

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA FLAVONOID DALAM  
EKSTRAK ETANOL DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica L*)  
TERHADAP  $\alpha$ -GLUKOSIDASE**

**Skripsi**

Sebagai Persyaratan dalam Memperoleh Gelar  
Sarjana Farmasi (S.Farm)



Oleh :

**Mutiara Dwi Larasati**

**33102300269**

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG

2026

**SKRIPSI**

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA FLAVONOID DALAM  
EKSTRAK ETANOL DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica L*)  
TERHADAP  $\alpha$ -*GLUKOSIDASE***

Yang dipersiapkan dan disusun oleh  
**Mutiara Dwi Larasati**  
**33102300269**

Susunan Tim Penguji

Pembimbing

Penguji 1

Apt. Azmi Rahmadani, M. Pharm. Sci

Apt. Ika Buana Januarti, M. Sc

Penguji 1

Penguji 2

Apt. Nadia Miftahul Jannah, M. Pharm.

Apt. Tri Diana Puspita Rini, M. Farm

Sci

Semarang, .....

Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Dr. Apt. Rina Wijayanti, M. Sc

.....

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah memberi kenikmatan kesehatan dan umur panjang sehingga penulis bisa menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Studi *Molecular Docking* Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica L*) Terhadap *A-Glukosidase*” yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan Skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.H. selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung.
2. Dr. Apt. Rina Wijayanti, M. Sc selaku Dekan Universitas Islam Sultan Agung.
3. Apt. Chintiana Nindya Putri, M. Farm selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi.
4. Apt. Azmi Rahmadani, M. Pharm. Sci selaku Pembimbing.
5. Apt. Ika Buana Januarti, M. Sc, Apt. Nadia Miftahul Jannah, M. Pharm. Sci dan Apt. Tri Diana Puspita Rini, M. Farm selaku Dosen Penguji.
6. Dosen dan staf pengajar Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan pembekalan ilmu dan pengetahuan.

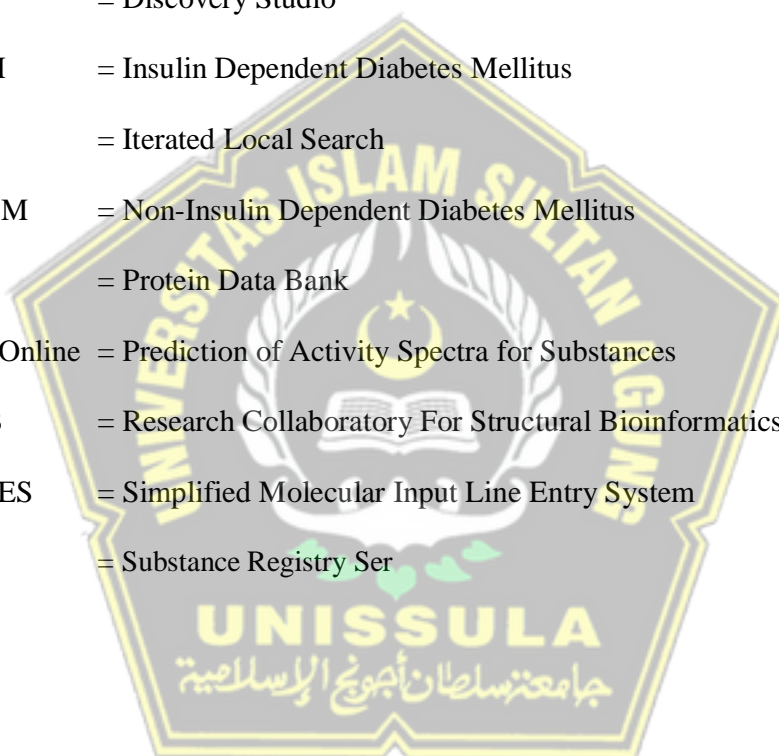
## DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN .....	I
MOTTO.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
KATA PENGANTAR .....	I
KATA PERSEMBAHAN.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
DAFTAR SINGKATAN .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
INTISARI.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
ABSTRAK .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
DAFTAR TABEL .....	V
DAFTAR GAMBAR.....	VII
DAFTAR LAMPIRAN.....	VIII
BAB I PENDAHULUAN.....	10
1.1 Latar Belakang .....	10
1.2 Rumusan Masalah.....	12
1.3 Tujuan Penelitian.....	12
1.3.1 Tujuan Umum.....	12
1.3.2 Tujuan Khusus.....	12
1.4 Manfaat Penelitian.....	13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	14
2.1 Diabetes Melitus .....	14
2.2 Asam Jawa.....	15
2.3 Flavonoid.....	17
2.4 Akarbose .....	18
2.5 $\alpha$ -glukosidase.....	19
2.5.1 Fungsi Scoring.....	20
2.5.2 Genetic Algorithm.....	20
2.5 Interaksi Protein Ligan .....	21
2.5.1 Ikatan Van der Waals.....	21
2.5.2 Interaksi Dipol-Dipol.....	21
2.5.3 Ikatan Ion.....	22
2.5.4 Ikatan Hidrogen.....	22
2.6 DataBase.....	23
2.6.1 Protein Data Bank (PDB).....	23
2.6.2 PubChem.....	24
2.6.3 SwissADME .....	26
2.7 Perangkat Lunak.....	27
2.7.1 Autodock.....	27
2.7.2 Discovery Studio <i>Visualization</i> .....	28
2.7.3 Open Babel.....	28
2.8 Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) .....	29
2.9 Root Mean Square Deviation (RMSD).....	29
2.10 Ayat-Ayat yang relevan dengan penelitian.....	30
2.11 Kerangka Teori.....	32
2.12 Kerangka Konsep .....	33

2.13 Hipotesis Penelitian.....	33
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	35
3.2 Variabel dan Definisi Operasional .....	35
3.2.1 Variabel Penelitian .....	35
3.2.2 Definisi Operasional .....	36
3.3 Populasi dan Sampel .....	37
3.3.1 Populasi.....	37
3.3.2 Sampel .....	37
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	38
3.4.1 Instrumen Penelitian.....	38
3.4.2 Bahan Penelitian.....	38
3.5 Cara Penelitian .....	39
3.5.1 Tahap pelaksanaan.....	39
3.5.2 Redocking (Penambatan Ulang).....	39
3.5.3 Docking.....	40
3.5.3.1 Preparasi Struktur Molekul Ligan (senyawa golongan flavonoid).....	40
3.5.3.2 Preparasi Protein Reseptor.....	40
3.5.3.3 Penambatan Molekul dengan Autodock4 .....	41
3.5.3.3.1 Pembentukan File GLG.....	41
3.5.3.3.2 Pembentukan File DPF.....	41
3.5.3.3.3 Pembentukan File DLG .....	42
3.5.4 Optimasi Konformasi Terpilih Hasil Docking .....	42
3.5.5 Prediksi menggunakan PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances) .....	43
3.5.6 Analisis Data Visualisasi Hasil Docking.....	43
3.6 Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
3.7 Analisa Data .....	45
3.8 Alur Penelitian .....	46
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>47</b>
4.1 Preparasi Struktur Enzim dan Ligan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1 Preparasi Enzim .....	47
4.1.2 Preparasi Ligan.....	47
4.2 Validasi Metode Molecular Docking (Redocking).....	51
4.3 Optimasi Konformasi Hasil Docking .....	55
4.4 Analisis dan Visualisasi Hasil Docking .....	57
4.5 Prediksi Aktivitas Antidiabetes pada PASS Online.....	60
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>63</b>
5.1 Kesimpulan.....	63
5.2 Saran.....	63

## DAFTAR SINGKATAN

ADT	= AutoDockTools
ADME	= absorption, distribution, metabolism and excretion
DM	= Diabetes Mellitus
DS	= Discovery Studio
IDDM	= Insulin Dependent Diabetes Mellitus
ILS	= Iterated Local Search
NIDDM	= Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
PDB	= Protein Data Bank
PASSOnline	= Prediction of Activity Spectra for Substances
RSCB	= Research Collaboratory For Structural Bioinformatics
SMILES	= Simplified Molecular Input Line Entry System
SRS	= Substance Registry Ser



**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 3. 1</b> Jadwal Penelitian .....	44
<b>Tabel 4. 1</b> Hasil redocking ligan natif dengan enzim target .....	52
<b>Tabel 4. 2</b> Perbedaan nilai RMSD ligan acarbose berdasarkan posisi menggunakan <i>PyMol</i> .....	56
<b>Tabel 4. 3</b> Senyawa uji , binding affinity , ikatan yang terjadi .....	57



**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar 2. 1</b>	Struktur dasar flavonoid.....	18
<b>Gambar 2. 2</b>	Struktur senyawa Akarbose.....	19
<b>Gambar 2. 3</b>	Kerangka Teori.....	32
<b>Gambar 2. 4</b>	Kerangka Konsep .....	33
<b>Gambar 3. 1</b>	Alur Penelitian.....	46
<b>Gambar 4. 5</b>	Protein Sebelum Dipreparasi Dan Setelah Dipreparasi .....	48
<b>Gambar 4. 6</b>	Visualisasi Hasil Docking Senyawa Uji dengan Protein Target .....	49
<b>Gambar 4. 7</b>	Visualisasi Hasil Docking Acarbose dengan Protein Target.....	50
<b>Gambar 4. 8</b>	Visualisasi Hasil Docking Acarbose dengan Protein Target.....	51
<b>Gambar 4. 4</b>	Perbandingan posisi acarbose redocking (biru) dan hasil optimasi (kuning) .....	56



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Hasil Penelitian .....	68
Lampiran 2. Lembar Revisi Sempro .....	76

