



Article Review: Molecular Docking of Anti Diabetes Mellitus Drugs

Review Artikel: Docking Molekuler Obat Anti Diabetes Melitus

Issabella Elsiana^{1*)}, Kholifatul Ulum¹⁾, Klaritya Anisya Kurnia¹⁾, Shafa Qotrunnada Widyatamaka¹⁾, Shipa Paujiah¹⁾

¹Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang
Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

*e-mail author bellaelsiana@gmail.com

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease caused by damage to the pancreas organ such as insulin secretion abnormalities, insulin resistance, and insufficient production of the hormone insulin which can cause an increase in blood glucose levels. To overcome this, people with diabetes mellitus need antidiabetic drugs. In general, these drugs work by controlling sugar levels in the body. Although there are various therapeutic options for treating diabetes mellitus, there are often side effects that can be detrimental. Therefore there is a need for effective treatment, and the use of natural products is recommended as an alternative treatment method. This study aims to find natural product compounds that have medicinal potential as an alternative treatment for diabetes mellitus. The method used in this review is by searching published scientific literature in the form of PubMed, Elsevier journals, NCBI, and Google Scholar by differentiating the exclusions that have been set. The results of this review show positive results where there are various natural compound compounds that have potential as antidiabetic drugs. However, this is still limited to molecular docking, so further studies are needed.

Keywords : *Diabetes mellitus; molecular docking; antidiabetic drug; Autodock Vina.*

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang ditimbulkan akibat gagalnya organ pankreas seperti kelainan sekresi insulin, resistensi insulin, dan produksinya hormon insulin yang tidak mencukupi sehingga dapat menimbulkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Untuk mengatasi hal tersebut, penderita diabetes mellitus membutuhkan obat antidiabetes. Secara umum obat tersebut bekerja dengan cara mengontrol kadar gula dalam tubuh. Meskipun terdapat berbagai pilihan terapi untuk mengobati diabetes mellitus, seringkali terdapat efek samping yang dapat merugikan. Oleh sebab itu ada kebutuhan untuk perawatan yang efektif, dan penggunaan bahan alam direkomendasikan sebagai alternatif metode pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mencari senyawa bahan alam yang memiliki potensi sebagai pengobatan alternatif untuk mengobati diabetes mellitus. Metode yang digunakan pada review ini dengan menelusuri literatur ilmiah terpublikasi berupa PubMed, Elsevier journal, NCBI, dan Google Scholar dengan memperhatikan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil review ini menunjukkan hasil yang positif dimana terdapat beragam senyawa bahan alam yang memiliki potensi sebagai obat antidiabetes. Namun hal tersebut masih terbatas pada docking molekuler sehingga diperlukan studi lanjutan.

Kata kunci : *Diabetes mellitus; docking molekuler; obat antidiabetes; Autodock Vina*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus ialah suatu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia yang timbul akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. (Perkeni, 2015). Hal tersebut disebabkan organ pankreas yang tidak mampu memproduksi insulin yang memadai atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif sehingga kadar glukosa dalam darah tidak terkendali. Insulin adalah hormon yang mengatur gula darah (Murtiningsih, M.K., 2021). Gejala awal terjadi hiperglikemia, yaitu kondisi kadar gula darah melebihi normal atau ≥ 126 mg/dl. Apabila hiperglikemia dibiarkan akan memberikan efek umum diabetes yang mengakibatkan kerusakan pada sistem tubuh, seperti penyakit pembuluh darah, nefropati, neuropati vaskular, penyakit kardiovaskular (Murtiningsih, Pandelaki, & Sedli, 2021; Naim et al., 2017; PI, Nurdiana, & Utami, 2015). Angka kejadian penyakit diabetes melitus (DM) meningkat setiap hari di dunia. Berdasarkan laporan dari International Diabetes Federation (2019), tercatat 537 juta manusia (20-79 tahun) yang saat ini menderita diabetes dan diprediksi meningkat hingga 783 juta jiwa pada tahun 2045 [2].

Diabetes melitus dikategorikan sebagai Tipe 1 & 2. Menurut FDI Proporsi jumlah penderita diabetes tipe 2 meningkat di sebagian besar negara dan 79% diantaranya yang tinggal di negara miskin dan berkembang. Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang sangat umum terjadi, terhitung sekitar 90% dari semua diabetes [2]. DM tipe 2 ditemukan paling banyak umum di antara 80% populasi yang terkena dampak di seluruh dunia yang dapat diatasi dengan perubahan gaya hidup dan pengobatan yang tepat (Naim, M.J., et al, 2017). DM tipe 2 termasuk penyakit metabolisme yang ditimbulkan akibat disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin. Tingginya kasus DM tipe 2 dipicu oleh gaya hidup masyarakat yang tidak sehat serta rendahnya kesadaran masyarakat untuk melakukan pemeriksaan dini penyakit DM, kurangnya aktivitas fisik, dan pengaturan pola makan yang salah (Azriful, 2018).

Obat antidiabetes oral berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan, yaitu peningkat sensitivitas insulin (*agonis Peroxisome Proliferator*

Activated Receptor Gamma/PPRAG), penghambat Sodium Glucose Co-Transporter 2, pemacu sekresi insulin, penghambat Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), dan penghambat absorpsi glukosa disaluran pencernaan (penghambat alpha glucosidase) (Perkeni 2015).

Meskipun beberapa pilihan terapi tersedia untuk pengelolaan diabetes mellitus, pengobatan dikaitkan dengan efek samping yang merugikan, komplikasi, dan ketidakmampuan untuk mencegah kerusakan sel β pankreas (Sabu, 2021). Akibatnya, ada kebutuhan untuk perawatan yang efektif, dan penggunaan bahan alam direkomendasikan sebagai alternatif metode pengobatan (Olaokun, 2022). Tumbuhan kaya fitokimia seperti flavonoid, polifenol, dan asam organik telah menunjukkan potensi antidiabetes secara *in vitro*, dengan mengurangi penyerapan glukosa usus, meningkatkan sekresi insulin sel pankreas, dan penyerapan glukosa sel otot. Fitokimia ini, di samping itu, memiliki potensi antioksidan yang mengurangi stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia dan peradangan yang berkepanjangan (Olaokun, 2017). Obesitas adalah kondisi peradangan yang mengeluarkan sitokin yang menyebabkan resistensi insulin di hati, otot rangka, dan jaringan endotel yang mengarah ke ekspresi klinis tipe II diabetes (Asle et al., 2018; Maurya, Sebastian, Namdeo, Devender, & Gertler, 2021). Oleh karena itu, dilakukan review artikel untuk mengetahui kandidat potensial untuk senyawa antidiabetes (Olaokun, 2022).

Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi aktivitas dari senyawa turunan beberapa tanaman sebagai antidiabetes yang spesifik terhadap protein atau ligan melalui studi *in silico* (*virtual screening*) dengan molecular docking. Molecular docking merupakan suatu teknik bioinformatika untuk menganalisis interaksi molekuler obat (Ligan) dengan protein target atau reseptor (Ahmed et al., 2021). Studi *in silico* (*virtual screening*) umumnya digunakan dalam memprediksi pengikatan ligan dari database dalam jumlah besar pada target atau reseptor tertentu untuk mengidentifikasi kandidat senyawa yang paling berpotensi dari database tersebut, sehingga dapat digunakan pada studi selanjutnya yang berkaitan dengan antidiabetes. Oleh karena itu, studi secara *in silico* ini sangat diperlukan (Hartanti, I.R., 2022).

METODE PENELITIAN

Riset untuk pencarian jurnal ini membutuhkan waktu dari Desember 2022 hingga Januari 2023, total ada 23 jurnal yang didapatkan dan 15 jurnal yang dilakukan review. Literatur jurnal ini dilakukan dengan menggunakan database elektronik penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi berupa PubMed, Elsevier journal, NCBI, dan Google Scholar. Tempat penelitian secara online dengan melakukan diskusi terlebih dahulu sebelum memulai penelitian. Kriteria eksklusi dilakukan dengan menghapus jurnal yang hanya berisi abstrak, jurnal yang tidak dapat diunduh atau diakses dan jurnal yang tidak berhubungan dengan tema.

HASIL DAN DISKUSI

1. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina

Dari penelitian tersebut diperoleh bahwa ZER (SA, -6,99 kkal/mol), ZER08 (vina, -10,9 kkal/mol) dan ZER11 (LGA, -11,26 kkal/mol dan GA, -11,17 kkal/mol). Apabila dibandingkan dengan keempat senyawa obat lainnya, senyawa ZER, ZER8 dan ZER 11 memiliki nilai affinity yang lebih baik. Namun nilai tersebut tidak lebih baik jika dibandingkan dengan ligan natif, dataset dan decoys. Hasil interaksi ligan-protein yang terjadi melibatkan residu PHE-122 dan VAL-47, dan hal serupa juga didapatkan pada ketiga senyawa turunan zerumbon tersebut dengan ligan natif.

Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan keempat senyawa yang diuji memiliki nilai binding affinity yang tidak melebihi nilai ligan natif. Artinya, afinitas ikatan antara reseptor aldosa reduktase dengan ligan semakin rendah dan diprediksi hasil uji berikutnya tidak lebih baik untuk protein target ini. Dilakukan visualisasi interaksi ligan menggunakan PLIP dan menunjukkan hasil bahwa ligan uji mampu membentuk ikatan hidrofobik. Ikatan ini terbentuk dari residu yang mirip dengan beberapa senyawa uji (ponalrestat, pioglitazon, epalrestat, dan sitagliptin) diantaranya ligan-protein TRP-20, PHE-122,

TRP-111, VAL-47, TYR-48 dan LEU-300. Interaksi ligan protein TRP-111, VAL-47, PHE122 ditemukan sama untuk ketiga senyawa turunan zerumbon tersebut dengan ligan natif. Hasil visualisasi PLIP juga menunjukkan jumlah asam amino yang sama pada ligan uji yaitu ZER (SA, 100%), ZER8 (vina, 60%), ZER11 (LGA, 100% dan GA, 83%). Hal tersebut menunjukkan jumlah kesamaan asam amino mampu diikat oleh ligan uji dan best novel dengan ligan asli.

2. Simulasi Docking Molekuler Senyawa Potensial Tanaman *Justicia gendarussa* *Burm.f.* Sebagai Antidiabetes

Setelah dilakukan penelitian, diperoleh hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai skor energi ikatan antara naringenin, kaempferol dan glibenklamid terhadap enzim. Naringenin, kaempferol dan glibenklamid memiliki skor energi ikatan masing-masing secara berurutan sebesar -22,1866, -22,6328, dan -22,0917 kkal/mol. Ikatan yang berperan ialah ikatan hidrogen.

Skor energi ikatan menjadi parameter kekuatan afinitas pengikatan senyawa terhadap enzim glukokinase. Semakin stabil interaksi senyawa-enzim glukokinase dicerminkan dengan semakin rendahnya skor energi ikatan (minus) dan akan menghasilkan efek farmakologis yang lebih efektif. Hasil docking molekuler menunjukkan bahwa nilai afinitas ikatan glibenklamid, kaempferol, dan naringenin hampir sama. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki efek farmakologis yang setara. Besarnya kantung (yang ditunjukkan dengan gambar jala) pada Tabel 3 tergantung terhadap besarnya molekul ligan. Kantung menandakan batas interaksi antara asam amino pada enzim glukokinase dengan ligan.

3. Docking Molekular Dari *Trigonella foenum-graceum* Sebagai Antidiabetes Menggunakan Molegro Virtual Docking

Dari 10 senyawa yang diuji, galactomannan menunjukkan Rerank skor/RS terendah pada dua reseptor yaitu alpha glucosidase dan peroxisome proliferator activated gamma dengan nilai berturut turut -116.56 kkal/mol dan -131.18 kkal/mol dan

nilai RS acarbose -113.60 kcal/mol dan rosiglitazone -124.54 kcal/mol. Total 10 senyawa yang diuji, senyawa tigogenin mempunyai nilai RS terendah pada reseptor dipeptidyl peptidase-4 dengan nilai RS -86.54 kcal/mol dan nilai RS sitagliptin -87.02 kcal/mol. Mengacu kepada nilai RS, galactomannan diprediksi mempunyai aktivitas antidiabetes dengan targetnya yaitu reseptor alpha-glucosidase dan peroxisome proliferator activated gamma. Sementara itu tigogenin diprediksi mempunyai aktivitas antidiabetes yang target kerjanya pada reseptor dipeptidyl peptidase-4.

Nilai RS merupakan nilai suatu energi ikatan yang diperlukan untuk membuat ikatan antara ligan dengan reseptornya. Dengan terbentuknya ikatan antara ligan dan reseptornya, dapat memprediksi aktivitas dari suatu ligan/senyawa. Apabila nilai RS yang didapatkan dari prediksi aktivitas dari ligan-ligan uji memiliki nilai yang rendah atau semakin rendah maka akan semakin stabil. Jika nilai RS ligan/senyawa uji yang lain tetapi reseptornya sama, maka aktivitas dengan nilai RS terendah memiliki aktivitas senyawa/ligan yang semakin tinggi.

Hasil analisis docking yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa galactamannan memiliki nilai RS terendah dibandingkan dengan 9 senyawa lain dalam fenugreek dan ligan pembanding acarbose. Hal tersebut membuat dugaan bahwa senyawa galactomannan mampu berinteraksi kuat dengan protein alpha-glucosidase sehingga senyawa tersebut berpotensi sebagai antidiabetes sebab dengan kemampuan menghambat kerja alpha-glucosidase terbaik dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya serta diduga memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan senyawa pembanding acarbose.

