E-ISSN: 3025-0994
Halaman 3889-3904
Volume 4 Nomor 4 Tahun 2026

Penapisan Senyawa Pangan terhadap CYP2E1 dan Struktur 2GL7 pada Kajian Toksisitas Parasetamol

Muthya Zahra[1], Nindya Waskitaningtyas Prasetyo[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3], Endang Ernandini[4]

[1,2,3,4] Program Studi Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia
e-mail: muthyazahramuza@gmail.com

Abstrak

Keracunan parasetamol dapat menyebabkan cedera hati akut, terutama ketika pemberian antidot N-asetilsistein terlambat. Penelitian komputasional ini membandingkan skor penambatan molekuler glukosa, fruktosa, dan L-arginin pada sitokrom P450 2E1 (CYP2E1; kode struktur 3E4E) dan struktur protein berkode 2GL7. Struktur reseptor diperoleh dari Protein Data Bank dan ligan dari PubChem. Preparasi dilakukan menggunakan AutoDockTools, simulasi penambatan menggunakan AutoDock Vina, dan pola interaksi divisualisasikan melalui BIOVIA Discovery Studio. Pada CYP2E1, skor glukosa, fruktosa, dan L-arginin masing-masing sebesar −5,3, −5,0, dan −4,7 kkal/mol, sedangkan pembanding klometiazol sebesar −3,8 kkal/mol. Pada struktur 2GL7, skor fruktosa, glukosa, dan L-arginin berturut-turut sebesar −5,7, −5,4, dan −4,9 kkal/mol; glutation sebagai pembanding memiliki skor −4,6 kkal/mol. Visualisasi menunjukkan kontak van der Waals, ikatan hidrogen, dan sejumlah kontak yang diklasifikasikan sebagai hidrofobik. Pemeriksaan basis data struktur menunjukkan bahwa 2GL7 sesungguhnya merupakan kompleks β-katenin/BCL9/Tcf4, bukan enzim glutathione synthetase. Karena itu, hasil 2GL7 tidak dapat dipakai untuk menyimpulkan modulasi sintesis glutation. Skor docking juga tidak membuktikan penghambatan enzim atau khasiat terapi. Hasil penelitian merupakan penapisan awal yang memerlukan koreksi target, dokumentasi parameter, validasi ulang posisi ligan, dan uji biologis sebelum dapat ditarik kesimpulan farmakologis. Interpretasi penelitian secara sengaja dibatasi pada peringkat skor dan pola kontak yang terdokumentasi, karena informasi grid, pengulangan, dan validasi redocking belum tersedia. Temuan ini membantu menetapkan prioritas pemeriksaan metodologis sebelum dilakukan penelitian lanjutan pada target biologis yang benar.

Kata Kunci: Penambatan Molekuler; Parasetamol; CYP2E1; Glukosa; Fruktosa

Abstract

Paracetamol poisoning may cause acute liver injury, particularly when access to the established antidote, N-acetylcysteine, is delayed. This descriptive computational study compared the reported molecular-docking scores of glucose, fructose, and L-arginine against cytochrome P450 2E1 (CYP2E1; structure 3E4E) and the protein structure coded 2GL7.

Receptor structures were obtained from the Protein Data Bank, and ligands were sourced from PubChem. The source records described molecular preparation with AutoDockTools, docking with AutoDock Vina, and interaction visualization using BIOVIA Discovery Studio. Against CYP2E1, glucose, fructose, and L-arginine yielded reported scores of −5.3, −5.0, and −4.7 kcal/mol, respectively, whereas clomethiazole scored −3.8 kcal/mol. Against 2GL7, fructose, glucose, and L-arginine scored −5.7, −5.4, and −4.9 kcal/mol, respectively, compared with −4.6 kcal/mol for the glutathione reference. Reported contacts included van der Waals interactions, hydrogen bonds, and selected contacts categorized as hydrophobic. Crucially, inspection of the structural database established that 2GL7 is a β-catenin/BCL9/Tcf4 complex rather than glutathione synthetase. Consequently, its docking results do not provide evidence of enhanced glutathione synthesis. Likewise, favorable docking scores do not establish enzyme inhibition or clinical antidotal efficacy. The results should be regarded as preliminary computational observations requiring target correction, full simulation parameters, pose validation, repeated docking, and experimental testing before any pharmacological interpretation.

Keywords : Molecular Docking; Paracetamol; CYP2E1; Glucose; Fructose

LATAR BELAKANG

Parasetamol atau asetaminofen banyak digunakan sebagai analgesik dan antipiretik, tetapi overdosisnya dapat menimbulkan hepatotoksisitas hingga gagal hati akut. Risiko tersebut berkaitan dengan pembentukan metabolit reaktif N-asetil-p-benzokuinon imina (NAPQI) dan ketidakseimbangan pertahanan antioksidan sel hati. Penanganan klinis memerlukan penilaian paparan yang tepat dan pemberian asetilsistein sesuai indikasi (Cai et al., 2022; Chidiac et al., 2023; Dart et al., 2023; Luo et al., 2023).

Sebagian parasetamol dimetabolisme menjadi NAPQI melalui aktivitas enzim sitokrom P450, termasuk CYP2E1. Pada paparan biasa, NAPQI dapat didetoksifikasi melalui konjugasi dengan glutation. Pada overdosis, pembentukan metabolit reaktif yang berlebihan disertai penurunan cadangan glutation memicu stres oksidatif, gangguan mitokondria, dan kematian hepatosit (Liao et al., 2023; Vairetti et al., 2021; Ali et al., 2024). Sintesis glutation melibatkan dua tahap enzimatik; glutathione synthetase mengatalisis penambahan glisin ke γ-glutamilsistein dengan kebutuhan ATP (Dinescu et al., 2004).

Ketersediaan antidot dapat menjadi kendala layanan kesehatan dengan sumber daya terbatas. Tinjauan sistematis mengenai keracunan obat pada anak dan laporan kasus terkait keterlambatan akses asetilsistein memperlihatkan pentingnya penguatan layanan toksikologi (Mottla et al., 2023; Mongi et al., 2026). Meskipun demikian, gula ataupun air kelapa belum terbukti sebagai antidot, sehingga keduanya tidak boleh dijadikan pengganti atau alasan menunda pertolongan medis (Dart et al., 2023).