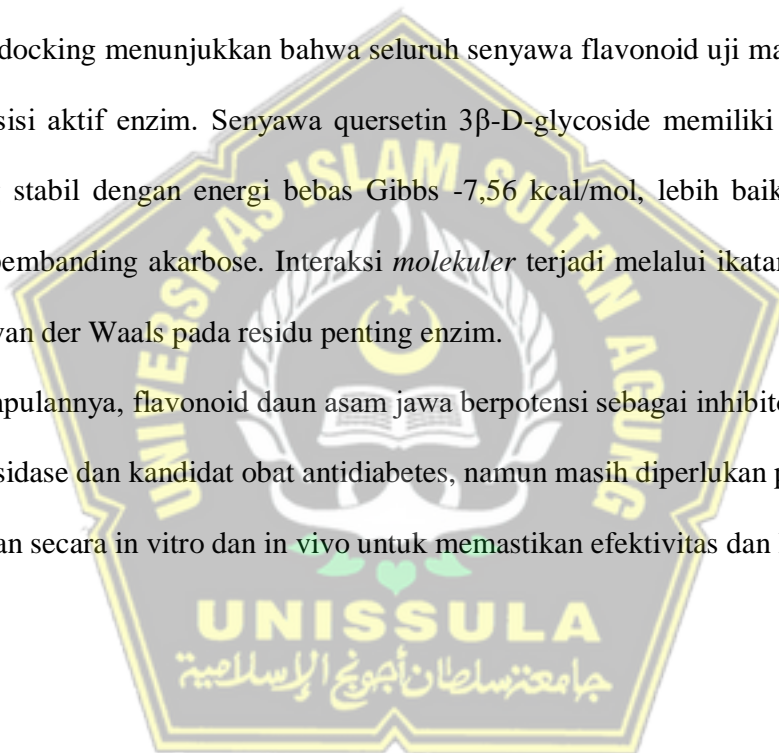


## INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) sebagai kandidat antidiabetes dengan menargetkan enzim  $\alpha$ -glukosidase menggunakan metode *molecular docking* (*in silico*). Enzim ini berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, sehingga penghambatannya dapat menurunkan kadar gula darah.

Hasil docking menunjukkan bahwa seluruh senyawa flavonoid uji mampu berikatan pada sisi aktif enzim. Senyawa quersetin 3 $\beta$ -D-glycoside memiliki afinitas ikatan paling stabil dengan energi bebas Gibbs -7,56 kcal/mol, lebih baik dibandingkan obat pembanding akarbose. Interaksi *molekuler* terjadi melalui ikatan hidrogen dan gaya van der Waals pada residu penting enzim.

Kesimpulannya, flavonoid daun asam jawa berpotensi sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dan kandidat obat antidiabetes, namun masih diperlukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes adalah kondisi metabolik jangka panjang yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) yang tinggi. Diabetes tipe 2, jenis diabetes mellitus yang paling umum, disebabkan oleh produksi insulin yang tidak memadai atau resistensi insulin (WHO, 2023). Dalam hal mengidentifikasi aktivitas yang dapat menurunkan risiko komplikasi, pengetahuan sangat penting bagi penderita diabetes mellitus tipe 2.

Salah satu flavonoid yang paling populer adalah quercetin. Quercetin merupakan anggota dari keluarga flavonoid. Banyak tumbuhan mengandung komponen ini dalam jumlah yang bervariasi, dan sering ditemukan dalam berbagai bahan alami.

Indonesia merupakan rumah bagi lebih dari 70% tanaman obat di Asia, namun potensi penuhnya masih belum terwujud sepenuhnya. Tamarindus indica, atau yang biasa disebut asam jawa, merupakan salah satu tanaman obat yang terdapat di Indonesia. Uji coba terhadap efek antidiabetes daun asam jawa terhadap enzim  $\alpha$ -glucosidase telah dilakukan, dan secara empiris telah dibuktikan bahwa asam jawa dapat menurunkan kadar gula darah. Penelitian kimia tumbuhan terhadap ekstrak etanol asam jawa menunjukkan adanya senyawa metabolit sekunder, seperti flavonoid dan saponin, yang memiliki efek antidiabetes dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glucosidase sebesar 20,8% (Nasution,

H., 2015).

Enzim penting yang terlibat dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa adalah  $\alpha$ -glukosidase. Maltase, isomaltase, glucomaltase, dan sucrase adalah empat bentuk enzim  $\alpha$ -glukosidase yang menghidrolisis oligosakarida dan disakarida di dinding usus halus (Akbar dkk., 2022). Penundaan penyerapan glukosa akan terpengaruh jika enzim ini dihambat.

Penambatan molekul (*molekuler docking*) adalah alat komputer yang digunakan untuk menyelidiki interaksi antara molekul ligan dan protein targetnya dalam uji in-silico. Selama proses docking molekuler, molekul ligan dipasang pada situs aktif atau situs ikatan protein statis. Hal ini memberikan informasi tentang orientasi dan lokasi ligan di dalam situs ikatan atau situs aktif. Selain itu, docking molekuler menghasilkan informasi dalam bentuk nilai energi afinitas ikatan ( $\Delta G_{bind}$ ), yang menunjukkan seberapa baik ligan atau obat menempel pada reseptor atau enzim. Jika hasil Root Mean Square Deviation (RMSD) kurang dari atau sama dengan 2 Å, prosedur redocking dianggap sah. Hal ini menunjukkan bahwa parameter docking sesuai untuk digunakan dengan senyawa uji (Sari, dkk., 2020).

Docking molekuler, suatu pendekatan komputasi untuk skrining biologis, dapat digunakan untuk mempelajari mekanisme interaksi antara *Tamarindus indica L* dan molekul flavonoid. Dibandingkan dengan teknik in vitro dan in vivo, docking molekuler lebih efektif, lebih cepat, dan lebih terjangkau. Teknik ini akan secara komputasi mencari nilai, peringkat, atau menyaring kumpulan struktur data (Leach dkk., 2006).

Berdasarkan hal tersebut di atas, penelitian ini akan melakukan docking

molekuler terhadap senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak daun Java, khususnya flavonoid etanol. Dalam penelitian ini, perangkat lunak Autodock 4.2 digunakan sebagai alat visualisasi untuk docking molekuler.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

- a. Apa senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) yang aktif sebagai antidiabetes tertarget reseptor  $\alpha$ -Glukosidase ?
- b. Bagaimana interaksi molekuler yang terjadi antara senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) dengan reseptor  $\alpha$ -Glukosidase secara *molecular docking* ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Meneliti potensi senyawa aktif dalam flavonoid daun asam Jawa (*Tamarindus indica L*) untuk menghambat pertumbuhan sel antidiabetes dengan menargetkan reseptor  $\alpha$ -Glukosidase melalui *molecular docking*?

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) yang aktif sebagai antidiabetes tertarget reseptor  $\alpha$ -Glukosidase.
2. Untuk mengetahui interaksi molekuler yang terjadi antara senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) dengan reseptor  $\alpha$ -Glukosidase secara *molecular docking*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian adalah :

- a. Untuk peneliti, dapat mengetahui potensi senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol dari daun asam Jawa sebagai anti diabetes, memberikan informasi tentang interaksi antar molekul yaitu senyawa aktif daun asam Jawa yang berpotensi sebagai anti diabetes secara efisien melalui praktikum kering yaitu menggunakan komputer. Sehingga penelitian ini tidak memerlukan bahan-bahan kimia untuk dijadikan sampel dan tidak membutuhkan biaya yang mahal.
- b. Untuk masyarakat, dapat menambah pengetahuan tentang pemanfaatan limbah dari asam jawa.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

Diabetes mellitus adalah kondisi metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (kadar glukosa darah yang tinggi) akibat kekurangan hormon insulin. Diabetes mellitus, yang juga dikenal sebagai diabetes, adalah penyakit kronis yang didiagnosis dengan mengukur kadar glukosa darah. Kondisi ini terjadi ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik atau memproduksi insulin dalam jumlah yang tidak cukup (resistensi insulin) (Sari et al., 2020). Kadar glukosa darah di atas rentang normal, khususnya kadar glukosa darah acak 200 mg/dl atau lebih tinggi dan kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl atau lebih tinggi, menandakan diabetes mellitus. Dari epidermis hingga jantung, diabetes mellitus dapat mempengaruhi hampir semua sistem tubuh, menyebabkan konsekuensi (Hestiana, 2017). Diabetes mellitus dibagi menjadi dua jenis: diabetes tipe 1 (IDDM) dan diabetes tipe 2 (NIDDM). IDDM disebabkan oleh kekurangan insulin atau produksi insulin yang tidak memadai oleh pankreas. Sementara itu, fungsi insulin yang tidak normal menyebabkan NIDDM (Puspitasari dan Choerunisa, 2021).

Jalur sinyal reseptor  $\alpha$ -glucosidase memiliki pengaruh besar terhadap metabolisme karbohidrat dan penyerapan glukosa di usus halus. Enzim, yang juga dikenal sebagai reseptor ini, berperan dalam pemecahan karbohidrat kompleks menjadi glukosa, gula sederhana yang kemudian diserap oleh aliran darah. Batas sikat adalah tempat di mana reseptor  $\alpha$ -glucosidase terdapat pada

permukaan sel-sel usus halus yang kecil. Agar tubuh dapat menyerap karbohidrat (seperti pati dan disakarida), karbohidrat tersebut harus terlebih dahulu diuraikan menjadi glukosa. Dalam metabolisme glukosa, jalur sinyal  $\alpha$ -glukosidase juga dapat berinteraksi dengan jalur sinyal lainnya, termasuk yang melibatkan faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) dan hormon insulin. Diabetes dapat terjadi akibat perubahan pada jalur sinyal  $\alpha$ -glukosidase, seperti peningkatan aktivitas atau penghambatan. Oleh karena itu, jalur sinyal  $\alpha$ -glukosidase merupakan target utama dalam pengembangan pengobatan diabetes dan memainkan peran penting dalam metabolisme karbohidrat serta penyerapan glukosa.