Berdasarkan analisis docking yang telah dilakukan, ditemukan bahwasannya senyawa tigogenin memiliki nilai RS terendah daripada 9 senyawa lainnya dalam Fenugreek. Namun senyawa tigogenin memiliki nilai RS lebih tinggi dibandingkan ligan pembanding sitagliptin. Oleh karena itu, terdapat dugaan adanya interaksi kuat antara senyawa tigogenin dengan protein Dipeptidyl Peptidase-4 sehingga dapat digunakan

sebagai senyawa antidiabetes yang cara kerjanya menghambat Dipeptidyl Peptidase-4. Hal ini menjadikan senyawa tigogenin menjadi senyawa terbaik jika dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya, namun tetap lebih rendah aktivitasnya sebagai antidiabetes dibandingkan senyawa pembanding linagliptin.

Nilai RS terendah juga terdapat pada senyawa galactamannan jika dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya dalam fenugreek dan ligan pembanding rosiglitazone. Oleh sebab itu ada dugaan bahwa senyawa galactomannan mampu berinteraksi kuat dengan protein peroxisome proliferator activated gamma sehingga dapat menjadi senyawa antidiabetes yang mekanisme kerjanya sebagai agonis peroxisome proliferator activated gamma, hal tersebut membuat senyawa ini menjadi yang terbaik jika dibandingkan 9 senyawa lainnya dan diprediksi aktivitas yang lebih baik dibandingkan senyawa pembanding rosiglitazone.

4. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B. Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2

Hasil diperoleh senyawa flavonoid yang mempunyai nilai energi bebas Gibbs terbaik yaitu 5,6,7,3' tetrametoksi-4'hidroksi-8-C-prenylflavon sebesar -8.2 Kkal/mol sedangkan nilai energi bebas Gibbs acarbose adalah -8.7 Kkal/mol.

Berdasarkan hasil penambatan akarbose diperoleh 11 residu asam amino yang berikatan yaitu, ASP232, ASP568, ASP469, ARG552, HIS626, ASP357, TRP432, PHE601, TRP329, ALA234 dan ASN237. Hasil tersebut dapat digunakan sebagai acuan untuk membandingkan residu asam amino yang berikatan pada ligan uji yaitu turunan senyawa flavonoid yang mampu menghambat α -glukosidase.

Dengan membandingkan hasil interaksi akarbose dengan senyawa uji 5,6,7,3' tetrametoksi-4'hidroksi-8-C-prenylflavon, diketahui senyawa uji 5,6,7,3' tetrametoksi-4'hidroksi-8-C-prenylflavon memiliki interaksi dengan residu asam amino yaitu ASP357, ASP469, HIS626, ASP232,

ALA234, ASP568, TRP329, PHE601, ALA628, dan ALA602. Hasil visualisasi ini menunjukkan beberapa kesamaan residu asam amino yaitu ASP357, ASP469, HIS626, ASP232, ALA234, ASP568, TRP329, PHE601. Residu asam amino tersebut menunjukkan tetrametoksi memiliki posisi penambatan yang hampir serupa dengan inhibitor α -glukosidase yaitu akarbose meskipun terdapat beberapa asam amino yang dapat berinteraksi pada area binding site. Hal tersebut memungkinkan senyawa uji 5,6,7,3' tetrametoksi-4'hidroksi-8-C-prenylflavon mempunyai aktivitas penghambatan pada reseptor α -glukosidase yang lebih baik dibandingkan senyawa uji dari turunan flavonoid herba kumis kucing yang lainnya, walaupun aktivitas penghambatannya tidak sebaik acarbose.

5. **Molecular Docking and Simulation Studies of Antidiabetic Agents Devised from Hypoglycemic Polypeptide-P of *Momordica charantia***

Hasil diperoleh dari tiga puluh tujuh peptida, peptida LIVA, TSEP, EKAI, LKHA, EALF, VAEK, DFGAS, dan EPGGGG ditemukan sebagai yang terbaik sebagai agen antidiabetes potensial berdasarkan studi interaksi mereka melalui docking molekuler

Pendekatan docking dan simulasi protein-ligan telah sangat mempercepat penemuan agen antidiabetes baru. Dalam studi saat ini, menggunakan pendekatan *in silico*, untuk menemukan, merancang, dan mengusulkan peptida antidiabetes baru untuk pemberian oral. Setelah menyelidiki stabilitas dinamika, ditemukan bahwa kedua kompleks (yaitu, LIVA-IR dan DFGAS-SGLT1) dinyatakan stabil karena nilai RMSD dari kedua kompleks berada dalam kisaran yang dapat diterima dengan baik. Ligan ini mungkin mengurangi ketergantungan pada pemberian insulin subkutan yang menyakitkan dan pada obat lain dengan sejumlah efek samping. Dari tiga puluh tujuh peptida, peptida LIVA, TSEP, EKAI, LKHA, EALF, VAEK, DFGAS, dan EPGGGG ditemukan sebagai yang terbaik sebagai agen antidiabetes potensial berdasarkan studi interaksi mereka melalui docking molekuler.

Selanjutnya ligan ini dievaluasi melalui aturan lima Lipinski dan profil ADMET yang sangat mendukung sifat antihiperqlikemiknya, dan oleh karena itu, senyawa bioaktif alami ini akan bertindak sebagai agonis IR dan penghambat SGLT1, DPPIV, dan GLUT2 dan dapat mengarah pada desain obat potensial untuk memerangi diabetes dengan lebih sedikit atau tanpa efek samping.

6. **Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents.**

Dalam penelitian ini, amino chalcones (3a-j) dan hidroksi kalkon (3g-j) disintesis diisolasi dari sumber alami seperti *Sophora interrupta*, *Clerodendrum phlomidis* dan *Andrographis macrobotrys*.

Studi docking menggunakan autodock vina 4.05 untuk mendocking sisi aktif dari protein. ligan di upload dan energinya diminimalkan menggunakan algoritma conjugate-gradient dengan 200 run kemudian di simpan sebagai file PDBQT. Grid box disiapkan dan diposisikan untuk menutupi binding pockets sesuai dengan letak kunci residunya. Konformasi ligan terbaik, sudut ikatan, panjang ikatan dan interaksi ikatan dianalisis menggunakan PyMOL.

Metode docking yang dilakukan dilakukan validasi dengan mereproduksi dan karenanya ligan co-kristal dari target ditarik kembali dan dipasang kembali ke dalam binding pockets. RMSD dihitung dengan hamparan pose terbaik dengan pose kristal ligan. RMSD dari pose berada dalam jarak 2,0 Å yang menunjukkan docking ini membantu dan mendukung secara konsistensi dalam penemuan obat baru ini. Dilakukan pengkajian ulang, menjelaskan bahwa IDD1219 memiliki volume 312 Å³ dan menunjukkan ikatan energi sebesar -11,0 kkal/mol. RMSD diukur menjadi 1,0 Å dengan pose kristal aldosa reduktase. Syn-7aa adalah penghambat kristal DPP-IV memiliki volume 351,15 Å³ yang menunjukkan energi ikat -8,5 kkal/mol dan RMSD dihitung sebagai 1,8 Å dengan pose kristal. DW409544 adalah inhibitor terikat PPAR α dan memiliki volume 537,24 Å³ itu menunjukkan energi ikat -9,7 kkal/mol dan RMSD terukur 1,2 Å. α

Glucosidase telah mengikat penghambat kristal 1-deoxynojirimycin dan memiliki volume 142,95 Å³. Studi docking menunjukkan afinitas yang mengikat -4,5 kkal/mol dan hitung RMSD ditemukan 1,7 Å dengan kristal berpose.