Penelitian terdahulu mengeksplorasi senyawa alami dalam jalur hepatotoksisitas parasetamol, termasuk penapisan komputasional dan evaluasi biologi terhadap senyawa multitarget (Ali et al., 2024; Xu et al., 2025). Air kelapa mengandung beragam komponen nutrisi, tetapi komposisi suatu minuman tidak identik dengan paparan ligan murni pada hati (Azra et al., 2023). Oleh karena itu, glukosa, fruktosa, dan L-arginin dalam studi ini

diperlakukan sebagai molekul tunggal untuk penapisan komputasional, bukan sebagai pengujian langsung air gula maupun air kelapa.

Penambatan molekuler digunakan untuk memperkirakan pose dan skor interaksi molekul kecil terhadap struktur protein. Pendekatan ini efisien sebagai tahap awal, tetapi bergantung pada pemilihan target, struktur tiga dimensi, protonasi, ukuran kotak pencarian, dan fungsi penilaian (Trott & Olson, 2010; Forli et al., 2016; Eberhardt et al., 2021). Pemeriksaan identitas struktur merupakan syarat mendasar sebelum hasil dikaitkan dengan fungsi biologis (Burley et al., 2021; Porubsky et al., 2008).

Secara biologis, perubahan kadar glutation hati dipengaruhi oleh ketersediaan prekursor, kemampuan sintesis, tingkat konsumsi untuk detoksifikasi, dan status oksidatif sel. Karena itu, keberadaan molekul kecil pada kantong protein tidak cukup untuk menentukan apakah sintesis glutation meningkat. Penilaian terhadap enzim jalur glutation harus membedakan ikatan substrat, inhibisi, dan kemungkinan modulasi alosterik; masing-masing memerlukan desain pengujian yang berbeda (Dinescu et al., 2004; Vairetti et al., 2021).

Penting pula memisahkan substansi pangan dari senyawa tunggal. Glukosa dan fruktosa terdapat dalam berbagai makanan dan minuman, sedangkan L-arginin merupakan asam amino yang dapat ditemukan di berbagai sumber pangan. Akan tetapi, konsentrasi komponen, komposisi campuran, pengolahan, dan metabolisme setelah dikonsumsi tidak dimodelkan pada penambatan molekuler ini. Dengan demikian, istilah “senyawa pangan” pada naskah merujuk pada molekul yang dipilih untuk uji komputasional, bukan produk minuman atau regimen terapi tertentu (Azra et al., 2023; Kim et al., 2025).

Kebaruan yang dapat dipertanggungjawabkan dari kumpulan data ini bukanlah penemuan antidot baru, melainkan penyajian perbandingan awal antarligan sederhana pada target CYP2E1 sekaligus evaluasi kritis konsistensi identitas reseptor. Kerangka penilaian tersebut penting agar temuan yang tampak menarik secara numerik tidak berkembang menjadi kesimpulan farmakologi yang tidak didukung pengukuran aktivitas (Forli et al., 2016; Eberhardt et al., 2021).

Penelitian ini bertujuan menyajikan kembali hasil docking yang telah diperoleh untuk CYP2E1 (3E4E) dan struktur 2GL7, membandingkan skor tiap ligan dengan molekul pembanding, menguraikan pola interaksi yang terdokumentasi, serta menilai keterbatasan inferensi biologisnya. Identitas 2GL7 diverifikasi secara terpisah agar interpretasi hasil tidak melampaui data struktur yang digunakan (Sampietro et al., 2006).

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif-komparatif berbasis data sekunder hasil simulasi penambatan molekuler yang disediakan peneliti. Berkas sumber berisi catatan preparasi, tabel skor energi, dan visualisasi interaksi dua serta tiga dimensi. Tidak dilakukan perhitungan ulang skor docking dalam penyusunan naskah ini. Prosedur dianalisis berdasarkan laporan simulasi yang tersedia, dengan prinsip reproduktibilitas sebagaimana diuraikan Morris et al. (2009), Forli et al. (2016), dan Eberhardt et al. (2021).

Dua struktur protein yang digunakan dalam berkas awal ialah 3E4E dan 2GL7 dari RCSB Protein Data Bank. Struktur 3E4E adalah CYP2E1 manusia yang dikristalkan bersama 4-metilpirazol (Porubsky et al., 2008). Namun, pemeriksaan entri resmi 2GL7 menunjukkan

kompleks β-katenin/BCL9/Tcf4 terkait mekanisme transkripsi, bukan glutathione synthetase (Sampietro et al., 2006). Oleh karena itu, penamaan target kedua dalam naskah ini adalah "struktur 2GL7", bukan enzim sintesis glutation.

Struktur ligan diperoleh dari basis data PubChem: D-glukosa (CID 5793), D-fruktosa (CID 2723872), L-arginin (CID 6322), klometiazol (CID 10783), dan glutation (CID 124886). PubChem digunakan sebagai sumber struktur molekul, bukan sebagai bukti efek terapeutiknya (Kim et al., 2023; Kim et al., 2025). Klometiazol diperlakukan sebagai pembanding numerik untuk CYP2E1 dan glutation sebagai pembanding numerik untuk 2GL7, bukan kontrol positif yang telah divalidasi pada protokol pengujian ini.

Catatan preparasi menunjukkan bahwa molekul air dihapus, atom hidrogen polar dan muatan Kollman ditambahkan dalam AutoDockTools, kemudian berkas reseptor disimpan sebagai PDBQT. Ligan dikonversi menjadi format yang kompatibel dengan AutoDock Vina. Lokasi kotak grid dimaksudkan berada pada kantong ikatan protein; simulasi dilanjutkan dengan visualisasi kontak menggunakan BIOVIA Discovery Studio (Morris et al., 2009; Trott & Olson, 2010).

Secara konseptual, protokol penambatan mengandung empat tahapan yang harus dapat dilacak: pemeriksaan identitas struktur reseptor, penyiapan ligan dan keadaan protonasinya, penentuan ruang pencarian pose, dan penilaian hasil. Data sumber mendukung adanya tahapan tersebut pada tingkat umum, tetapi tidak menyertakan jejak konfigurasi yang cukup untuk mengulang perhitungan secara identik. Perbedaan keadaan protonasi atau orientasi gugus hidroksil, misalnya, berpotensi menghasilkan kontak yang berbeda untuk glukosa dan fruktosa (Morris et al., 2009; Eberhardt et al., 2021).

