyawa bioaktif yang sama dengan inangnya [12]

Berdasarkan hasil molecular docking 5 ligan uji dan orlistat sebagai ligan kontrol, diperoleh bahwa 3 ligan dengan binding affinity terendah adalah senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose (-6.6 kcal/mol), tetradecanoic acid (-6,3 kcal/mol) dan methyl heptadecanoate (-6.3 kcal/mol). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose lebih mudah berikatan dengan protein lipase pankreas dibandingkan dengan ligan uji lainnya. Sedangkan orlistat masih lebih baik dari sisi binding affinity yaitu -6.8 kcal/mol. Binding affinity merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai binding affinity maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor semakin rendah [20]. Senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose memiliki potensi sebagai antiobesitas karena memiliki binding affinity terendah dan membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino lipase pankreas yaitu Phe 77, Asp 79, Ser 152 dan Arg 256. Menurut Winkler [21] Pada struktur enzim lipase pankreas, asam amino His 263, Asp 176 dan Ser 152 merupakan lokasi lipolitik. Selain itu, aktivitas enzimatik terbukti berkurang setelah asam amino Ser 152 dimodifikasi. Hal tersebut menunjukkan bahwa Ser 152 memiliki peran penting untuk aktivitas katalitik. Oleh karena itu, pengikatan pada situs aktif terutama pada Ser 152 dapat menghambat aktivitas lipolitik [22]. Visualisasi 3D kompleks interaksi ligan dan protein juga menunjukkan bahwa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose mengikat pada kantung situs aktif (Gambar 2). Situs aktif merupakan daerah dimana substrat spesifik mengikat enzim kemudian melakukan proses katalitik. Situs aktif terbentuk terdiri dari situs pengikatan (*binding site*) dan situs katalitik (*catalytic site*) [23].

Kesimpulan

Tujuh isolat jamur endofit berhasil diisolasi dari bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*). Filtrat fermentasi isolat EBD1 mengandung 38 senyawa. Senyawa 1,3-Di-O-acetylpentopyranose berpotensi sebagai antiobesitas dengan mekanisme menghambat enzim lipase pankreas secara *in silico*.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi melalui DIPA PNBPN Universitas Palangka Raya No. 289/UN24.13/PL/2021 yang telah membiayai penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI. 2018. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. Jakarta. 674 hal.
- [2] Mhatre, S. V., and Bhagat, A. A., Yadav, R. P. 2016. Pancreatic Lipase Inhibitor from Food Plant: Potential Molecule for Development of Safe Anti-obesity Drug. *MGM J Med Sci*, 3(1)34-41.