Pada intinya docking ini dengan aldosa reduktase, dipeptidyl peptidase, PPAR dan glukosidase telah dilakukan dan menghasilkan bahwa senyawa 3c, 3i, 3a dan 3d memiliki afinitas pengikatan fasih (kkal / mol) dengan reduktase aldosa, selain chalcones 3c, 3b, 3d, 3e dan 3i juga menunjukkan penghambatan dengan DPP-IV, PPAR- α dan α -glukosidase.

Senyawa-senyawa ini menjelaskan interaksi yang berbeda yaitu, ikatan π - π , π -kationik, polar, elektrostatik dan hidrofobik diamati dengan residu kunci pengikatan. Bioavailabilitas diungkapkan dengan aturan Lipinski lima dan farmakokinetik desain serta sifat makrodinamik farmakokinetik dapat diandalkan. Oleh karena itu, chalcones tersirat sebagai lead antidiabetes dan dapat dilakukan studi lebih lanjut sehingga bisa bermanfaat untuk pengembangan agen antidiabetes baru yang efektif.

7. Synthesis, molecular docking and anti-diabetic studies of novel benzimidazole-pyrazoline hybrid molecules

Struktur 3D α -glucosidase diambil dari bank data protein (PDB) menggunakan PDB ID: 2QMJ. struktur diambil dioptimalkan dengan menghapus ligan dan residu pelarut, protonasi 3D dan minimisasi energi menggunakan Molecular Operating Environment (MOE) (Vilar, Cozza dkk. 2008). Situs aktif yang mengandung Asp (A203), Asp (A542), Asp (A327), Nya (A600), dan Arg (A526) dipilih. Senyawa yang di docking dengan berinteraksi residu α -glucosidase melalui algoritma docking perangkat lunak MOE. Program MOE memvalidasi akurat konformasi ligan untuk mendapatkan struktur energi minimum. Senyawa dengan konformasi terbaik dan teratas ditentukan berdasarkan nilai S-score dan RMSD. Compound 5d menunjukkan skor docking minimum -10,26.

8. Synthesis, docking, and evaluation of novel thiazoles for potent antidiabetic activity

Dalam penelitian ini studi docking molekuler dari tujuh senyawa yang disintesis (3a-g) ke situs aktif reseptor glukokortikoid (1NHZ) diidentifikasi sebagai target melalui penyaringan terbalik dari senyawa menggunakan PharmMapper. Kajian dilakukan untuk memahami sifat interaksi antara senyawa dan aktif situs asam amino dari target menggunakan program docking AutoDock 4.2. Struktur PDB 1NHZ (resolusi 2,3 Å) digunakan sebagai reseptor untuk docking dengan molekul. Pencarian diperpanjang hingga seluruh protein reseptor sebagai docking buta. Modus mengikat senyawa pengikat terbaik (3f) ke protein 1NHZ dan interaksi ditunjukkan pada (Gbr. 1a). Plot 2D yang terbaik kompleks pengikat senyawa (3f) ke protein 1NHZ mengidentifikasi residu situs aktif. Cincin indol senyawa (3f) ditemukan sangat berinteraksi dengan residu LEU 732 pada jarak ikatan 2,4 Å.

studi docking dilakukan untuk memahami interaksi molekul ke situs aktif 1NHZ. Docking studi kemudian dilakukan terhadap enzim (α -amilase (4X9Y) dan α -glukosidase (2QMJ)) digunakan dalam in vitro studi. Eksperimen simulasi dinamika molekuler adalah dilakukan untuk menganalisis perilaku kompleks. Analisis mengkonfirmasi stabilitas kompleks dalam hal energi dan ikatan hidrogen. In vitro dan di evaluasi silico dengan demikian menghasilkan wawasan yang menarik mengeksplorasi pirazol tersubstitusi heteroaril sebagai agen antidiabetes apeutik yang manjur.

9. Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies of Antidiabetic Phenolic Compound Isolated from Leaf Extract of Englerophytum magalimontanum (Sond.) T.D.Penn.

Englerophytum magalimontanum, tanaman obat dengan kegunaan etnofarmakologi, memiliki sifat antidiabetesnya. Senyawa fenolik yang diisolasi dan diidentifikasi sebagai naringenin menghambat α -amilase dan α -glukosidase.

Docking Molekuler dari Acarbose dan Naringenin dilakukan untuk menganalisis mode pengikatan acarbose dan naringenin di situs aktif reseptor α -glukosidase berdasarkan energi ikat dan interaksi molekuler. Hasil penelitian menunjukkan bahwa acarbose memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi mengikat reseptor α -glukosidase dengan energi pengikatan yang lebih rendah (-7,9 kkal/mol) daripada naringenin (-7,0 kkal/mol).

Selanjutnya, mode pengikatan masing-masing senyawa adalah dianalisis lebih lanjut untuk interaksi molekuler. Hasilnya adalah naringenin mampu menghambat α -glukosidase.

10. **Molecular docking of phenolic compounds and screening of antioxidant and antidiabetic potential of Moringa oleifera ethanolic leaves extract from Qassim region, Saudi Arabia.**

Sebagian besar senyawa fenolik yang ditemukan dalam MOLE (moringa oleifera) menunjukkan hasil yang baik memiliki afinitas pengikatan terhadap HPA (Human pancreas A-amylase). Flavonol dihexose tersebut sebagai rutin dan nicotiflorin (Kaempferol-3-O-rutinoside) menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat terhadap HPA daripada flavonol heksosa. Docking molekul dilakukan menggunakan AutoDock Vina v1.1.2 di PyRx 30.8. Skor docking untuk rutin dan nicotiflorin adalah 9,40 kkal/mol, dan 9,10 kkal/mol, masing-masing. Sebaliknya, skor docking untuk flavon mono-heksosa seperti isoquercetin dan astragalin 8,80 kkal/mol, dan 8,50 kkal/mol. Kuersetin asetil-glukosida, quercetin malonyl-glucoside, dan kaempferol asetil-glikosida menunjukkan nilai energi pengikat yang kuat terhadap HPA, skor docking untuk 9,20 kkal/mol, 9,10 kkal/mol, dan 9,00 kkal/mol masing-masing. Analog quercetin menunjukkan lebih banyak energi ikat minimum daripada analog kaempferol. flavon heksosa menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih rendah terhadap HPA daripada flavonol heksosa. Di sisi lain, asam coumaroylquinic dan kloro asam genat adalah senyawa asam fenolik dan mereka menunjukkan skor docking yang menguntungkan. Akibatnya, sebagian besar senyawa fenolik ditemukan dalam MOLE

memiliki skor docking minimum dan afinitas pengikatan yang tinggi terhadap HPA, dan dengan demikian mereka kemungkinan akan mengikat dan menghambat HPA.