Untuk CYP2E1, keberadaan heme perlu mendapat perhatian khusus karena aktivitas oksidatif enzim bergantung pada lingkungan katalitiknya. Struktur 3E4E yang dikristalkan bersama 4-metilpirazol tidak boleh diasumsikan identik dengan receptor kosong yang dibuat setelah preparasi. Identitas gugus yang dipertahankan, ion, dan posisi ligan kristal perlu dilaporkan; tanpa informasi tersebut, skor dari simulasi hanya dapat dibaca pada lingkup model yang tidak sepenuhnya diketahui (Porubsky et al., 2008).

Validasi reseptor tidak sama dengan validasi senyawa. Suatu molekul pembanding yang tercatat dalam berkas tidak otomatis memenuhi definisi kontrol positif eksperimental. Secara metodologis, kontrol seyogianya merupakan penghambat atau substrat dengan bukti aktivitas relevan, sedangkan redocking ligan ko-kristal berguna menguji kemampuan protokol mereproduksi orientasi yang diketahui. Tujuan kedua pengujian tersebut berbeda dan keduanya belum didokumentasikan pada data yang tersedia (Forli et al., 2016; Trott & Olson, 2010).

Parameter yang belum terdokumentasi dalam bahan sumber mencakup koordinat pusat kotak grid (x, y, z), dimensi kotak, rantai protein yang digunakan, versi perangkat lunak, exhaustiveness, random seed, pilihan protonasi, perlakuan kofaktor heme, dan jumlah pengulangan docking. Karena file keluaran lengkap serta validasi redocking tidak tersedia, ketepatan posisi ligan dan ketidakpastian skor belum dapat dinilai secara mandiri (Forli et al., 2016; Eberhardt et al., 2021).

Tabel 1. Kelengkapan dokumentasi dan status data simulasi

Komponen	Status berkas sumber	Konsekuensi
Identitas 3E4E	Tercantum	Target CYP2E1 dapat ditelusuri
Identitas 2GL7	Tercantum; anotasi keliru	Tidak boleh disebut glutathione synthetase
Skor lima ligan	Tersedia	Perbandingan deskriptif memungkinkan
Grid, seed, exhaustiveness	Tidak tersedia	Replikasi perhitungan belum memungkinkan
Redocking dan RMSD	Tidak tersedia	Kesesuaian pose belum tervalidasi
Pengujian enzim dan sel	Tidak dilakukan	Efek biologis belum dapat disimpulkan

Skor terendah yang dilaporkan untuk setiap pasangan protein–ligan disajikan dalam kkal/mol. Selisih skor dihitung dari skor ligan dikurangi skor pembanding pada target yang sama. Tidak dilakukan pengujian signifikansi maupun perhitungan afinitas eksperimental karena tidak tersedia pengulangan independen atau data kinetika enzim. Residu kontak dicatat dari hasil visualisasi sumber dan perlu diverifikasi terhadap koordinat pose asli.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data komparatif dihitung sebagai selisih skor suatu ligan terhadap pembanding pada struktur protein yang sama. Pada CYP2E1, selisih glukosa sebesar −1,5 kkal/mol, fruktosa −1,2 kkal/mol, dan L-arginin −0,9 kkal/mol. Perubahan tanda negatif mengindikasikan nilai fungsi penilaian lebih rendah, tetapi bukan persentase kenaikan aktivitas ataupun bukti bahwa ligan berkompetisi dengan parasetamol di lokasi katalitik. Dengan data tunggal untuk setiap pasangan, tidak terdapat estimasi simpangan baku, rentang kepercayaan, atau pengujian kepekaan terhadap konfigurasi grid (Trott & Olson, 2010; Eberhardt et al., 2021).

Tabel 2. Skor docking ligan pada CYP2E1 (PDB 3E4E)

Ligan	Skor (kkal/mol)	Selisih dari pembanding
Glukosa	−5,3	−1,5
Fruktosa	−5,0	−1,2
L-arginin	−4,7	−0,9
Klometiazol (pembanding)	−3,8	0,0

Tabel 2 menunjukkan bahwa glukosa memiliki skor paling 3893ubstrat (−5,3 kkal/mol), diikuti fruktosa (−5,0 kkal/mol) dan L-arginin (−4,7 kkal/mol). Seluruh ligan uji memperoleh skor

lebih 3894ubstrat daripada klometiazol pada konfigurasi yang dilaporkan. Perbedaan tersebut hanya menunjukkan hasil fungsi penilaian komputasional, bukan perbedaan potensi inhibisi. Karena struktur 3E4E mengandung kofaktor heme dan ligan kristal 4-metilpirazol, kesesuaian kantong ikatan serta penanganan heme perlu diperiksa ulang sebelum membahas kemungkinan penghambatan CYP2E1 (Porubsky et al., 2008; Forli et al., 2016).

Peringkat glukosa dan fruktosa yang 3894ubstrat berdekatan perlu dipertimbangkan dalam konteks kemiripan rumus molekul dan perbedaan penataan gugus fungsional kedua monosakarida. Selisih skor 0,3 kkal/mol tidak boleh langsung diterjemahkan sebagai perbedaan keampuhan biomedis. Fungsi penilaian docking menyederhanakan kelarutan, fleksibilitas protein, kontribusi entropi, serta efek lingkungan berair. Karena itu, peringkat ini seharusnya diuji melalui beberapa konfigurasi 3894ubstrata t dan—bila tersedia—dibandingkan dengan parameter eksperimen (Forli et al., 2016; Eberhardt et al., 2021).

Pada CYP2E1, lokasi katalitik yang berdekatan dengan heme relevan untuk pembentukan metabolit oksidatif parasetamol. Namun, pada berkas gambar yang tersedia tidak terdapat koordinat ligan dan heme teranotasi 3894ubstra sehingga kedekatan spasial ligan terhadap pusat katalitik tidak dapat diverifikasi hanya dari warna maupun tampilan ribbon. Perbandingan dengan klometiazol juga tidak menggantikan pengujian apakah ligan uji benar-benar menempati jalur masuk 3894ubstrata tau memengaruhi laju pembentukan NAPQI (Porubsky et al., 2008; Luo et al., 2023).