Diabetes merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia yang memicu peningkatan mortalitas kardiovaskular secara signifikan. Diabetes berkaitan dengan berbagai perubahan fisiopatologis pada sistem kardiovaskular. Di antaranya, disfungsi endotel dan gangguan hemostatik mungkin setidaknya sebagian menjadi penyebab risiko penyakit arteri koroner (PJK) yang lebih tinggi, sementara mikroangiopati, fibrosis miokard, dan metabolisme miokard yang abnormal telah dikaitkan dengan patogenesis kardiomiopati diabetik tertentu. Ketika terjadi pada pasien diabetes, gagal jantung (HF), dalam banyak kasus, merupakan konsekuensi dari PJK.

## 2.2 Asam Jawa

Tanaman asam jawa merupakan tanaman yang memiliki nama latin *Tamarindus Indica L.* Menurut (Siregar, 2020) berikut adalah klasifikasi tanaman asam Jawa (*Tamarindus Indica L.*) sebagai berikut :

Kingdom

Plantae Subkingdom

Tracheobionta

Superdivisi	Spermatophyta
Divisi	Magnoliophyta
Class	Magnoliopsida
Sub kelas	Rosidae

Ordo	Fabales
Family	Fabaceae
Genus	<i>Tamarindus L</i>
Species	<i>Tamarindus indica L</i>

*Tamarindus indica L.* adalah tanaman perennial besar dan tinggi yang dapat tumbuh hingga 25 meter, menurut Faridah (2018). *Tamarindus indica L.* memiliki batang yang kokoh, kuat, dan berdaun lebat.

Daun tanaman ini berbatang panjang, berukuran sekitar 17 cm, dan berdaun majemuk secara merata. Bunga berwarna merah kekuningan dan buah berbentuk polong berwarna coklat dari *Tamarindus indica L.* memiliki rasa asam yang khas. Di dalam buah terdapat dua hingga lima biji pipih berwarna coklat gelap, selain kulit yang menutupi daging buah. Dalam bahasa Jawa,

daun muda *Tamarindus indica L.* disebut sinom untuk membedakannya dari daun yang lebih tua karena rasanya yang asam. Menurut (Siregar, 2020), pohon asam jawa dapat mencapai ketinggian 15-25 m, bercabang, dan memiliki kayu yang keras. Daunnya majemuk, menyirip, dan berukuran 5–13 cm, dengan tepi halus, pangkal dan ujung yang bulat, serta daun-daun berbentuk lonjong. Buahnya berupa polong dengan kulit luar yang halus dan berwarna cokelat muda, tangkai panjang, pipih, dan bulat, serta ujung yang runcing. Daging buahnya memiliki rasa asam dan berwarna kuning hingga kecokelatan.

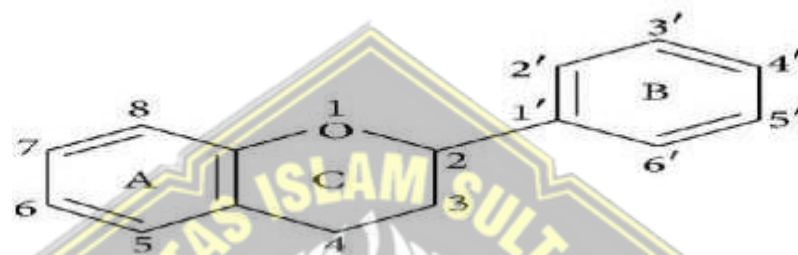
Ekstrak daun asam Jawa mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin (Megawasti dkk., 2021). Flavonoid merupakan metabolit yang memiliki beberapa keunggulan. Dalam pengobatan diabetes, flavonoid berfungsi baik sebagai antioksidan, antihiperlipidemik, dan penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Selain itu, flavonoid digunakan sebagai agen antibakteri, yaitu dengan menghambat produksi asam nukleat, proses metabolisme energi, dan kemampuan membran sel bakteri untuk berfungsi (Pendiet dkk., 2016).

### 2.3 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki potensi sebagai antimikroba. Senyawa flavonoid terdapat hampir di semua bagian tumbuhan, seperti daun, akar, kulit tepung sari, nektar, bunga, buah dan biji (Neldawati, dkk., 2013). Flavonoid umumnya terdapat pada tumbuhan sebagai glikosida (Selawa, dkk., 2013).

Nuria dkk. (2009) menyatakan bahwa flavonoid berfungsi sebagai antimikroba dengan berikatan dengan protein larut dan ekstraseluler untuk membentuk molekul kompleks yang merusak membran sel dan melepaskan zat

intraseluler. Brooks dkk. (2005) menyatakan bahwa ketika integritas membran sitoplasma terganggu, makromolekul dan ion yang semula berada di dalam sel merembes keluar, merusak dan pada akhirnya membunuh sel. Setiabudy (2011) menyatakan bahwa flavonoid tidak hanya merusak membran sel tetapi juga mencegah bakteri bereplikasi dan mentranslasikan DNA dengan menghambat aktivitas DNA gyrase.

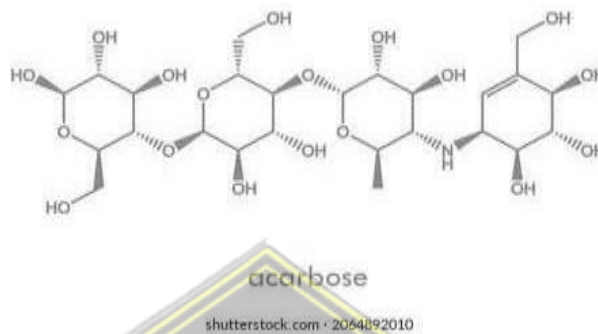


**Gambar 2. 1** Struktur dasar flavonoid (Kumar dan Pandey 2013)

#### 2.4 Akarbose

Acarbose adalah obat antidiabetes yang diminum. Acarbose termasuk dalam keluarga inhibitor  $\alpha$ -glucosidase. Dengan menghambat  $\alpha$ -glucosidase, acarbose mencegah semua oligosakarida atau polisakarida diubah menjadi monosakarida, itulah cara kerja acarbose. Diabetes mellitus tipe 2 dapat dicegah atau ditunda dengan menggunakan inhibitor  $\alpha$ -glucosidase. Salah satu sumber alami yang signifikan dari quercetin dan isoquercetin adalah dedak gandum tartary. Inhibitor  $\alpha$ -glucosidase yang kuat termasuk quercetin dan isoquercetin. Acarbose, inhibitor  $\alpha$ -glucosidase yang kuat yang telah digunakan dalam pengaturan klinis untuk menunda penyerapan glukosa, memiliki nilai IC<sub>50</sub> yang hampir lima kali lebih tinggi daripada quercetin. Pada tikus dengan diabetes yang diinduksi oleh streptozocin, quercetin secara dramatis menurunkan kadar glukosa plasma dan meningkatkan profil biokimia secara bergantung pada dosis

(Zhang et al., 2011). Rumus empiris senyawa acarbose adalah  $C_{25}H_{43}NO_{18}$ , dan ditunjukkan struktur kimianya pada Gambar 2.2.



**Gambar 2. 2** Struktur senyawa Akarbose (Gendokesumo, dkk., 2022)

## 2.5 $\alpha$ -glukosidase

Enzim  $\alpha$ -glukosidase terdapat pada permukaan sel-sel usus halus dan berperan dalam metabolisme karbohidrat serta sintesis glikoprotein dan glikolipid. Di usus halus manusia,  $\alpha$ -glukosidase memecah karbohidrat menjadi glukosa. Karena dapat menurunkan kadar gula darah, zat-zat yang dapat menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase mungkin digunakan sebagai obat antidiabetes (Sari dkk., 2020).  $\alpha$ -glukosidase memecah ikatan glikosidik pada oligosakarida. Berdasarkan jumlah, lokasi, atau susunan kelompok hidroksil pada molekul gula, beberapa glukosidase bersifat selektif dalam memecah ikatan glikosidik. Sejumlah aktivitas metabolik, termasuk pemecahan polisakarida menjadi unit monosakarida untuk penyerapan dan pemanfaatan oleh organisme, bergantung pada aktivitas glukosidase.

Akibatnya, hiperglikemia adalah kondisi di mana kadar gula darah lebih tinggi dari normal, seperti yang terjadi pada penderita diabetes. Menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase membantu mengatasi hiperglikemia karena

mengurangi jumlah monosakarida yang dapat diserap oleh usus.

## 2.5 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah teknik komputasi yang dirancang untuk mensimulasikan cara molekul ligan berinteraksi dengan protein targetnya dalam eksperimen *in vitro*. Baik dengan maupun tanpa kehadiran molekul kofaktor dan/atau H<sub>2</sub>O, molekul ligan berikatan pada situs ikatan atau situs aktif protein statis dalam proses docking molekuler. Informasi ini memberikan gambaran tentang orientasi dan lokasi ligan di dalam situs ikatan atau situs aktif. Informasi ini dapat digunakan untuk menentukan kelompok fungsional ligan mana yang krusial untuk interaksi dan tidak boleh dihilangkan, serta kelompok fungsional mana yang dapat diubah untuk memperkuat hubungan tersebut. Data ini memberikan petunjuk untuk mengubah ligan. Petunjuk ini memungkinkan modifikasi ligan secara efektif dan pengujian derivatifnya *in vitro* (Motiejunas dan Wade, 2007).

### 2.5.1 Fungsi Scoring

*Scoring Function* sering digunakan untuk memperkirakan energi ikatan berdasarkan berbagai asumsi dan penyederhanaan guna memperoleh hasil secepat mungkin. Tiga jenis docking molekuler yang bergantung pada karakteristik ligan dan enzim adalah *rigid body docking*, *flexible ligand docking*, dan *flexible docking*. Terdapat tiga jenis fungsi penilaian: *knowledgebased*, *empiricalbased* dan *force field-based* (Pratama dkk., 2017).