- URL:<https://www.jaypeedigital.com/doi/MGMJMS/pdf/10.5005/jp-journals-10036-1084>,
doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10036-1084>.
- [3] Fitri, L., Meryandini, A., Iswantini, D., and Lestari, Y. 2017. Diversity of endophytic actinobacteria isolated from medicinal plants and their potency as pancreatic lipase inhibitor. *Biodiversitas*, 18(3), 857–863. URL: <https://smujo.id/biodiv/article/view/1935/1814>
<https://doi.org/10.13057/biodiv/d180301>.
- [4] Sukhdev, S., and Singh, K. S. 2013. Therapeutic Role of Phytomedicines on Obesity: Importance of Herbal Pancreatic lipase Inhibitors. *Int. Res. J. Medical Sci.*, 1(9), 15–26. URL: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1064.3108&rep=rep1&type=pdf>
- [5] Vasudeva, N., Yadav, N., and Sharma, S. K. 2012. Natural products: A safest approach for obesity. *Chin J Integr Med*, 18(6), 473–480. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821661/>. doi: <https://doi.org/10.1007/s11655-012-1120-0>.
- [6] Vilas, A. M. 2010. Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology. Formatex Research Center: Badajoz. Hal. 567-576.
- [7] Padhi, L., and Panda, S. K. 2015. Antibacterial activity of *Eleutherine bulbosa* against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Acute Medicine*, 5(3), 53–61. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211558715000539>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacme.2015.05.004>.
- [8] Kishore Mohanta, Y., and Kumar Panda, S. 2014. Antifungal activity of *Eleutherine bulbosa* bulb against mycelial fungus. *Journal of Agricultural Technology*, 10(5)1165–1171. URL: <http://www.ijat-aatsea.com>.
- [9] Shi, P., Du, W., Wang, Y., Teng, X., Chen, X., and Ye, L. 2019. Total phenolic, flavonoid content, and antioxidant activity of bulbs, leaves, and flowers made from *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. *Food Science and Nutrition*, 7(1)148–154. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/fsn3.834>.
- [10] Song, S. H., Min, H. Y., Han, A. R., Nam, J. W., Seo, E. K., Park, S.W., Lee, S. H., and Lee, S. K. 2009. Suppression of inducible nitric oxide synthase by (-)-isoeleutherin from the bulbs of *Eleutherine americana* through the regulation of NF- κ B activity. *Int Immunopharmacol*, 9(3)298–302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135178/>.
- [11] Fauzi, N. I., Ulfah, M., and Yunis, Y. F. 2019. Antiobesity Effect Ethanol Extract Of Dayak Onions (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) In Obese Mice. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(2)123–131. URL: <https://journal.uniga.ac.id/index.php/JFB/article/download/653/620>.
- [12] Rahayu, S., Fitri, L., and Ismail, Y. S. 2019. Short communication: Endophytic actinobacteria isolated from ginger (*Zingiber officinale*) and its potential as a pancreatic lipase inhibitor and its toxicity. *Biodiversitas*, 20(5), 1312–1317. URL: <https://smujo.id/biodiv/article/view/3542>
doi: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d200510>.
- [13] Seyedan, A., Alshawsh, M. A., Alshagga, M. A., Koosha, S., and Mohamed, Z. 2015. Medicinal Plants and Their Inhibitory Activities against Pancreatic Lipase: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/973143/>.
- [14] Aboobaker, Z., Viljoen, A., Chen, W., Crous, P. W., Maharaj, V. J., and Van Vuuren, S. 2019. Endophytic fungi isolated from *Pelargonium sidoides* DC: Antimicrobial interaction and isolation of a bioactive compound. *South African Journal of Botany*, 122, 535–542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.011>.
- [15] Arfah, A. 2017. Isolasi dan Identifikasi Fungi Endofit Daun dan Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr) Sebagai Penghasil Senyawa Anti Oksidan. Tesis. Program Studi Farmasi. Universitas Hasanuddin. Makassar. Hal 51-67.
- [16] Sieber, TN and Grünig, C R. 2006. Biodiversity of Fungal Root-Endophyte Communities and Populations, in Particular of the Dark Septate Endophyte *Phialocephala fortinii* s. l.. In: Schulz B.J.E., Boyle C.J.C., Sieber T.N. (eds) *Microbial Root*. *Soil Biology*, 9. 134-7. doi: https://doi.org/10.1007/3-540-33526-9_7.



- [17] Gandjar, I., Samson, R.A., Vermeulen, K.T., Oetari, A. and Santoso, I. 2000. *Pengenalan Kapang Tropik Umum*. Yayasan Obor Indonesia: Jakarta. Hal 44.
- [18] Rani, V. S. 2016. GC-MS Analysis of Ethyl Acetate Extract of *Eleutherine bulbosa* (Urban) Miller (*Iridaceae*). *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 7(4):1729-1773. URL: <http://ijpsr.com/bft-article/gc-ms-analysis-of-ethyl-acetate-extract-of-eleutherine-bulbosa-urban-miller-iridaceae/?view=fulltext>.
- [19] Munaeni, W., Widanarni, Yuhana, M., Setiawati, M., Wahyudi, A. T. 2019. Phytochemical analysis and antibacterial activities of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. extract against *Vibrio parahaemolyticus*. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine*, 9(9):397-404. URL: <https://www.apjtb.org/text.asp?2019/9/9/397/267669>.
- [20] Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., Santoso, B. 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1):16-20. URL: <http://jurnal.unpad.ac.id/jcena/article/view/10443>.
- [21] Winkler, F. K., D'Arcy, A., Hunziker, W. 1990. Structure of human pancreatic lipase. *Nature*, 343(6260):771-774. URL: <https://www.nature.com/articles/343771a0>.
- [22] Almasri, I., M. 2013. Pancreatic Lipase Inhibition by Papaverine: Investigation by Simulated Molecular Docking and Subsequent In Vitro Evaluation. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(3):271-279. URL: <https://journals.ju.edu.jo/JJPS/article/view/5060>
- [23] Lakna. 2017. What is the Active Site of an Enzyme. Tanggal akses 2 Desember 2021. URL: <https://pediaa.com/what-is-the-active-site-of-an-enzyme/>