Tabel 3. Skor docking ligan pada struktur 2GL7 yang sebelumnya salah diidentifikasi sebagai glutathione synthetase.

Ligan	Skor (kkal/mol)	Selisih dari pembanding
Fruktosa	−5,7	−1,1
Glukosa	−5,4	−0,8
L-arginin	−4,9	−0,3
Glutation (pembanding)	−4,6	0,0

Pada Tabel 3, fruktosa mencatat skor −5,7 kkal/mol, glukosa −5,4 kkal/mol, dan L-arginin −4,9 kkal/mol, dibandingkan glutation −4,6 kkal/mol. Hasil ini merupakan angka keluaran simulasi terhadap protein yang berkode 2GL7. PDB 2GL7, menurut artikel kristalografinya, adalah kompleks β-katenin/BCL9/Tcf4 (Sampietro et al., 2006). Dengan demikian, data tersebut tidak dapat dijadikan bukti bahwa fruktosa atau glukosa memperkuat fungsi glutathione synthetase. Untuk menguji hipotesis awal terkait sintesis glutation, diperlukan penambatan ulang pada struktur protein yang benar dan pengujian aktivitas enzim (Dinescu et al., 2004).

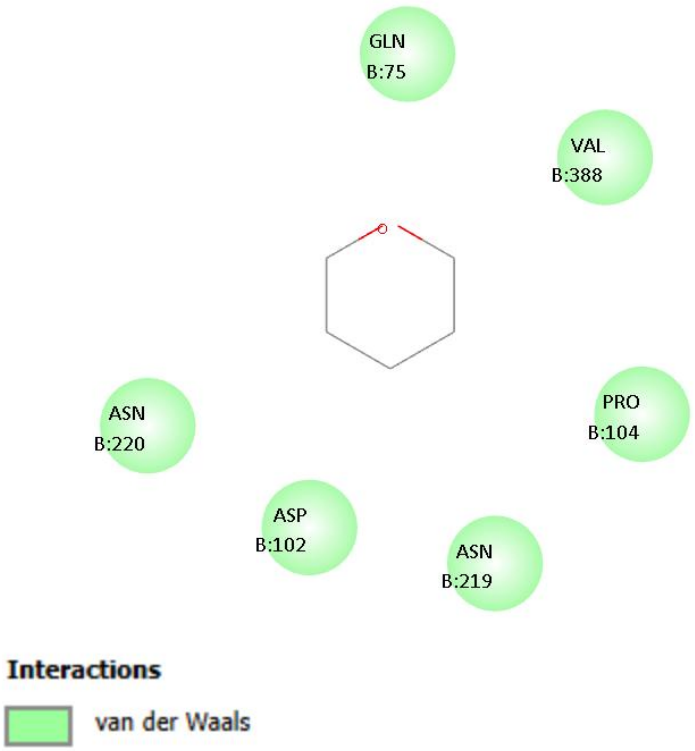
Selisih skor terhadap glutation pada 2GL7 masing-masing adalah −1,1 kkal/mol untuk fruktosa, −0,8 kkal/mol untuk glukosa, dan −0,3 kkal/mol untuk L-arginin. Angka tersebut tetap dapat didokumentasikan sebagai hasil komputasi, tetapi validitas pembanding biologisnya tidak terbentuk karena 2GL7 bukan enzim pembentuk glutation. Secara khusus, glutathione bukan ligan asli yang dapat dipakai secara otomatis sebagai tolok ukur fungsi biologis kompleks β-katenin/BCL9/Tcf4 (Sampietro et al., 2006).

RCSB PDB mengklasifikasikan 2GL7 sebagai kompleks transkripsi manusia dengan komponen β-katenin, BCL9, dan Tcf4. Identitas tersebut mengubah pertanyaan riset secara mendasar: hasil docking pada struktur itu tidak menguji sintesis antioksidan. Menafsirkan skor lebih rendah sebagai peningkatan produksi glutation merupakan kesalahan kausal. Agar hipotesis sintesis glutation dapat diuji, diperlukan pemilihan struktur glutathione synthetase yang benar, penentuan situs katalitik, dan simulasi baru; tabel lama tidak boleh dipindahkan seolah-olah berasal dari protein pengganti (Sampietro et al., 2006; Dinescu et al., 2004).

Tabel 4. Ringkasan residu dan jenis interaksi berdasarkan catatan visualisasi sumber.

Pasangan	Pola interaksi yang dilaporkan
3E4E–glukosa	van der Waals: GLN75, VAL388, PRO104, ASN219, ASP102, ASN220
3E4E–fruktosa	van der Waals: PRO120, GLY119, ASN118, GLY99, SER98, THR373; π–alkil: TRP122
3E4E–L-arginin	Ikatan hidrogen konvensional: ASP102, ARG110, GLY386; ikatan hidrogen karbon: GLU371; van der Waals: GLY101, ASN118, VAL388
2GL7–glukosa	van der Waals: ARG200, ASN161, ASP162, GLU163, GLN165, ASN204; ikatan hidrogen karbon: THR201; alkil: VAL168
2GL7–fruktosa	Ikatan hidrogen karbon: ASN15 (rantai E); alkil: ALA14, LYS508; van der Waals: GLU17, GLU571, GLY572, GLU568, ARG515, GLY512, ARG469
2GL7–L-arginin	Visualisasi ada; rincian residu per kontak tidak lengkap dalam catatan sumber

Data pada Tabel 4 memperlihatkan jenis kontak yang bervariasi. Glukosa–CYP2E1 dilaporkan didominasi kontak van der Waals, fruktosa–CYP2E1 mencakup klasifikasi π–alkil, dan L-arginin–CYP2E1 menunjukkan beberapa ikatan hidrogen. Kontak ini dapat digunakan untuk menjelaskan orientasi pose yang diprediksi, tetapi tidak otomatis memastikan penghambatan katalisis. Penamaan kontak alkil atau π–alkil pada ligan gula yang sangat polar serta penomoran residu 2GL7 harus diperiksa kembali terhadap koordinat asli dan aturan klasifikasi perangkat lunak (Forli et al., 2016; Eberhardt et al., 2021).