### 2.5.2 Genetic Algorithm

Salah satu teknik metaheuristik untuk mengatasi masalah dalam produksi

pakaian adalah *Genetic algorithm*. Kromosom dalam *Genetic algorithm* dapat diberi nilai dengan menciptakan rumus kebugaran yang tepat, yang memungkinkan algoritma genetika berfungsi seefisien mungkin untuk mengatasi masalah perencanaan produksi. Pendekatan metaheuristik yang andal untuk mengatasi berbagai masalah yang menantang adalah penggunaan *Genetic algorithm*. Jenis algoritma evolusioner yang paling umum adalah algoritma genetika. Seiring dengan kemajuan teknologi, *Genetic algorithm* juga telah berkembang dengan cepat. Selain itu, *Genetic algorithm* mampu menyelesaikan berbagai masalah kompleks di semua bidang (Jocom dkk., 2018).

## **2.5 Interaksi Protein Ligan**

### **2.5.1 Ikatan Van der Waals**

Ikatan Van der Waals adalah ikatan antarmolekul yang lemah. Molekul nonpolar menunjukkan gaya van der Waals, yang merupakan gaya antarmolekul. Hal ini disebabkan oleh perubahan pada awan elektron di sekitar inti atom, yang menyebabkan distribusi muatan yang tidak merata secara sementara (dipol sementara). Dalam kondisi yang sama, molekul akan lebih mudah terpolarisasi jika memiliki lebih banyak elektron, karena elektron-elektron tersebut akan tersebar lebih luas (Nursetiana, dkk., 2013).

### **2.5.2 Interaksi Dipol-Dipol**

Ikatan dipol-dipol menghubungkan sisi positif dan negatif dari dua molekul polar. Dibandingkan dengan ikatan ionik dan kovalen, ikatan ini lebih lemah. Ikatan ini hanya terbentuk ketika molekul-molekul berada dalam jarak yang sangat dekat. Salah satu jenis interaksi antarmolekul adalah ikatan dipol-

dipol. Telah lama diakui bahwa sejumlah fenomena makroskopis atau fenomena massa dalam kimia dapat dijelaskan oleh interaksi antarmolekul, yang sering disebut sebagai ikatan non-kovalen (Yopianto, dkk., 2016).

### 2.5.3 Ikatan Ion

Ikatan ion terbentuk ketika elektron dipindahkan, membentuk ion positif dan negatif dengan konfigurasi elektron yang mirip dengan gas mulia. Gaya elektrostatik mengikat ion positif dan negatif bersama-sama. Senyawa ionik adalah zat yang dihasilkan. Ikatan ionik adalah fenomena mikroskopis yang mempengaruhi karakteristik kimia suatu zat (Vinsiah dan Fadhillah, 2018).

### 2.5.4 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan gaya dipol-dipol terkuat yang terbentuk antara atom hidrogen dalam satu molekul dan salah satu unsur (N, O, F) dalam molekul lain. Salah satu jenis interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat pada atom-atom elektronegatif lainnya dikenal sebagai ikatan hidrogen. Proton yang membentuk atom dalam ikatan hidrogen memiliki sifat tertentu, seperti gerakan dinamis proton di dalam ikatan. Ikatan hidrogen molekuler umumnya ditampilkan sebagai interaksi dengan garis putus-putus yang sulit dilihat secara dekat. Hal ini disebabkan oleh studi mikroskopis terhadap ikatan-ikatan ini. Menurut Vinsiah dan Fadhillah (2018), ikatan hidrogen sangat penting dalam menentukan struktur, karakteristik, dan fungsi suatu molekul.

## 2.6 DataBase

### 2.6.1 Protein Data Bank (PDB)

PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) adalah koleksi global tunggal data struktural untuk makromolekul biologis. Pada tahun 1971, PDB didirikan sebagai repositori struktur kristal makromolekul biologis di Brookhaven National Laboratories (BNL). Jumlah struktur yang disimpan mulai meningkat secara tajam pada tahun 1980. Hal ini disebabkan oleh kemajuan teknologi dalam setiap aspek proses kristalografi, penambahan struktur yang ditentukan melalui teknik resonansi magnetik nuklir (NMR), dan perubahan persepsi masyarakat terhadap berbagi data. Setidaknya satu lembaga pendanaan, *National Institute of General Medical Sciences*, menerapkan standar yang ditetapkan oleh *International Union of Crystallography* (IUCr) yang mewajibkan penyimpanan data untuk semua struktur pada awal 1990-an, dan sebagian besar publikasi memerlukan kode akses PDB (Berman, dkk., 2000). PDB menganggap semua data yang diperoleh dari penyimpan sebagai data primer. Koordinat, informasi dasar yang diperlukan untuk semua struktur yang disimpan, dan informasi khusus yang diperlukan untuk teknik penentuan struktur semuanya termasuk dalam data primer. Pemeriksaan yang dilakukan oleh PDB meliputi: jarak dan sudut ikatan kovalen, validasi stereokimia, penamaan atom, kontak dekat (jarak antara semua atom dalam unit asimtris struktur kristal dan atom unik struktur NMR dihitung), penamaan ligan dan atom, perbandingan urutan, dan jarak air (Berman dkk., 2000).

### 2.6.2 PubChem

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah basis data publik yang berisi informasi tentang senyawa kimia dan aktivitas biologis. Sejak didirikan pada tahun 2004 sebagai bagian dari Inisiatif Referensi Perpustakaan Molekuler Institut Kesehatan Nasional AS (NIH), PubChem telah berkembang pesat menjadi sumber informasi kimia yang penting bagi komunitas ilmiah di berbagai bidang, termasuk penemuan obat, informatika kimia, biologi kimia, dan kimia farmasi. Salah satu repositori informasi kimia publik terbesar terdapat di PubChem. Per September 2015, basis data ini mencakup 1 juta deskripsi uji biologis yang mencakup lebih dari 10.000 urutan target protein unik, 60 juta struktur kimia unik, dan lebih dari 157 juta deskripsi zat kimia yang diserahkan oleh penyumbang. PubChem mengorganisir jumlah data yang besar ini ke dalam tiga basis data yang saling terkait: Zat, Senyawa, dan BioAssay. Basis data Zat (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/psubstance>) merangkum informasi yang dikumpulkan oleh para peneliti. Struktur kimia unik diperoleh dari basis data Zat dan terdapat dalam basis data Senyawa (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>). BioAssay (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcassay>) menyediakan deskripsi analisis biologis untuk kimia. SubstanceID (SID), CompoundID (CID), dan AssayID (AID) adalah identifikasi utama untuk basis data Substance, Compound, dan BioAssay (Kim dkk., 2016). Lebih dari 350 donor (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/sources/>) menawarkan data PubChem, termasuk organisasi pemerintah, laboratorium universitas, perusahaan farmasi, vendor kimia, penerbit, dan berbagai sumber daya biologi kimia. Para

kontributor ini memberikan informasi tentang siRNA, miRNA, karbohidrat, lipid, peptida, makromolekul yang dimodifikasi secara kimia, dan banyak zat lainnya selain molekul kecil.

PubChem juga berisi data dari otoritas regulasi utama. Misalnya, Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) menyediakan informasi kepada FDA tentang zat-zat yang diminati, seperti klasifikasi farmakologis dan Pengidentifikasi Bahan Unik (UNII). Demikian pula, Badan Perlindungan Lingkungan AS (EPA) menerima informasi zat kimia tentang zat-zat yang diminati dari Layanan Registri Zat (SRS) (<http://www.epa.gov/srs/>). Berkat donasi data dari sejumlah perusahaan, termasuk IBM (<http://www.almaden.ibm.com/>) dan SureChEMBL (sebelumnya dikenal sebagai SureChem) (<https://www.surechembl.org/>), tautan ke informasi paten disediakan. Akibatnya, PubChem menyediakan tautan antara sekitar 6 juta dokumen paten dan lebih dari 16 juta struktur kimia yang berbeda. Selain itu, PubChem menyediakan tautan ke lebih dari 329 juta paten zat kimia yang mencakup dokumen paten yang diterbitkan oleh AS, Eropa, dan Organisasi Kekayaan Intelektual Dunia sejak tahun 1800 (Kim dkk., 2016).

### **2.7.1 Prediction of Activity Spectra for Substances (PASSOnline)**

PASSOnline (<http://www.way2drug.com/passonline>) adalah perangkat lunak berbasis web yang digunakan untuk memprediksi spektrum aktivitas biologis suatu zat berdasarkan strukturnya. Prediksi spektrum aktivitas untuk zat (PASS) dikembangkan oleh V. N. Orechovich dari Institut Kimia Biomedis, yang berada di bawah Yayasan Riset Dasar Rusia. PASSOnline beroperasi berdasarkan prinsip bahwa aktivitas biologis suatu senyawa sesuai dengan

strukturnya. Alat prediksi PASS dikembangkan menggunakan 20.000 titik data primer dari basis data MDL *Drug Data Report* (MDDR), yang diproduksi oleh Accelrys dan Prous Science. Lebih dari 180.000 senyawa yang relevan secara biologis dan terus diperbarui menjadi dasar data tersebut (Parasuraman, 2011).

Alat daring PASS memprediksi 3678 efek farmakologis, mekanisme, dan toksisitas spesifik molekul, termasuk mutagenisitas, karsinogenisitas, teratogenisitas, dan embriotoksitas. Pada titik batas tipikal  $P_a > P_i$ , spektrum aktivitas yang diantisipasi mencakup 11 dari 121 istilah metabolisme, 176 dari 2755 proses molekuler, 7 dari 50 efek toksik, dan 65 dari 374 efek farmakologis. Aktivitas kimia yang diantisipasi pada berbagai tingkat ambang batas dapat ditampilkan secara bebas melalui alat daring tersebut. Lebih dari 26.000 molekul biologis, termasuk obat-obatan, senyawa utama, prospek obat, dan zat berbahaya, membentuk set pelatihan PASS, yang dikumpulkan dari berbagai sumber, termasuk makalah, paten, basis data kimia, dan literatur "abu-abu" (Parasuraman, 2011).