11. **Synthesis, molecular docking and molecular dynamic simulation studies of 2-chloro-5-[(4-chlorophenyl) sulfamoyl]-N-(alkyl/aryl)-4-nitrobenzamide derivatives as antidiabetic agents**

Senyawa 2-kloro-5-[(4-klorofenil) sulfamoyl]-N- (alkil/aryl)-4-nitrobenzamide turunan (5a-5v) memiliki telah disintesis dan semua senyawa ditemukan memiliki potensi penghambatan yang kuat hingga sedang terhadap α -glukosidase dan α -amilase. Senyawa 5o (2-chloro-5-[(4-chlorophenyl) sulfamoyl]-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-nitrobenzamide) ditemukan sangat aktif memiliki potensi penghambatan empat kali lipat terhadap α -glukosidase dan sekitar enam kali aktivitas penghambatan terhadap α -amilase dibandingkan dengan obat standar acarbose. Hasil docking molekul dari studi antidiabetes menunjukkan skor yang wajar dan interaksi yang mengikat molekul yang disintesis dengan targetnya masing-masing. Analisis RMSD kompleks protein ligan selama simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa stabilitas senyawa paling aktif 5o di tempat pengikatan masing-masing protein target yaitu enzim α -glukosidase dan α -amilase. Dalam studi docking molekul silico dilakukan untuk menyelidiki interaksi yang mengikat dan untuk mengeksplorasi mengikat mode senyawa yang disintesis dengan masing-masing target. enzim α -Glukosidase Hasil docking menunjukkan bahwa semua disintesis senyawa menampilkan energi ikat mulai dari -9.7 hingga -8,0 kkal/mol dan menggambarkan berbagai jenis interaksi pengikatan yang signifikan seperti ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik dan hidrofobik dengan asam amino residu dari sisi aktif enzim. Mode pengikatan senyawa paling aktif 5o dan protein yang dimodelkan disajikan pada Gambar. 1. Te oksigen dari 2-Cl-4-NO₂ terbentuk interaksi ikatan hidrogen dengan asam amino Glu:276 residu pada jarak 3,35 Å sedangkan P:298 amino asam ditemukan terlibat dalam interaksi ikatan hydrogen dengan kedua nitrogen terprotonasi dari NO₂

yang sama dengan ikatan panjang 2,49 Å. Nitrogen senyawa tersubstitusi 2-CH₃-5-NO₂ menampilkan interaksi muatan-muatan

Dilakukan docking molekul dimana Molekul ligan disiapkan menggunakan alat MarvinSketch dan AutoDock Vina. Kristal struktur α -amilase, 1qho dari Bacillus sterothermophilus, kompleks maltosa/karbosa diunduh dari bank data protein (<http://www.rcsb.org>) dan Struktur model α -glukosidase digunakan untuk docking dalam evaluasi antidiabetes. Kemudian, Studi antidiabetes in vitro uji penghambatan α -Glukosidase Metode Program Graph Pad Prism, versi 5 digunakan untuk perhitungan konsentrasi hambat 50% (IC₅₀) dari semua senyawa, lalu Pemodelan homologi Model 3D untuk α -glukosidase dikembangkan dengan teknik pemodelan homologi komparatif menggunakan web server SWISS MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) dan kemudian kualitas struktur yang dimodelkan divalidasi oleh Ramachandran plot (RAMPAGE) (<http://mordred.bioc.cam.ac.uk/~rapper/rampage.php>) dan Perhitungan obat seperti parameter dan profiling ADMET Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/>) kit alat online dan properti OSIRIS digunakan untuk menghitung karakteristik seperti obat dari struktur kimia 2D dari senyawa tersebut.

12. In Silico Molecular Docking and In Vitro Antidiabetic Studies of Dihydropyrimido[4,5-a]acridin-2-amines

Studi Docking Molekuler pada α -Amilase. Pengikatan lokasi struktur tidak teridentifikasi karena tidak adanya struktur kristal ligan, docking dilakukan untuk semua struktur 3a-3f dengan struktur protein 3L2 M. Dua ikatan yang saling berinteraksi situs diidentifikasi yaitu satu di dekat pintu masuk beta-barel pusat enzim dan yang lainnya di dekat terminal N protein. Struktur menunjukkan energi ikat dalam kisaran -4,2 hingga -4,8 Kkal/mol. Studi Docking Molekuler pada α -glukosida. Molekul yang disintesis 3a-3f dibangun menggunakan pemodelan molekul VEGA ZZ. Struktur yang diperoleh kemudian dioptimalkan secara geometris menggunakan AM1 Hamiltonian dalam paket perangkat lunak MOPAC.

Struktur sinar-X α -pankreas α -amilase (PDB 3L2M) dan N-terminal maltaseglucoamylase manusia dengan Casuarina (PDB 3CTT). Situs pengikatan struktur diidentifikasi menggunakan struktur kristal Casuarina. Struktur rapat menunjukkan energi ikat dalam kisaran -6,3 hingga -6,6 Kkal/mol.

Pada diabetes melitus, kontrol kadar glukosa plasma postprandial sangat penting dalam pengobatan dini. Inhibisi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat adalah salah satu pendekatan terapi untuk mengurangi postprandial hiperglikemia. Penghambatan oleh produk alami lebih banyak aman daripada obat sintetis. α -Amilase dan α -glukosidase adalah enzim yang signifikan yang membelah karbohidrat bertanggung jawab untuk penyerapan glukosa dalam aliran darah. Untuk itu, sintesis obat seperti acarbose, miglitol, dan voglibose adalah beberapa inhibitor yang menghambat α -amilase dan α -glukosidase. Namun, agen ini memiliki keterbatasan, karena memang begitu nonspesifik dan menghasilkan efek samping yang serius seperti saluran GI peradangan dan untuk meningkatkan komplikasi diabetes.

13. Molecular Docking of Mangostin and Sinensetin Derivatives on SUR1-Pancreatic KATP Channel Target as Antidiabetic

Analisis hasil docking molekul dengan Parameter utama dalam docking molekul proses menggunakan AutoDockTools 1.5.6 adalah Estimasi Skor Free Energy of Binding (ΔG), Konstanta Penghambatan (K_i), residu asam amino, dan jenis ikatan. ΔG dan skor K_i ligan uji dibandingkan dengan ligan Repaglinida kokristal; jika skor ΔG adalah lebih negatif dan skor K_i lebih rendah, menunjukkan afinitas ligan yang lebih tinggi. Residu asam amino dan jenis ikatan juga dibandingkan menggunakan visualisasi dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer program.