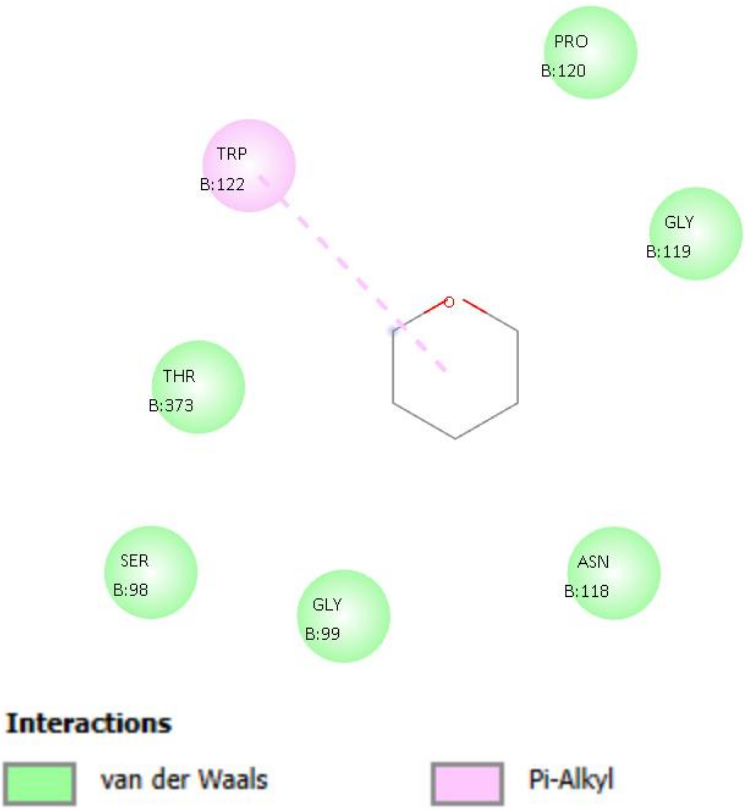


Gambar 1. Visualisasi interaksi glukosa–CYP2E1 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).

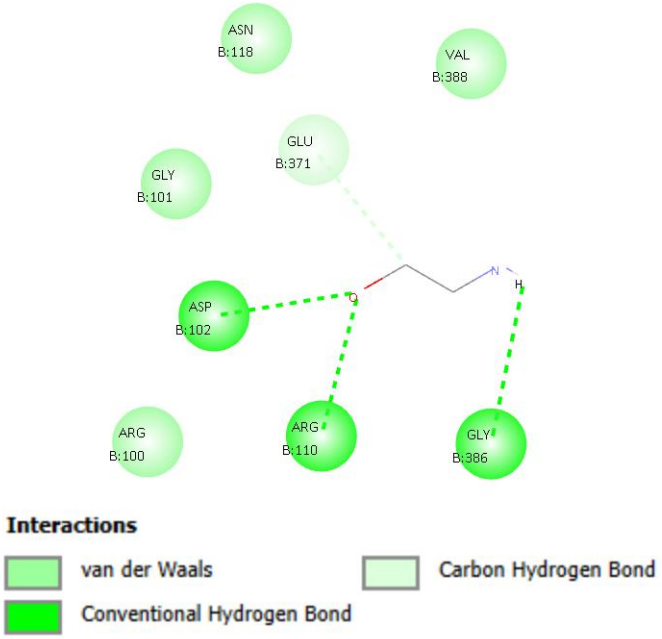
Pemetaan kontak dua dimensi memberikan informasi kualitatif tentang pasangan residu yang diperkirakan berdekatan dengan ligan. Pada glukosa–CYP2E1, berkas sumber mencantumkan GLN-75, VAL-388, PRO-104, ASN-219, ASP-102, dan ASN-220 sebagai kontak van der Waals. Untuk fruktosa–CYP2E1, berkas mencatat TRP-122, PRO-120, GLY-119, ASN-118, GLY-99, SER-98, dan THR-373; kontak ke TRP-122 dilabeli π–alkil. Keterangan itu adalah hasil anotasi perangkat lunak yang belum dievaluasi ulang secara geometri, sehingga klaim mengenai interaksi spesifik masih bersifat tentatif.

L-arginin pada CYP2E1 dilaporkan membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan ASP-102, ARG-110, dan GLY-386, serta ikatan hidrogen karbon dengan GLU-371. Keberadaan ikatan hidrogen tidak dapat secara tunggal menjelaskan skor total, karena fungsi penilaian juga mempertimbangkan kontribusi lain dan menghasilkan aproksimasi energi. Banyaknya kontak juga tidak memberikan ukuran langsung tentang selektivitas ligan terhadap CYP2E1. Interpretasi yang konsisten adalah bahwa pola kontak berbeda antarpose yang didokumentasikan, bukan bahwa satu ligan telah terbukti sebagai penghambat yang lebih efektif (Morris et al., 2009; Forli et al., 2016).

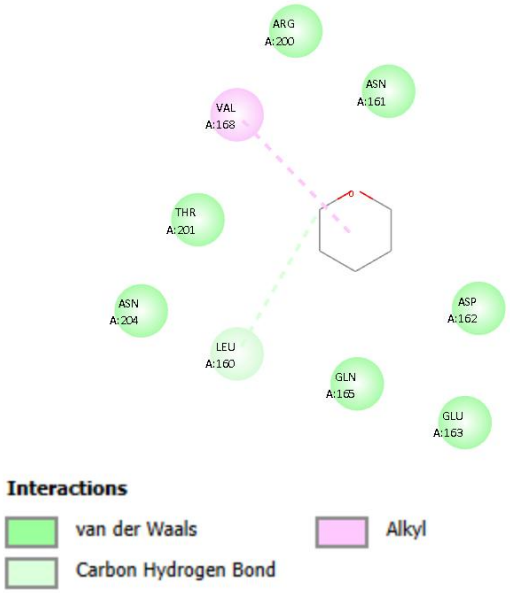
Pada 2GL7, kontak yang dinyatakan dalam sumber untuk glukosa mencakup ARG-200, ASN-161, ASP-162, GLU-163, GLN-165, LEU-160, ASN-204, THR-201, dan VAL-168. Berkas fruktosa menampilkan penomoran residu pada rantai yang perlu dipastikan pemetaannya, termasuk ASN-15 pada rantai E, ALA-14, dan LYS-508. Perbedaan cakupan dan rantai pada kompleks multimolekul menuntut pelaporan identitas rantai secara eksplisit; daftar residu saja tidak cukup untuk menentukan adanya kantong ikatan yang konsisten antarligan (Sampietro et al., 2006).