### 2.6.3 SwissADME

SwissADME adalah alat daring gratis untuk menilai farmakokinetik, kemiripan obat, dan keramahan kimia obat dari senyawa kecil. Bahkan individu yang bukan profesional dalam desain obat berbantuan komputer (CADD) dapat dengan mudah menggunakan dan menganalisis hasil aplikasi daring SwissADME, yang tersedia secara gratis di <http://www.swissadme.ch>. Berbagai metode input, perhitungan untuk banyak molekul, dan kemampuan untuk menampilkan, menyimpan, dan berbagi hasil per molekul individu atau melalui grafik global yang ramah pengguna dan interaktif adalah beberapa keunggulan

SwissADME dibandingkan alat berbasis web gratis canggih lainnya untuk farmakokinetik dan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) (misalnya, pk-CSM14 dan admetSAR15). Keunggulan lainnya adalah SwissADME menawarkan akses unik ke metode canggih (misalnya, iLOGP16 atau BOILED-Egg17). Terakhir, ruang kerja SwissDrugDesign menggabungkan SwissADME. Kelompok Pemodelan Molekuler dari SIB (Institut Bioinformatika Swiss) mengembangkan sejumlah alat CADD, seperti penyaringan virtual berbasis ligan (SwissSimilarity18), prediksi biotarget (SwissTargetPrediction19), penambatan molekuler (SwissDock20), desain bioisosterik (SwissBioisostere21), atau mekanika molekuler (SwissParam22), yang dapat diakses dengan sekali klik (Daina dkk., 2017).

## **2.7 Perangkat Lunak**

### **2.7.1 Autodock**

Autodock adalah aplikasi docking dengan algoritma penilaian energi berbasis grid yang cepat dan mekanisme docking yang dapat disesuaikan. Algoritma Iterated Local Search (ILS) digunakan dalam pendekatan komputasi ini. Untuk mendapatkan temuan yang lebih akurat daripada pendekatan sebelumnya, perhitungan skor menggabungkan metodologi empiris dan berbasis pengetahuan dengan memasukkan estimasi interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan penalti torsi. Ide dasar program Autodock adalah untuk menilai secara kuantitatif kekuatan kompleks ligan-protein yang terbentuk dengan memeriksa nilai konstanta inhibisi, serta energi bebas dan torsi bebas dari konformasi ikatan yang terbentuk antara enzim dan ligan berdasarkan energi medan gaya dalam algoritma. Semakin stabil konformasi yang dihasilkan antara

ligan dan enzim, semakin rendah nilai skor docking (Noviardi dan Fachrurrazie, 2015).

### 2.7.2 Discovery Studio *Visualization*

BIOVIA Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com>) adalah program pemodelan molekuler gratis dengan beberapa fitur untuk melihat, berbagi, dan menganalisis data protein dan molekul kecil. Tanpa membuang waktu atau data ilmiah, para ilmuwan dapat dengan mudah dan efektif berbagi hasil dengan rekan-rekan mereka. Aplikasi ini digunakan untuk menampilkan temuan docking dari AutoDockTools, menghilangkan molekul air, dan menghilangkan ikatan protein dari ligan yang terikat (Ahkam et al., 2020).

### 2.7.3 Open Babel

Open Babel adalah perangkat bantu kimia yang mendukung beberapa bahasa untuk data kimia. Siapa pun dapat mencari, mengkonversi, menganalisis, atau menyimpan data dari pemodelan molekuler, kimia, material padat, biokimia, atau topik terkait menggunakan Open Babel, sebuah inisiatif kolaboratif yang terbuka. Lebih dari 110 format dapat dikonversi satu sama lain dengan Open Babel versi 2.3. Open Babel mengatasi proliferasi berbagai format file kimia yang berbeda. Selain itu, Open Babel menawarkan sejumlah alat bantu yang bermanfaat, termasuk penyaringan, konversi batch, pencarian substruktur dan kesamaan, pencarian konformer, dan pembuatan sketsa 2D. Perangkat ini dapat digunakan oleh pengembang sebagai pustaka pemrograman untuk menangani data kimia di berbagai bidang termasuk kimia komputasional, ilmu material, desain obat, dan kimia organik. Perangkat lunak ini dapat diakses

secara gratis di (<http://openbabel.org>) di bawah lisensi sumber terbuka. Lebih dari 40 proyek perangkat lunak menggunakan Open Babel, yang dapat diakses publik melalui situs web Open Babel dan telah diunduh lebih dari 160.000 kali serta dikutip sebanyak 400 kali. Dukungan format file, pengenalan sidik jari dan pencarian cepat, persepsi ikatan dan jenis atom, representasi molekul kanonik, pembuatan koordinat 2D dan 3D, stereokimia, dan medan gaya termasuk di antara kemampuan Open Babel (O'Boyle et al., 2011).

## 2.8 Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES)

*Simplified Molecular Input Line Entry System*, atau disingkat SMILES, adalah notasi kimia yang digunakan untuk pemrosesan informasi dalam kimia kontemporer yang menggunakan karakter American Standard Code for Information Interchange (ASCII) untuk merepresentasikan struktur kimia (Fitriani et al., 2019).

## 2.9 Root Mean Square Deviation (RMSD)

Menurut Puratchikody dkk. (2016), RMSD adalah metrik kesamaan yang membandingkan jarak dan perubahan konformasi ligan optimal yang muncul dari simulasi dengan jarak dan konformasi ligan asli sebelum simulasi. Nilai RMSD kurang dari 2 Å dalam kaitannya dengan struktur yang ditetapkan secara empiris adalah persyaratan komunitas yang umumnya diakui untuk konformasi ligan. Algoritma docking modern seringkali dapat cukup menelusuri ruang konformasi untuk menciptakan geometri ligan ketika menggabungkan kembali molekul ke dalam konformasi enzim alaminya (Spitzmüller dkk., 2011).

## 2.10 Ayat-Ayat yang relevan dengan penelitian

Penciptaan berbagai jenis tumbuhan dengan segudang manfaat merupakan bukti keagungan dan kekuatan Allah SWT, namun masih banyak tumbuhan yang manfaatnya belum diketahui. Sebagaimana firman Allah Swt. dalam Q.S. asy-Syu'ara (26) ayat 7.

أَوَلَمْ نَكْمَلْ يَرُوءًا إِلَى الْآلِ زُرُوعًا وَنَضْرِبَ كَمْ أَنْ بَنَّا أَعْنَاقًا وَفِي هَا مِ نْ كُنَّا لِرُؤُجِ كَرِيمٍ