Senyawa yang memiliki aktivitas antidiabetes adalah turunan mangostin (α , β , γ -mangostin). Proses docking dimulai dengan menggunakan cocrystal ligan, dalam hal ini, Repaglinide, yang juga digunakan sebagai obat antidiabetes tipe-2 standar di SUR1-

Reseptor Saluran KATP pankreas. Hasil dari interaksi antara Repaglinide dan reseptor menghasilkan energi ikat (ΔG) -7,63 kkal/mol dan perkiraan konstanta penghambatan (K_i) 2,54 μM , interaksi dengan reseptor menghasilkan 2 ikatan hydrogen ke residu asam amino Asn1245 (1,99 Å) dan Arg1246 (1,84 Å) dengan ikatan van der Waals berjumlah 5 berikatan dengan residu asam amino Arg306, Asn437, Met441, Ser 595, dan Thr1242. Energi pengikat (ΔG) digunakan untuk memprediksi afinitas ligan ke reseptor, sedangkan perkiraan konstanta penghambatan (K_i) digunakan untuk memprediksi proses analisis in-vitro pada proses selanjutnya. Skor ΔG dan K_i menentukan afinitas ligan ke reseptor dalam metode docking. ΔG yang lebih negatif dan K_i yang lebih rendah menunjukkan ligan yang lebih tinggi afinitas untuk situs aktif dari reseptor yang digunakan. Residu asam amino dari tes ligan pada reseptor dibandingkan dengan kokristal ligan untuk menilai persamaan interaksi, amino yang sama residu asam menunjukkan semakin tinggi probabilitas bahwa tes ligan akan memiliki aktivitas yang sama dengan ligan kokristal.

Didapatkan hasil bahwa nilai energi dari pengikatan (ΔG) dan perkiraan konstanta penghambatan (K_i) α -mangostin adalah yang paling negatif dan rendah dibandingkan ke ligan uji lainnya. Energi ikat (ΔG) α mangostin adalah -6,31 kkal/mol, dan diperkirakan konstanta penghambatan (K_i) adalah 23,65 μM dengan 1 hidrogen berikatan dengan residu asam amino yang sama dengan asam amino residu ligan kokristal, yaitu Arg1246 (2.19 Å), dan ikatan van der Waals berjumlah 1 dengan residu asam amino Asn437. Hal ini menunjukkan bahwa dibandingkan terhadap ligan uji lainnya, α -mangostin memiliki afinitas tertinggi untuk situs aktif reseptor karena ΔG adalah yang paling banyak negatif dan K_i adalah yang terendah, sehingga diprediksikan bahwa potensi α -mangostin sebagai antidiabetes lebih tinggi dibandingkan senyawa γ -mangostin, β -mangostin dan sinensetin. Nilai energi ikat (ΔG) α mangostin -6,31 kkal/mol tidak terlalu jauh dari ligan kokristal Repaglinida -7,63 kkal/mol

14. Molecular docking-based virtual screening of antidiabetic agents from Songga (*Strychnos lucida* R.Br.): an Indonesian native plant

Docking molekuler dilakukan dengan menggunakan software AutoDock Vina dibantu oleh AutoDockTools. Semua senyawa kemudian dianalisis menurut aturan Lipinski. kesepuluh senyawa tersebut memenuhi kriteria aturan Lipinski dimana semua senyawa memiliki BM <500, H donor <5, H akseptor <10, dan log P <5. Hasil ini menunjukkan bahwa semua senyawa diduga memiliki sifat drug-likeness. Keserupaan obat mengacu pada kesamaan suatu senyawa dengan obat oral. Hal ini ditunjukkan bahwa adsorpsi, distribusi dan permeabilitas semua senyawa uji mirip dengan obat oral. Hasil docking senyawa turunan songga terhadap Human Aldose Reductase menunjukkan bahwa asam klorogenat memiliki energi pengikat bebas paling negatif dibandingkan dengan tes lainnya senyawa dan zenarstat sebagai kontrol positif. Oleh karena itu, diprediksi bahwa chlorogenic acid berpotensi sebagai penghambat Human Aldose Reductase. Phyllamycin A, chlorogenic acid, dan brucine N-oxide adalah tiga senyawa yang memiliki energi ikat bebas negatif lebih banyak daripada kontrol positif, miglitol dengan mekanisme memblokir 2QMJ karena interaksinya dengan residu asam amino dari protein.

Protein target berikutnya dalam penelitian ini adalah sel beta pancreas SUR1 (6PZA). Reseptor ini bertanggung jawab untuk sekresi insulin. Dimana strychnine N-oxide memiliki pengikatan afinitas tertinggi dibandingkan dengan senyawa lain serta ligan asli dan kontrol positif, gliklazid. Ini menunjukkan bahwa strychnine N-oxide berikatan lebih baik dengan 6PZA daripada ligan asli dan positif kontrol. Protein terakhir yang digunakan dalam penelitian ini adalah DPP-IV manusia. Hasil docking molekuler senyawa turunan songga terhadap hal ini protein menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik daripada ligan asli dan kontrol positif. Namun, hanya strychnine yang memiliki kekuatan pengikatan terbesar dibandingkan dengan ligan asli dan kontrol

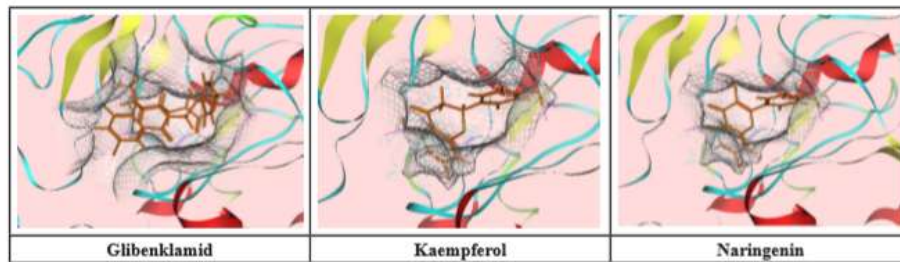
positif, vildagliptin. Hal ini terlihat dari energi ikat bebas strychnine yang memiliki energi ikat negatif lebih banyak dibandingkan kontrol positif. Hasilnya menunjukkan bahwa strychnine memiliki potensi untuk berikatan dengan DPP-IV manusia dan dikembangkan sebagai agen antidiabetes. Selain itu, strychnine juga diprediksi memiliki mekanisme kerja yang sama dengan vildagliptin dalam menurunkan kadar glukosa darah yang bersifat menghambat enzim DPP-IV manusia.

15. Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*

Pengujian dilakukan secara *in silico* dengan parameter yaitu Human Intestinal Absorption (HIA), Caco2, Plasma Protein Binding (PPB), Blood-Brain Barrier (BBB), dan potensi mutagen. Prediksi absorpsi obat terdiri atas parameter HIA (Human Intestinal Absorption) dan Sel Caco2. Parameter HIA (Human Intestinal Absorption) bertujuan untuk memprediksi proses absorpsi yang terjadi di dalam usus. Semua senyawa uji menunjukkan nilai HIA dengan kategori baik dengan hasil parameter Caco2 kategori sedang. Hasil tersebut menunjukkan bahwa 11 senyawa uji tersebut memiliki kemampuan absorpsi di dalam usus dengan baik dan memiliki kemampuan permeabilitas sedang yakni 20-70%. Prediksi distribusi obat terdiri atas parameter PPB (Plasma Protein Binding) dan BBB (Blood Brain Barrier). Nilai %PPB lebih dari 90% menunjukkan bahwa molekul terikat kuat pada protein plasma. Dari 11 senyawa uji, semua senyawa memiliki nilai %PPB di atas 90%.