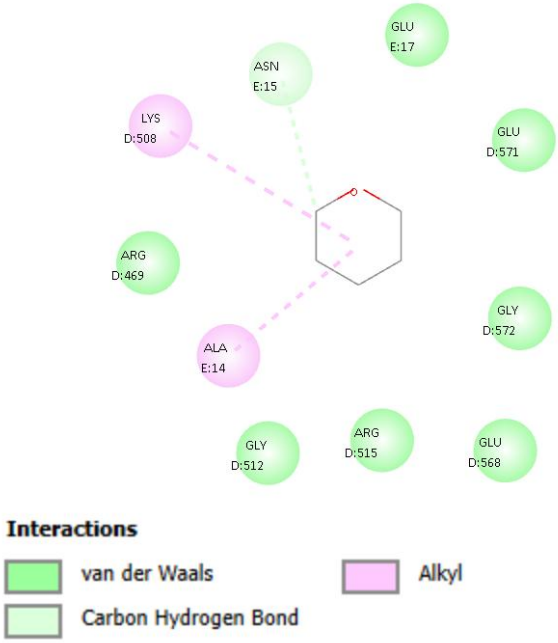
Gambar 2. Visualisasi interaksi fruktosa–CYP2E1 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).



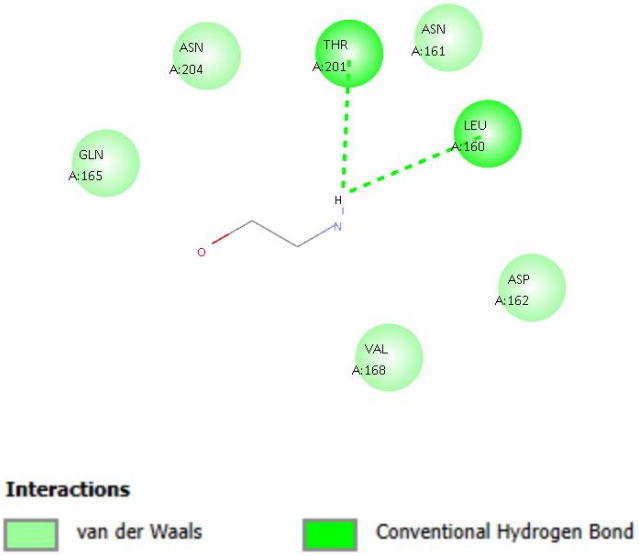
Gambar 3. Visualisasi interaksi L-arginin–CYP2E1 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).



Gambar 4. Visualisasi interaksi glukosa–2GL7 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).



Gambar 5. Visualisasi interaksi fruktosa–2GL7 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).



Gambar 6. Visualisasi interaksi L-arginin–2GL7 berdasarkan berkas hasil docking (perlu verifikasi pose asli).

Keenam gambar menampilkan hasil yang sudah diproses menjadi panel visualisasi dua dan tiga dimensi. Panel tersebut membantu pembaca mengamati kecenderungan kontak yang direkam peneliti, tetapi tidak menyediakan bukti validasi lokasi grid, status protonasi, ataupun nilai jarak untuk seluruh pasangan atom. Pelaporan gambar yang baik perlu menyebut rantai protein, identitas ligan, representasi permukaan atau pita, skala, dan sumber data koordinat. Pada tahap ini, gambar diberi status dokumentasi hasil, bukan konfirmasi interaksi katalitik yang telah tervalidasi.

Perlu dibedakan pula fungsi visualisasi dan fungsi penilaian. BIOVIA Discovery Studio digunakan untuk mengidentifikasi jenis kontak berdasarkan aturan anotasi visual, sedangkan nilai skor berasal dari AutoDock Vina. Dengan demikian, banyaknya garis ikatan 3900tatisti pada diagram tidak boleh digunakan untuk melakukan perhitungan ulang skor Vina ataupun menyimpulkan kontribusi energi setiap residu tanpa analisis tambahan. Kontak yang dikategorikan “alkil” dan “π–alkil” khususnya memerlukan pemeriksaan cermat atas atom yang berdekatan dan definisi geometrinya (Eberhardt et al., 2021).

Interpretasi mekanistik harus memperhatikan perbedaan antara ikatan yang diprediksi dan aktivitas biologis yang terukur. Skor docking mencerminkan model pendekatan energi interaksi, sementara inhibisi CYP2E1 harus dibuktikan dengan pengukuran reaksi enzimatis, idealnya mencakup perubahan produk 3900tatistic3900 parasetamol. Untuk jalur glutation, keberadaan ligan di sekitar suatu protein tidak menjamin peningkatan laju sintesis glutation (Dinescu et al., 2004; Forli et al., 2016).

Kesalahan identifikasi 2GL7 menunjukkan keterbatasan penting yang tidak dapat diperbaiki dengan menambah narasi atau grafik. Langkah pertama ialah memilih struktur enzim glutathione synthetase yang benar berdasarkan nama protein, organisme, komposisi kompleks, dan ligan terkait. Langkah berikutnya adalah mempersiapkan struktur, menempatkan grid pada situs yang sesuai, dan menjalankan ulang seluruh pasangan ligan dengan 3900tatist yang relevan. Skor hasil ulang harus dilaporkan sebagai seri data baru dan tidak digabungkan tanpa penjelasan dengan hasil 2GL7 yang sudah ada (Burley et al., 2021; Dinescu et al., 2004).