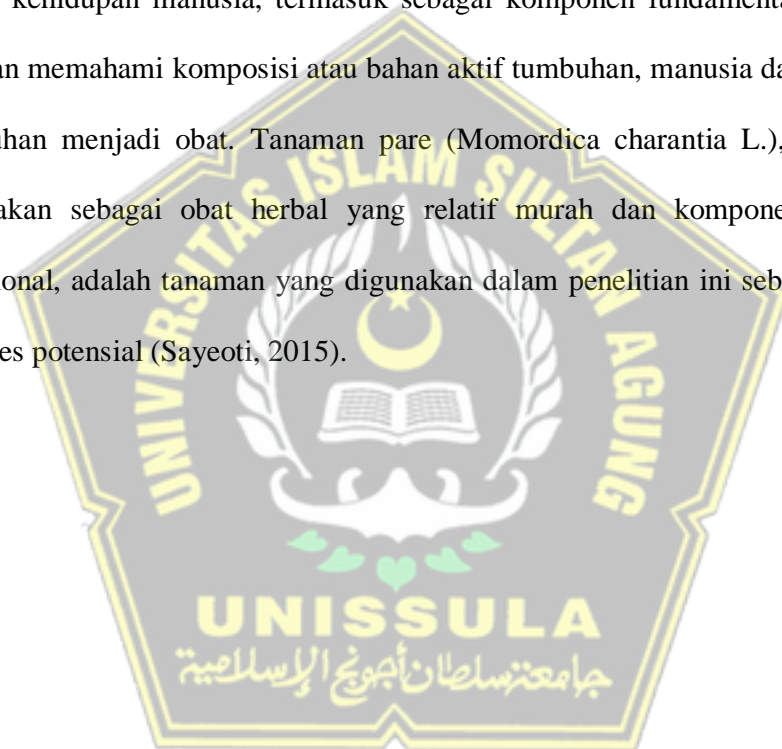


a wa lam yarau ilal-ardli kam ambatnâ fihâ ming kulli zaujing karîm

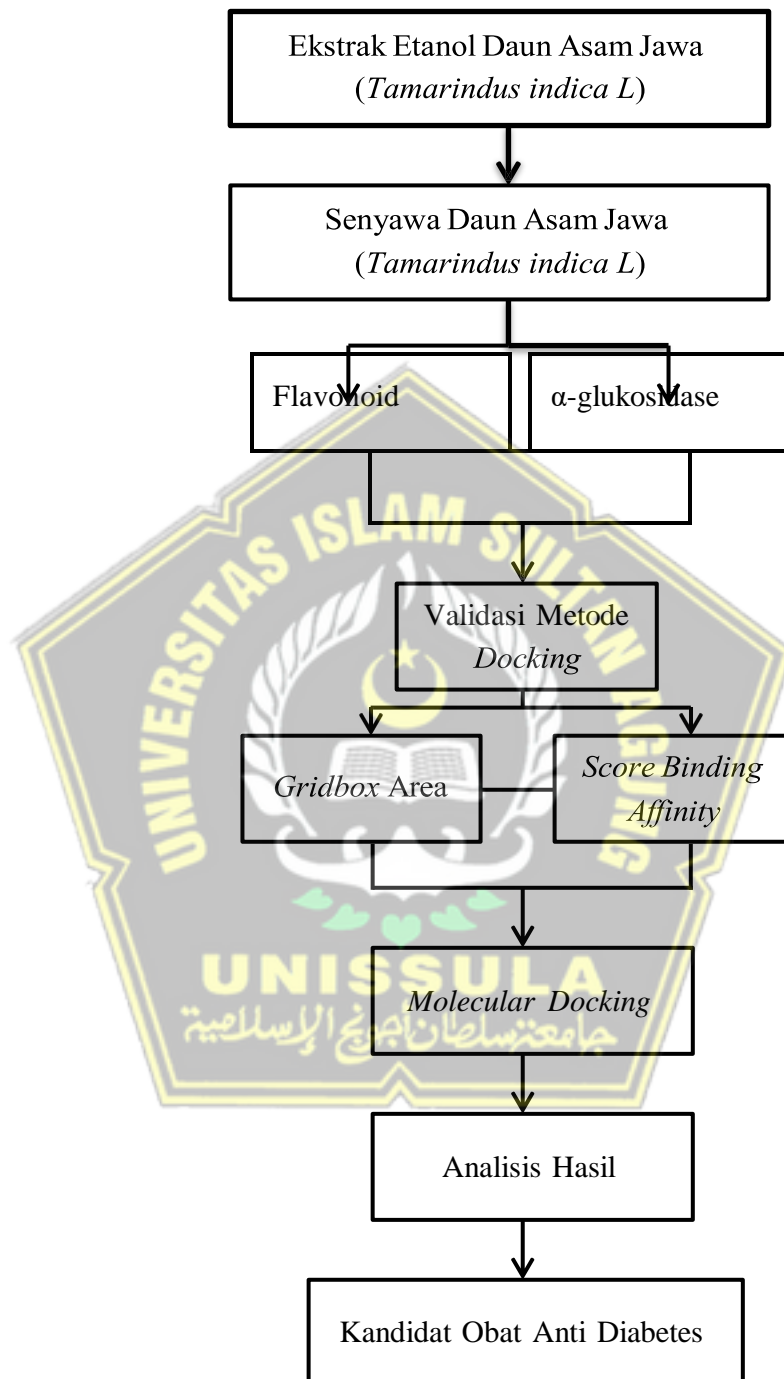
Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik ?” (Q.S. asy-Syu'ara :7).

Menurut Tafsir 'Ilmi, ayat dalam Surah al-Shu'ara ini membahas bagaimana Allah menciptakan berbagai macam tumbuhan berharga di alam semesta. Ini adalah manifestasi kekuasaan Allah, yang dikenal sebagai ayat-ayat dalam Al-Qur'an. Menurut Kementerian Agama (2011), ini menunjukkan kualitas menguntungkan dari tumbuhan-tumbuhan yang diciptakan oleh Tuhan, termasuk senyawa kimianya, bahan baku industri, unsur terapeutik, dan bahan-bahan lainnya. Dalam Tafsir al-misbah menyatakan Kata (إِلَى) ila, yang berarti mengundang manusia untuk mengarahkan pandangan hingga batas kemampuannya memandang sampai mencakup seantero bumi, dengan aneka tanah dan tumbuhannya dan aneka

keajaiban yang terhampar pada tumbuh-tumbuhannya. Kata (زَوْجٌ وَجَوْجٌ) zauj berarti بِمِثْلِهِ (pasangan). Pasangan yang dimaksud ayat ini adalah pasangan tumbuh-tumbuhan. Segala sesuatu yang bermanfaat bagi setiap item yang dijelaskannya disebut sebagai kariim. Tumbuhan yang subur dan bermanfaat dianggap baik (Shihab, 2002). Berdasarkan dua pandangan ini, kita dapat menyimpulkan bahwa segala sesuatu yang bermanfaat dan diinginkan, seperti tumbuhan, dapat digunakan dalam kehidupan manusia, termasuk sebagai komponen fundamental pengobatan. Dengan memahami komposisi atau bahan aktif tumbuhan, manusia dapat mengubah tumbuhan menjadi obat. Tanaman pare (*Momordica charantia* L.), yang banyak digunakan sebagai obat herbal yang relatif murah dan komponen pengobatan tradisional, adalah tanaman yang digunakan dalam penelitian ini sebagai obat anti-diabetes potensial (Sayeoti, 2015).

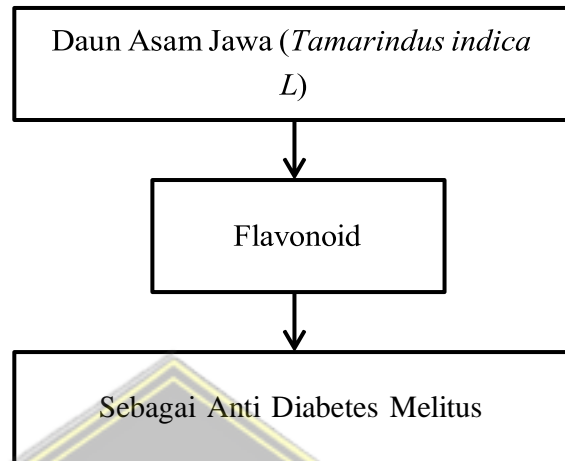


## 2.11 Kerangka Teori



**Gambar 2. 3** Kerangka Teori

## 2.12 Kerangka Konsep



**Gambar 2. 4** Kerangka Konsep

## 2.13 Hipotesis Penelitian

- a. Jenis flavonoid dalam kandungan daun asam jawa yaitu kuersetin.
- b. Interaksi molekuler antara flavonoid ekstrak etanol daun asam jawa dan reseptor  $\alpha$ -glukosidase melalui *docking* molekuler melibatkan pembentukan ikatan nonkovalen, seperti ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals, pada sisi aktif enzim. Struktur flavonoid dengan gugus hidroksil fenolik pada cincin B cenderung memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap  $\alpha$ -glukosidase, menunjukkan peran penting dalam mekanisme penghambatan enzim ini untuk menurunkan kadar gula darah.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metodologi eksperimental *in silico*. Reseptor enzim glukosidase di-docking ke molekul etanol dalam daun asam jawa (*Tamarindus indica L.*) menggunakan aplikasi *PyRx*, *Pymol*, *Biovia Discovery Studio Visualizer*, *Lipinski Rule of Five.Ink*, *AutoDockTools*

*SwissADME* (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) digunakan untuk menguji kesamaan obat. Tujuannya adalah untuk memastikan bahwa senyawa kimia tersebut sesuai dengan lima hukum Lipinski tentang karakteristik farmakokinetik. *SwissTargetPrediction* dan *PASS Online* digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetik. Tujuannya adalah untuk membandingkan hasil *docking* molekuler..

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel Penelitian**

Variabel penelitian adalah segala sesuatu yang ditentukan oleh peneliti untuk diselidiki guna mengumpulkan informasi dan mengembangkan kesimpulan. Variabel independen, dependen, dan kontrol semuanya digunakan dalam penelitian ini.

- a. Variabel Bebas (*Independent*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa flavonoid.

b. Variabel Terikat (*Dependent*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil *docking* atau *docking score*.

c. Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah *Autodock (Docking Moleculer)*.

### 3.2.2 Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian adalah suatu nilai atau hal yang mengalami modifikasi tertentu sebagaimana ditentukan oleh peneliti untuk menghasilkan hasil. Definisi variabel penelitian harus ditentukan secara tepat untuk mencegah kesalahpahaman selama pengumpulan data. Definisi operasional berikut diterapkan dalam penelitian ini:

- a. *In Silico* adalah proses memprediksi bagaimana molekul farmakologis akan berinteraksi dengan protein target dalam penelitian, termasuk enzim dan reseptor.
- b. *Molecular docking* adalah alat yang berharga untuk mengidentifikasi interaksi protein-ligan dan berfungsi sebagai dasar untuk pengembangan obat simulasi.
- c. Flavonoid seperti *quersetin*, tanin, saponin, dan alkaloid adalah senyawa aktif yang ditemukan pada daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) berupa polifenol dengan rumus kimia  $C_{15}H_{10}O_7$ .
- d. Reseptor adalah molekul protein yang merespons sinyal kimia dari luar sel dan memengaruhi tindakannya.

- e. Ligan adalah molekul sederhana yang berfungsi sebagai donor pasangan elektron dalam senyawa kompleks. Ligan adalah molekul yang menciptakan kompleks koordinasi dengan memberikan dua elektron pada atom atau ion logam pusat.
- f. Ikatan ion adalah terbentuk ketika elektron ditransfer, menciptakan ion positif dan negatif yang memiliki konfigurasi elektron yang sama dengan gas mulia.
- g. Ikatan ion-dipol adalah gaya tarik-menarik yang terjadi antar molekul senyawa kovalen polar.
- h. Ikatan dipol-dipol adalah ikatan yang terjadi Sisi positif dari satu molekul polar dan sisi negatif dari molekul polar lainnya membentuk ikatan.
- i. Ikatan kovalen adalah ikatan yang terbentuk ketika dua atom berbagi pasangan elektron.
- j. Score *docking* adalah nilai yang menunjukkan Afinitas energi pengikatan antara protein dan ligan.