Preparasi Ligan Uji dilakukan dengan menggunakan software ChemDraw Pro 12.0 untuk membuat struktur 2D dari 13 ligan uji. Kemudian dibangun struktur 3D-nya dan dilakukan optimasi geometri mekanika molekul (MM) menggunakan software Chem3D Pro 12.0 untuk mendapatkan struktur senyawa uji yang paling stabil,

Preparasi Reseptor Preparasi reseptor PTP1B dilakukan dengan menggunakan software BIOVIA Discovery Studio untuk memisahkan protein dari native ligand-nya. Validasi metode Molecular Docking Nilai RMSD yang didapatkan pada validasi metode pada percobaan ini adalah 0,474 Å, sehingga dapat dikatakan metode docking yang digunakan telah valid. Visualisasi 2D dan 3D interaksi antara ligan alami dan enzim PTP1B hasil re-docking didapatkan ligan berinteraksi dengan PTP1B melalui ikatan hidrogen konvensional dan ikatan alkil. Kemudian, dilanjutkan dengan docking senyawa uji pada PTP1B menggunakan software yang sama yaitu AutodockTools 1.5.6. Koordinat/grid box docking senyawa uji pada PTP1B ini disesuaikan dengan grid box pada saat validasi metode karena koordinat tersebut merupakan tempat native ligand berinteraksi dengan PTP1B. Hasil yang diperoleh dari docking senyawa uji dengan reseptor PTP1B yaitu berupa energi ikatan, konstanta inhibisi, dan ikatan hidrogen. Berdasarkan hasil docking tidak terdapat senyawa uji yang memiliki nilai energi ikatan maupun konstanta inhibisi yang lebih rendah dibandingkan native ligand/ligan alami. Namun, senyawa α -mangostin memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi lebih rendah dibandingkan senyawa uji lainnya dengan nilai berturut-turut sebesar -8,91 kkal/mol dan 0,29317 μ M. Hasil tersebut menunjukkan kemampuan senyawa α -mangostin untuk berikatan dengan sisi aktif reseptor PTP1B lebih lemah dibandingkan native ligand. Namun, senyawa ini masih memiliki kemungkinan untuk berikatan dengan sisi aktif reseptor PTP1B serta memiliki potensi hambatan yang cukup baik. Selain itu, nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi senyawa α -mangostin menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan substrat PTP1B yang menunjukkan bahwa senyawa α -mangostin memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan substrat dan trodusquemin pada reseptor PTP1B.



Catatan: Gambar didapatkan dari program MOE setelah proses docking

Gambar 1. Interaksi Glibenklamid, Kaempferol, dan Naringenin dengan Enzim Glukokinase

Tabel 1. Nilai energi binding affinity dari ligan natif dan senyawa obat yang diuji

Algoritma	Binding Affinity (kkal/mol)							
	Natif	Ponalrestat	Pioglitazone	Epalrestat	Sitagliptin	Best-dataset	Best-novel	Best-decoys
Vina	-11,60	-10,30	-9,30	-9,70	-10,50	-12,70	-10,90	-10,40
LGA	-11,61	-9,52	-8,51	-9,18	-7,93	-12,38	-11,26	-9,79
GA	-11,51	-9,82	-8,15	-8,96	-7,68	-11,70	-11,17	-9,75
SA	-3,38	-3,63	-3,85	-3,67	-2,43	-7,25	-6,99	-6,73

Tabel 2. Hasil Analisis Docking Nilai Rerank Score Ligan dengan Beberapa Reseptor

No	Senyawa	Alpha -glucosidase	Dipeptidyl Peptidase-4	peroxisome proliferator activated gamma
1	Coumarine	-57.32	-56.16	-59.43
2	Diosgenin	-70.18	-58.75	-85.89
3	Galactomannans	-116.56	-80.83	-131.18
4	Quarcetin	-47.70	-63.69	-83.45
5	Tigogenin	-47.94	-86.54	-97.88
6	Trigonelline	-45.30	-48.27	-55.94
7	Vitexins	-69.04	-72.29	-98.91
8	Isovitexin	-65.28	-73.88	-93.78
9	Yamogenin	-67.32	-58.17	-86.24
10	4-Hydroxy-isoleucine	-58.45	-59.07	-60.44
11	Acarbose	-113.60		
12	Sitagliptin		-87.02	
13	Rosiglitazon			-124.537

KESIMPULAN

Skrining virtual berbasis docking molekuler mampu memprediksi senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes sebagai upaya dalam penemuan obat baru. Senyawa-senyawa yang digunakan adalah senyawa yang memiliki

afinitas pengikatan yang berbeda pada setiap protein. Beberapa senyawa mengikat secara khusus pada satu protein atau reseptor tertentu, seperti strychnine N-oxide pada 6PZA, strychnine pada 3BJM. Beberapa senyawa memiliki potensi yang sama pada satu protein, seperti phyllamycin

A, chlorogenic acid, dan brucine N-oxide pada 2QMJ, amino chalcones, hidroksi kalkon, naringenin. Lalu, senyawa α -mangostin pada reseptor PTP1B dan Turunan mangostin (α , β , γ -mangostin) dan sinensetin terhadap reseptor kanal SUR1 KATP. Disamping itu senyawa naringenin dan kaempferol memiliki nilai afinitas yang baik saat berikatan dengan enzim glukokinase, nilai afinitas senyawa tersebut menunjukkan hasil yang positif sebab nilai afinitasnya mirip dengan glibenklamid. Adapun senyawa galactomannan yang bekerja pada pada reseptor alpha-glucosidase dan peroxisome

proliferasi activated gamma serta senyawa tigogenin yang diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes yang bekerja pada reseptor dipeptidyl peptidase-4. Simulasi docking antara protein dengan ligan (peptida) menjadi hal yang menarik dimana dilakukan pendekatan in silico. Peptida (LIVA-IR dan DFGAS-SGLT1) sangat memenuhi kriteria evaluasi seperti obat dan terbukti memiliki sifat antidiabetes yang baik. Senyawa-senyawa tersebut diprediksi dapat dikembangkan sebagai potensi agen antidiabetes.