Pada sisi lain, data 3E4E juga memerlukan validasi minimum untuk menguji apakah metode yang digunakan layak menghasilkan peringkat. Ligan asli ko-kristal dapat dipisahkan, kemudian ditambatkan ulang pada kondisi yang didokumentasikan untuk menilai ketepatan reproduksi pose. Parameter root-mean-square deviation (RMSD) dan pemeriksaan kontak utama dapat menjadi 3900tatistic kecocokan geometri, tetapi keberhasilan redocking sekalipun tidak otomatis mengesahkan penentuan potensi biologis semua senyawa (Forli et al., 2016; Porubsky et al., 2008).

Analisis sensitivitas perlu memisahkan ketidakpastian komputasi dari variasi biologis. Variasi seed, tingkat exhaustiveness, penyiapan reseptor, dan pemilihan pose dapat mengubah peringkat ligan. Pengulangan terencana akan memungkinkan penyajian sebaran skor dan kestabilan urutan kandidat. Sampai prosedur itu dilakukan, angka satu 3900tatist pada 3900tati adalah keluaran model awal, bukan suatu hasil yang ketepatannya telah dinilai secara 3900tatistic (Trott & Olson, 2010; Eberhardt et al., 2021).

Validasi metode perlu mencakup penegasan identitas dan rantai protein, ketepatan lokasi grid, keberadaan kofaktor, pemeriksaan orientasi ligan kristal melalui redocking,

pelaporan RMSD, serta penyimpanan konfigurasi dan berkas keluaran. Reproduksibilitas ini diperlukan karena skor beberapa ligan yang berbeda kurang dari 1 kkal/mol tidak dapat serta-merta diperlakukan sebagai pemisahan afinitas yang pasti tanpa kajian ketidakpastian (Morris et al., 2009; Eberhardt et al., 2021).

Tabel 5. Agenda verifikasi untuk penelitian lanjutan

Tahap	Verifikasi yang diperlukan	Keluaran yang diharapkan
Struktur target	PDB, organisme, rantai, kofaktor	Identitas reseptor sahih
Konfigurasi	Grid, protonasi, seed, versi Vina	Protokol dapat direplikasi
Validasi pose	Redocking ligan asli; RMSD	Kinerja geometri dinilai
Kestabilan ranking	Pengulangan dan uji sensitivitas	Variasi skor diketahui
Fungsi enzim	Uji aktivitas CYP2E1 / GSS	Efek inhibisi atau modulasi terukur
Relevansi fisiologis	Paparan, keamanan, uji biologis	Kelayakan hipotesis ditentukan

Implikasi klinis juga perlu dipisahkan dari simulasi. Konsumsi glukosa, fruktosa, atau air kelapa tidak identik dengan paparan enzim hati terhadap konsentrasi ligan dalam model docking. Dibutuhkan data absorpsi, distribusi, metabolisme, konsentrasi hepatik, keamanan, dan pengujian hepatoproteksi sebelum menyebut senyawa sebagai pendamping terapi. Sampai bukti tersebut tersedia, asetilsistein dan tatalaksana standar tetap menjadi dasar pertolongan keracunan parasetamol (Chidiac et al., 2023; Dart et al., 2023; Liao et al., 2023).

Dari perspektif translasi kesehatan, kajian molekul yang mudah ditemukan sebagai bahan pangan dapat menjadi inspirasi penelitian dasar, tetapi jalur pembuktian menuju penggunaan klinis jauh lebih panjang dibandingkan skrining docking. Efek suatu bahan dipengaruhi dosis, penyerapan, metabolisme lintas organ, distribusi ke hepatosit, serta kemungkinan interaksi merugikan. Tidak ada informasi dalam berkas sumber yang menguji apakah paparan oral dapat mencapai konsentrasi relevan pada CYP2E1, apalagi menurunkan kadar NAPQI atau memperbaiki luaran penderita keracunan (Chidiac et al., 2023; Dart et al., 2023).

Sejumlah kajian telah membahas peluang senyawa alami untuk memodulasi cedera hati akibat parasetamol. Namun, peran investigasi tersebut ialah membentuk hipotesis dan merancang uji mekanisme, bukan membenarkan pemberian intervensi yang belum tervalidasi pada situasi kegawatdaruratan. Bukti klinis yang tersedia tetap menempatkan asetilsistein sebagai antidot utama sesuai penilaian klinis, sedangkan dukungan layanan kesehatan harus diarahkan pada akses cepat, pengukuran kadar obat bila tersedia, dan pemantauan fungsi hati (Ali et al., 2024; Cai et al., 2022; Dart et al., 2023).

Secara metodologis, studi ini juga memperlihatkan manfaat pemeriksaan mutu data sejak awal penulisan artikel. Tabel numerik dapat tampak konsisten, tetapi kesalahan anotasi target dapat membatalkan makna mekanistik sebagian besar hasilnya. Oleh sebab itu, temuan yang paling kuat dari telaah data ini bersifat deskriptif: senyawa menunjukkan perbedaan skor prediksi dalam kondisi simulasi tertentu, namun tidak ada bukti dari berkas bahwa interaksi itu mengubah laju aktivitas enzim atau hasil terapi (Sampietro et al., 2006; Eberhardt et al., 2021).

Secara keseluruhan, kontribusi hasil penelitian yang tersedia ialah penggambaran peringkat skor in silico dan identifikasi kebutuhan validasi metodologis. Koreksi target 2GL7 memperlihatkan bahwa proses anotasi reseptor sama pentingnya dengan nilai energi docking: salah identitas protein dapat menyebabkan penafsiran mekanisme biologis yang keliru (Burley et al., 2021; Sampietro et al., 2006).

SIMPULAN

Glukosa menunjukkan skor docking paling negatif terhadap CYP2E1 (−5,3 kkal/mol), sedangkan fruktosa memiliki skor paling negatif terhadap struktur 2GL7 (−5,7 kkal/mol). Namun, 2GL7 bukan glutathione synthetase, sehingga hasilnya tidak dapat dijadikan dasar klaim peningkatan sintesis glutation. Seluruh skor merupakan prediksi komputasional dan belum membuktikan khasiat antidot. Penelitian lanjutan perlu memperbaiki identitas target, mendokumentasikan parameter, memvalidasi pose docking, dan melakukan uji aktivitas biologis. Gula dan air kelapa tidak boleh menggantikan terapi medis standar pada keracunan parasetamol.