### 3.3 Populasi dan Sampel

#### 3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah daun asam jawa (*Tamarindus indica L*).

#### 3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*).

### 3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan untuk mengukur variabel penelitian yang diamati disebut instrumen penelitian. Perangkat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop Acer yang menjalankan Windows 10 dengan CPU Intel Celeron N4100 yang berjalan pada kecepatan 1,10 GHz, dan memori RAM 4 GB untuk melakukan proses penambahan molekul. Program *software* yang digunakan berupa *PyRx (x64)(v0.8)*, *Windows 10 (Microsoft Word)*, *PubChem (National Center for Biotechnology Information)* dan *PDB (Protein Data Bank)* oleh *National Science Foundation (DBI-1832184) US Department of Energy (DESC0019749)*, *National Cancer Institute*, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, dan *National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes* (<https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>) digunakan untuk memasukkan molekul protein dan validasi penambatan protein, *AutoDockTools.Ink (v21.1.0) (National Institute of Health)* digunakan untuk preparasi ligan dan protein sebelum ditambatkan. Model struktur tiga dimensi protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim  *$\alpha$ -glukosidase* dengan kode *Protein Data Bank (PDB)*.

#### 3.4.2 Bahan Penelitian

- a. Senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L.*).
- b. Reseptor dari enzim  *$\alpha$ -glukosidase*.

## 3.5 Cara Penelitian

### 3.5.1 Tahap pelaksanaan

Pengambilan data dilakukan dengan mengunduh *Protein Data Bank*, pemilihan protein pada situs *PDB* didasarkan pada protein yang diujikan. Enzim  $\alpha$ -glukosidase dalam format *PDB* diunduh dari *database Research Collaboratory For Structural Bioinformatics (RSCB)* yang akses melalui situs <http://www.rscb.org/.protein> yang dipilih untuk enzim  $\alpha$ -glukosidase.

### 3.5.2 Redocking (Penambatan Ulang)

*Redocking* dilakukan dengan melakukan re-docking acarbose pada situs pengikatannya, dan senyawa flavonoid dalam penelitian ini dibandingkan dengan data redocking. Menggunakan AutodockTools (ADT), langkah pertama adalah membangun acarbose dengan menambahkan muatan, atom hidrogen, dan penyesuaian torsi. Produk akhir disimpan sebagai file *pdbqt*. Makromolekul target, enzim  $\alpha$ -glukosidase, kemudian diproduksi menggunakan perangkat lunak Chimera 1.11.2, yang mencakup pemisahan dari ligan dan residu lainnya. ADT kemudian digunakan untuk membangun makromolekul target, yang mencakup penambahan atom hidrogen, penambahan muatan, dan perubahan *gridbox*. Pusat ligan dipilih untuk *gridbox* pada acarbose untuk memastikan lokasi awal acarbose.  $\alpha$ -glukosidase disimpan sebagai file *pdbqt* setelah *gridbox* dibuat. Proses docking kemudian diselesaikan menggunakan ADT, yang melibatkan penggunaan Autogrid untuk membuat peta grid dan docking hingga file Docking Log File (DLG) diperoleh. File ini berisi data hasil docking, seperti nilai  $\Delta G_{bind}$  dari semua konformasi yang terbentuk yang dapat divisualisasikan

untuk menentukan bagaimana acarbose berikatan dengan  $\alpha$ -glukosidase. Data konformasi yang memiliki nilai  $\Delta G_{bind}$  terendah dengan nilai RMSD  $<2\text{\AA}$  dibandingkan dengan konformasi molekul referensi yaitu, kompleks  $\Delta G_{bind}$  dengan acarbose digunakan untuk menentukan hasil akhir dari redocking ini..

### 3.5.3 Docking

#### 3.5.3.1 Preparasi Struktur Molekul Ligan (senyawa golongan flavonoid)

Struktur tiga dimensi ligan yang digunakan adalah senyawa flavonoid dari *Tamarindus indica* L, terutama tanin, saponin, antioksidan, antihiperlipidemia, dan inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase yang diambil dari Pubchem menggunakan URL <https://Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format .sdf. Open Babel digunakan untuk mengkonversi format ligan ke .pdb. ADT digunakan untuk membangun struktur ligan dengan menambahkan muatan, atom hidrogen, dan pengaturan torsi. Dalam kompleks reseptor-ligan yang dikenal sebagai kompleks akarbosa, wilayah ligan dengan ruang gerak bebas adalah tempat pengaturan torsi bebas dipilih. Untuk prosedur penambatan molekuler, hasil persiapan disimpan dalam format pdbqt.

#### 3.5.3.2 Preparasi Protein Reseptor

Mengunduh makromolekul protein PBP3 dari Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>). Data makromolekul dengan resolusi  $1,70\text{\AA}$  dan kode PDB 3W37 diunduh dalam format .pdb. Program Discovery Studio 2021 digunakan untuk membuat molekul PBP3. Prosedur dalam pembuatan molekul ini adalah menambahkan atom hidrogen (biasanya file dalam format .pdb tidak menyertakan seluruh atom hidrogen), memisahkan ligan alami (Acarbose) yang

ditemukan dalam PBP3, dan menghilangkan gugus H<sub>2</sub>O (jika ada). Setelah persiapan, ligan alami dan molekul PBP3 yang terisolasi disimpan dalam satu folder dalam format mol2 dan pdb. AutodockTools kemudian digunakan untuk mempersiapkannya (ADT). Menentukan spesifikasi kotak grid, menambahkan atom hidrogen, dan menerapkan muatan adalah bagian dari persiapan. Format pdbqt digunakan untuk menyimpan temuan. Grid docking akan digunakan untuk mengidentifikasi molekul PBP3 yang dihasilkan guna membatasi wilayah tempat ligan dapat menempel pada situs aktif PBP3. File gpf yang menentukan posisi, ukuran, dan jenis atom PBP3 diambil untuk menghitung grid docking. Autogrid ADT membuat peta grid untuk Autodock dengan menggunakan pengaturan dari file gpf. Pengaturan parameter kotak grid disesuaikan dengan tempat/situs aktif ikatan ligan sebelumnya.

### **3.5.3.3 Penambatan Molekul dengan Autodock4**

#### **3.5.3.3.1 Pembentukan File GLG**

Ligand dan protein yang disimpan dalam format .pdbqt ditransfer ke dalam satu folder. Selain itu, file ADT Autogrid4.exe dan file gpf juga disalin. Selanjutnya, gunakan perintah berikut untuk menjalankan Autogrid4 dari command prompt (cmd):

```
Autogrid4 -p grid.gpf -l grid.glg &
```

Pada running ini terbentuk file .glg (file log grid) yang berisi ringkasan dari running Autogrid4.

#### **3.5.3.3.2 Pembentukan File DPF**

File ini dimaksudkan untuk mempermudah proses *docking* karena menyediakan parameter docking molekuler. PBP3 dipilih sebagai

makromolekul target, dan ligan yang digunakan adalah senyawa flavonoid. Algoritma genetika digunakan sebagai algoritma docking untuk membangun berkas dpf. Berkas dpf adalah output yang dihasilkan.

### 3.5.3.3 Pembentukan File DLG

File dpf, ligand.pdbqt, PBP3.pdbqt, dan Autodock4.exe semuanya digabungkan ke dalam satu folder untuk membuat file dlg. Setelah file glg dibuat, docking antara PBP3 dan senyawa flavonoid dapat dilakukan. Untuk menjalankannya, ketik perintah berikut ke dalam command prompt (cmd):

```
Autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg &
```

Sebuah file dlg yang berisi data energi dari setiap konformasi yang dihasilkan, nilai RMSD untuk konformasi yang terbentuk, nilai  $\Delta G_{bind}$ , dan peringkat konformasi yang terbentuk dihasilkan dengan menjalankan Autodock4.

### 3.5.4 Optimasi Konformasi Terpilih Hasil Docking

YASARA (<http://www.YASARA.org/index.html>) digunakan untuk mengoptimalkan kompleks docking reseptor dan ligan berdasarkan dua konformasi energi terendah dari hasil docking cluster 1 dan 2, yang dipilih berdasarkan nilai energi pengikatan terendah dalam senyawa kelompok flavonoid, menghasilkan file scene YASARA dan energinya. Cara menggunakan force field YASARA untuk menghitung energi sistem: MM

- a. Hitung single point YASARA : Analyze, energy, potential, object, pilih objeknya. Objeknya yaitu data 3W37 dari PDB asli, sebelum minimasi. Kemudian, klik Ok. Lalu, dipilih semua komponen energi dan klik Ok. Sehingga

- diperoleh hasil.
- b. Minimization : Option, choose experiment, minimization. Minimisasi energi berakhir.
  - c. Hitung energy single point struktur setelah minimasi : analyze, energy, Potential, object, pilih objeknya. Diperoleh hasil energi setelah optimasi.

### **3.5.5 Prediksi menggunakan PASSOnline (Prediction of Activity Spectra for Substances)**

Perangkat lunak PASSOnline digunakan untuk memperkirakan aksi antiulkus, yang melibatkan pencarian SMILES untuk senyawa asam fenolik kurma di situs web PubChem. Selanjutnya, jalankan program PASS Online, masukkan SMILES senyawa ligan, dan klik Dapatkan prediksi untuk membuat prediksi aktivitas.

### **3.5.6 Analisis Data Visualisasi Hasil *Docking***

Output dalam format file *dlg* menampilkan hasil perhitungan docking. Dengan memilih konformasi ligan dengan interaksi yang sebanding dengan ligan referensi, seperti ikatan hidrogen, gaya Van der Waals, dan gaya ionik, konformasi ligan dapat disimpulkan dari temuan docking. Kesesuaian spasial dan lokasi ligan yang di-docking di dalam makromolekul protein selanjutnya dipastikan dengan memeriksa bentuk tiga dimensinya. Pemeriksaan nilai energi terendah adalah langkah terakhir. Karena diharapkan ligan docking akan berinteraksi dengan makromolekul protein dengan cara yang sama seperti ligan referensi, analisis nilai energi terendah dilakukan pada tahap terakhir karena nilai energi pengikatan menjadi tidak berarti jika ligan docking tidak memiliki

aktivitas biologis yang sama dengan ligan referensi. Perangkat lunak AutodockTools (ADT) dan Discovery Studio (DS) digunakan untuk melihat lokasi dan orientasi ligan pada makromolekul PBP3 serta residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan untuk mengamati bagaimana ligan dan situs docking-nya cocok dalam bentuk dan volume.