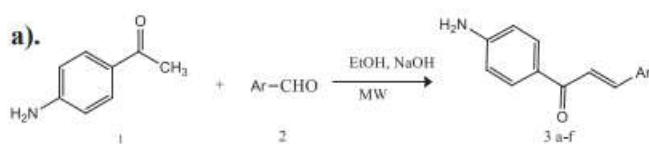


Figure 1 amino calcone

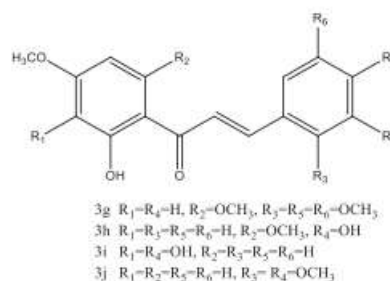
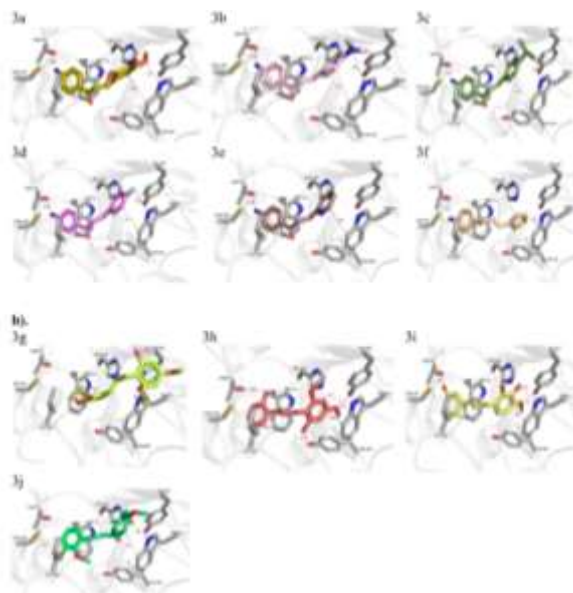


Figure 2 hidroksi kalkon



Gambar 2. Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents

REFERENSI

- Adelina, R. (2020). Simulasi Docking Molekuler Senyawa Potensial Tanaman Justicia Gendarussa Burm.f. Sebagai Antidiabetes. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 48(2), 117–122. <https://doi.org/10.22435/bpk.v48i2.3139>
- Ahmed, M. Z., Hameed, S., Ali, M., & Zaheer, A. (2021). In Silico Molecular Docking Analysis of Limonene with The Fat Mass and Obesity-Associated Protein by Using Autodock Vina. *Scientific Journal of Informatics*, 8(1), 154–160. <https://doi.org/10.15294/sji.v8i1.29051>
- Arif, R., Ahmad, S., Mustafa, G., Mahrosh, H. S., Ali, M., Tahir Ul Qamar, M., & Dar, H. R. (2021). Molecular Docking and Simulation Studies of Antidiabetic Agents Devised from Hypoglycemic Polypeptide-P of Momordica charantia. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5561129>
- Asle, M., Zadeh, M., Kargarfard, M., Syed, & Marandi, M., & Habibi, A. (2018). Diets along with interval training regimes improves inflammatory & anti-inflammatory condition in obesity with type 2 diabetes subjects type 2 diabetic ND Normal Diet OGTT oral glucose tolerance test. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 17, 253–267. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0368-0>
- Azriful, Nildawati, Habibi, J. D. (2018). Hubungan tingkat pengetahuan faktor risiko DM dengan status DM pada pegawai Negeri Sipil UIN Alauddin Makassar. *Al-Sihah*, 10(1), 63–71.
- Bharathi, A., Roopan, S. M., Vasavi, C. S., Munusami, P., Gayathri, G. A., & Gayathri, M. (2014). In silico molecular docking and in vitro antidiabetic studies of dihydropyrimido[4,5-A]acridin-2-Amines. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/971569>
- Ibraheem, F., Ahmad, M., Ashfaq, U. A., Aslam, S., Khan, Z. A., & Sultan, S. (2020). Synthesis, molecular docking and anti-diabetic studies of novel benzimidazole-pyrazoline hybrid molecules. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(2), 847–854.
- Maurya, R., Sebastian, P., Namdeo, M., Devender, M., & Gertler, A. (2021). COVID-19 Severity in Obesity: Leptin and Inflammatory Cytokine Interplay in the Link Between High Morbidity and Mortality. *Frontiers in Immunology*, 12(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649359>
- Murtiningsih, M. K., Pandelaki, K., & Sedli, B. P. (2021). Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Clinic*, 9(2), 328–333. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.32852>
- Naim, M. J., Alam, M. J., Nawaz, F., Naidu, V. G. M., Aaghaz, S., Sahu, M., ... Alam, O. (2017). Synthesis, molecular docking and anti-diabetic evaluation of 2,4-thiazolidinedione based amide derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 73, 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.05.007>
- Olaokun, O. O., Mkolo, N. M., Mogale, M. A., & King, P. H. (2017). Phytochemical Screening, Antioxidant, Anti-inflammatory, and Glucose Utilization Activities of Three South African Plants Used Traditionally to Treat Diseases. *Biology and Medicine*, 09(05). <https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000412>
- Olaokun, Oyinlola Oluwunmi, Manonga, S. A., Zubair, M. S., Maulana, S., & Mkolo, N. M. (2022). Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies of Antidiabetic Phenolic Compound Isolated from Leaf Extract of Englerophytum magalimontanum (Sond.) T.D.Penn. *Molecules*, 27(10). <https://doi.org/10.3390/molecules27103175>
- Perkeni. (2015). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe II di Indonesia. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Besar Endrokinologi Indonesia
- PI, G. M., Nurdiana, & Utami, Y. W. (2015). Efektifitas Hidrogel Binahong (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia. *Majalah Kesehatan FKUB*, 2, 29–40.
- Prasetyo, A., Mumpuni, E., & R. Tjandrawinata, R. (2019). Docking Molekular dari Trigonella foenum-graceum sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2), 74–80.

- <https://doi.org/10.29244/jji.v4i2.132>
- Prasetyanti, I. K., Sukardiman, S., & Suharjono, S. (2021). Molecular Docking of Mangostin and Sinensetin Derivatives on SUR1-Pancreatic KATP Channel Target as Antidiabetic. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 271. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.271-276>
- Rammohan, A., Bhaskar, B. V., Venkateswarlu, N., Gu, W., & Zyryanov, G. V. (2020). Design, synthesis, docking and biological evaluation of chalcones as promising antidiabetic agents. *Bioorganic Chemistry*, 95(October 2019), 103527. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103527>
- Sabiu, S., Balogun, F. O., & Amoo, S. O. (2021). Phenolics profiling of *carpobrotus edulis* (L.) n.e.br. and insights into molecular dynamics of their significance in type 2 diabetes therapy and its retinopathy complication. *Molecules*, 26(16). <https://doi.org/10.3390/molecules26164867>
- 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. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). Studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, VII(2), 54–60.
- Setiawansyah, A., Reynaldi, M. A., Tjahjono, D. H., & Sukrasno, S. (2022). Molecular docking-based virtual screening of antidiabetic agents from Songga (*Strychnos lucida*R.Br.): an Indonesian native plant. *Current Research on Biosciences and Biotechnology*, 3(2), 208–214. <https://doi.org/10.5614/crbb.2022.3.2/82kytcpw>
- Sravanthi, T. V., Sajitha Lulu, S., Vino, S., Jayasri, M. A., Mohanapriya, A., & Manju, S. L. (2017). Synthesis, docking, and evaluation of novel thiazoles for potent antidiabetic activity. *Medicinal Chemistry Research*, 26(6), 1306–1315. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1851-8>
- Thakral, S., Narang, R., Kumar, M., & Singh, V. (2020). Synthesis, molecular docking and molecular dynamic simulation studies of 2-chloro-5-[(4-chlorophenyl)sulfamoyl]-N-(alkyl/aryl)-4-nitrobenzamide derivatives as antidiabetic agents. *BMC Chemistry*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00703-4>