DAFTAR PUSTAKA

Ali, M., Asghar, E., Ali, W., Mustafa, G., Ansari, I. A., Zia, S., Ansari, S. A., & Khan, S. (2024). Screening Of Multitarget Compounds Against Acetaminophen Hepatic Toxicity Using In Silico, In Vitro, And In Vivo Approaches. Molecules, 29(2), 428. Https://Doi.Org/10.3390/Molecules29020428

Azra, J. M., Setiawan, B., Nasution, Z., Sulaeman, A., & Estuningsih, S. (2023). Nutritional Content And Benefits Of Coconut Water For The Diabetes Metabolism: A Narrative Review. Amerta Nutrition, 7(2), 317–325.

Burley, S. K., Et Al. (2021). RCSB Protein Data Bank: Powerful New Tools For Exploring 3D Structures Of Biological Macromolecules For Basic And Applied Research And Education. Nucleic Acids Research, 49(D1), D437–D451. Https://Doi.Org/10.1093/Nar/Gkaa1038

Cai, X., Cai, H., Wang, J., Yang, Q., Guan, J., Deng, J., & Chen, Z. (2022). Molecular Pathogenesis Of Acetaminophen-Induced Liver Injury And Its Treatment Options. Journal Of Zhejiang University-SCIENCE B, 23(4), 265–285. Https://Doi.Org/10.1631/Jzus.B2100977

Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). Paracetamol (Acetaminophen) Overdose And Hepatotoxicity: Mechanism, Treatment, Prevention Measures, And Estimates Of Burden Of Disease. Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology, 19(5), 297–317. Https://Doi.Org/10.1080/17425255.2023.2223959

Dart, R. C., Et Al. (2023). Management Of Acetaminophen Poisoning In The US And Canada: A Consensus Statement. JAMA Network Open, 6(8), E2327739. Https://Doi.Org/10.1001/Jamanetworkopen.2023.27739

Dinescu, A., Cundari, T. R., Bhansali, V. S., Luo, J.-L., & Anderson, M. E. (2004). Function Of Conserved Residues Of Human Glutathione Synthetase: Implications For The ATP-Grasp Enzymes. Journal Of Biological Chemistry, 279(21), 22412–22421. Https://Doi.Org/10.1074/Jbc.M401334200

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). Autodock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, And Python Bindings. Journal Of Chemical Information And Modeling, 61(8), 3891–3898. Https://Doi.Org/10.1021/Acs.Jcim.1c00203

Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational Protein–Ligand Docking And Virtual Drug Screening With The Autodock Suite. Nature Protocols, 11(5), 905–919. Https://Doi.Org/10.1038/Nprot.2016.051

Kim, S., Et Al. (2023). Pubchem 2023 Update. Nucleic Acids Research, 51(D1), D1373–D1380. Https://Doi.Org/10.1093/Nar/Gkac956

Kim, S., Et Al. (2025). Pubchem 2025 Update. Nucleic Acids Research, 53(D1), D1516–D1525. Https://Doi.Org/10.1093/Nar/Gkae1059

Liao, J., Lu, Q., Li, Z., Li, J., Zhao, Q., & Li, J. (2023). Acetaminophen-Induced Liver Injury: Molecular Mechanism And Treatments From Natural Products. Frontiers In Pharmacology, 14, 1122632. Https://Doi.Org/10.3389/Fphar.2023.1122632

Luo, G., Huang, L., & Zhang, Z. (2023). The Molecular Mechanisms Of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity And Its Potential Therapeutic Targets. Experimental Biology And Medicine, 248(5), 412–424. Https://Doi.Org/10.1177/15353702221147563

Mongi, A., Naji, S., Rasheed, Y., Mang'ong'o, D., & Okumu, M. (2026). A Cautionary Tale Of Pediatric Paracetamol Poisoning In A Low-Resource Setting In Kenya: A Case Report And Review Of The Literature. Discover Toxicology, 3, 6. Https://Doi.Org/10.1007/S44339-026-00047-Z

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Autodock4 And Autodocktools4: Automated Docking With Selective Receptor Flexibility. Journal Of Computational Chemistry, 30(16), 2785–2791. Https://Doi.Org/10.1002/Jcc.21256

Mottla, M. E., Bowler, M. E., & Asgary, R. (2023). Epidemiology, Risk Factors, And Strategies To Prevent And Manage Poisonings Due To Pharmaceuticals In Children In Low Income And Low-Middle Income Countries: A Systematic Review. Journal Of Global Health, 13, 04173. Https://Doi.Org/10.7189/JOGH.13.04173

Porubsky, P. R., Meneely, K. M., & Scott, E. E. (2008). Structures Of Human Cytochrome P450 2E1: Insights Into The Binding Of Inhibitors And Both Small Molecular Weight And Fatty Acid Substrates. Journal Of Biological Chemistry, 283, 33698–33707. Https://Doi.Org/10.1074/Jbc.M805999200

Sampietro, J., Dahlberg, C. L., Cho, U. S., Hinds, T. R., Kimelman, D., & Xu, W. (2006). Crystal Structure Of A Beta-Catenin/BCL9/Tcf4 Complex. Molecular Cell, 24(2), 293–300. Https://Doi.Org/10.1016/J.Molcel.2006.09.001

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). Autodock Vina: Improving The Speed And Accuracy Of Docking With A New Scoring Function, Efficient Optimization, And Multithreading. Journal Of Computational Chemistry, 31(2), 455–461. Https://Doi.Org/10.1002/Jcc.21334

Vairetti, M., Di Pasqua, L. G., Cagna, M., Richelmi, P., Ferrigno, A., & Berardo, C. (2021). Changes In Glutathione Content In Liver Diseases: An Update. Antioxidants, 10(3), 364. Https://Doi.Org/10.3390/Antiox10030364

Xu, L., Yu, Y., Sang, R., Li, J., Ge, B., & Zhang, X. (2025). Kummerowia Striata Extract Protects Paracetamol-Induced Liver Injury By Modulating The S1P/Nrf2/Keap1 Pathway. PLOS ONE. Https://Doi.Org/10.1371/Journal.Pone.0329837