### 3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 1 bulan , pada bulan Desember 2025 menggunakan perangkat keras berupa laptop dan perangkat lunak di Kota Yogyakarta.

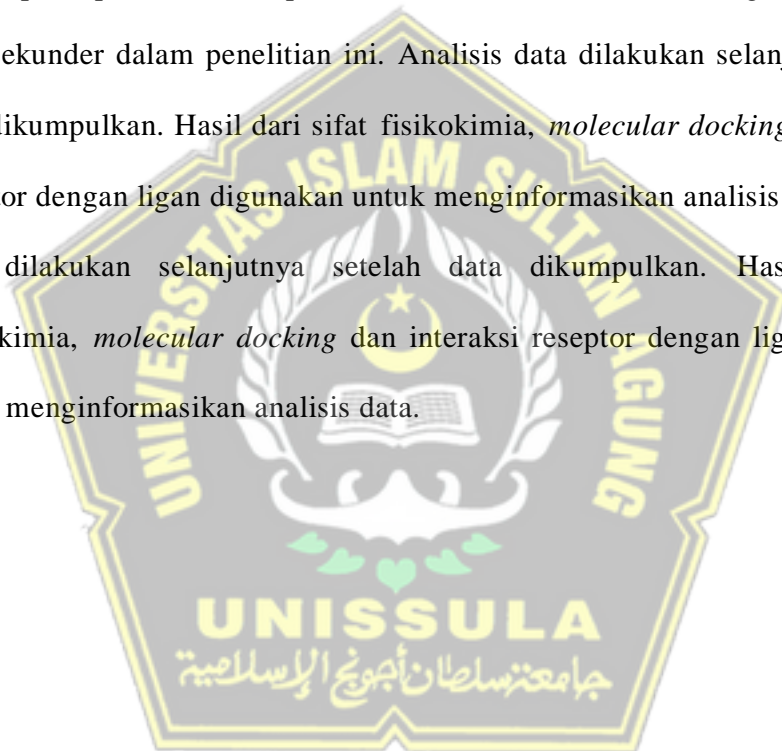
**Tabel 3. 1** Jadwal Penelitian

No	Uraian Kegiatan	Waktu						
		September 2025	Oktober 2025	November 2025	Desember 2025	Januari 2025	Februari 2025	Maret 2026
1.	Penyusunan proposal skripsi							
2.	Penelitian <i>Molecular Docking</i>							
3.	Analisis <i>Molecular Docking</i>							
4.	Penyelesaian proposal akhir							

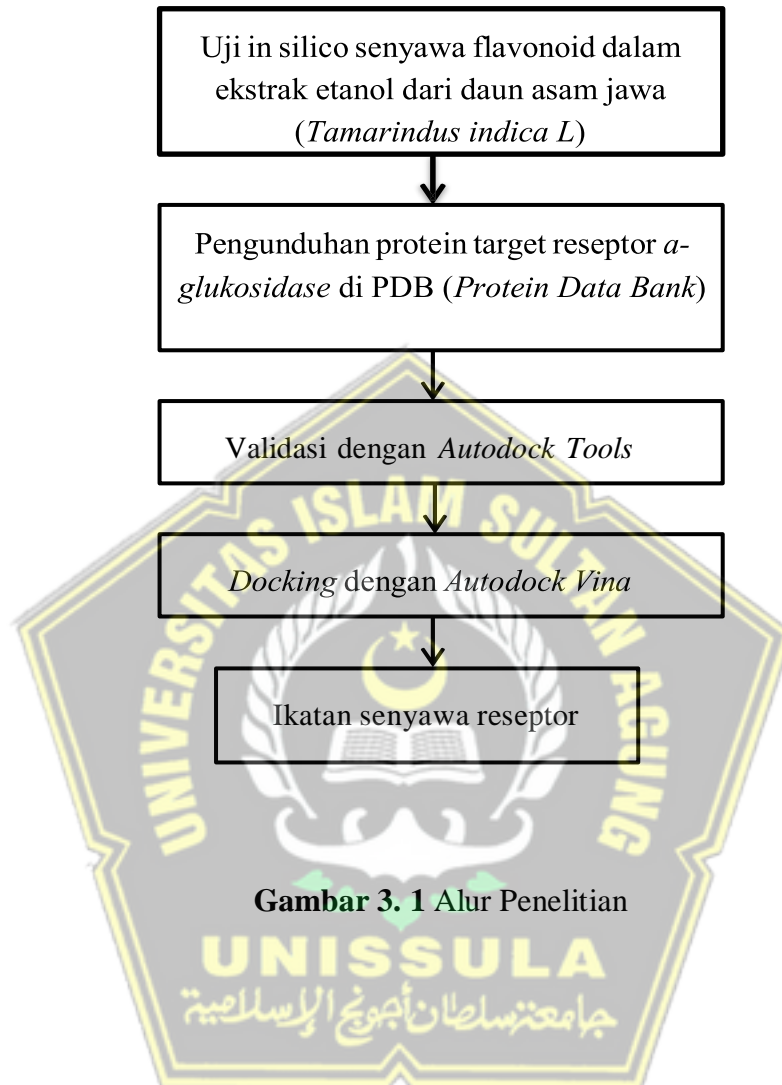
5.	Pengajuan naskah skripsi								
----	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

### 3.7 Analisa Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data sekunder, yang merujuk pada sumber data penelitian yang tidak secara langsung menyediakan data kepada peneliti. Data protein dari *Protein Data Bank* digunakan sebagai data sekunder dalam penelitian ini. Analisis data dilakukan selanjutnya setelah data dikumpulkan. Hasil dari sifat fisikokimia, *molecular docking* dan interaksi reseptor dengan ligan digunakan untuk menginformasikan analisis data. Analisis data dilakukan selanjutnya setelah data dikumpulkan. Hasil dari sifat fisikokimia, *molecular docking* dan interaksi reseptor dengan ligan digunakan untuk menginformasikan analisis data.



### 3.8 Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini berlangsung dari November hingga Desember 2025, menggunakan perangkat keras berupa laptop. Dalam penelitian ini, dilakukan *perdocking* terhadap dua senyawa uji yang terdapat dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica L*) serta dua senyawa kontrol, yaitu  $\alpha$ -glucosidase, pada protein dengan kode 3W37. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menunjukkan adanya interaksi yang kuat antara ligan uji dengan reseptor sebagai target spesifik, yang dapat dilihat dari nilai *binding affinity* dan ikatannya.

##### 4.1.1 Preparasi dan Optimasi Struktur Ligan dan Protein

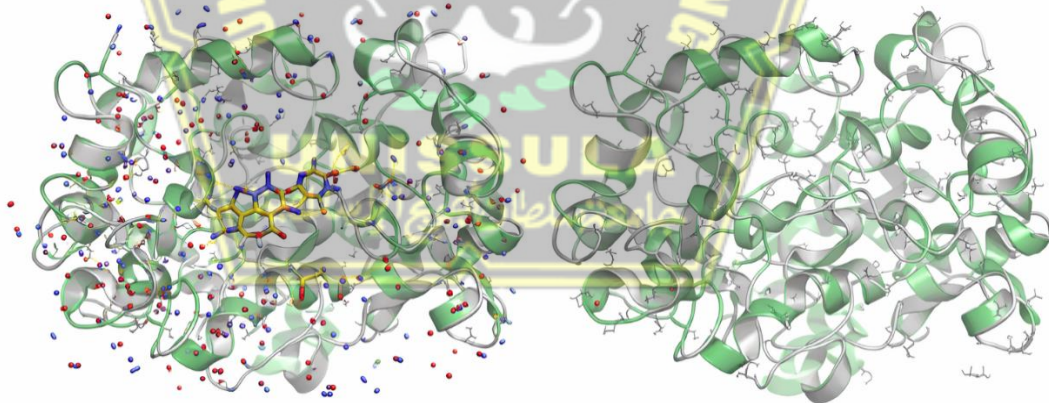
Persiapan ligan uji dilakukan dengan mengoptimalkan energi menggunakan aplikasi *PyRx*. Proses ini menghasilkan ligan uji dengan bentuk molekul yang paling stabil dan energi potensial paling rendah. Sementara itu, preparasi ligan asli dan protein ditujukan untuk memperoleh struktur ligan dan protein yang stabil dan optimal agar dapat memenuhi kriteria validasi metode. Dalam tahap preparasi, protein 3W37 dipisahkan dari ligannya.

##### 4.1.2 Preparasi Ligan

Preparasi ligan bertujuan untuk memperoleh struktur senyawa uji dan ligan pembanding yang siap digunakan dalam proses *molecular docking* dengan enzim  $\alpha$ -glucosidase. Penyiapan ligan dilakukan agar setiap senyawa berada pada kondisi struktur tiga dimensi yang stabil, fleksibel, dan sesuai dengan kebutuhan

perhitungan energi ikatan. Penghilangan molekul yang tidak diperlukan serta penambahan atom hidrogen dan muatan bertujuan untuk merepresentasikan kondisi ligan yang mendekati keadaan fisiologis, sehingga interaksi ligan–enzim dapat dimodelkan secara lebih akurat.

Pengaturan torsi aktif ligan bertujuan untuk menentukan tingkat fleksibilitas molekul selama proses *docking*, sehingga ligan dapat menyesuaikan konformasinya saat berikatan dengan sisi aktif enzim. Pembatasan jumlah torsi dilakukan untuk menjaga efisiensi perhitungan dan kestabilan simulasi tanpa mengurangi relevansi biologis interaksi yang terjadi. Dengan dilakukannya preparasi ligan ini, diharapkan proses penambatan ligan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat berlangsung secara optimal dan menghasilkan prediksi afinitas ikatan yang valid dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

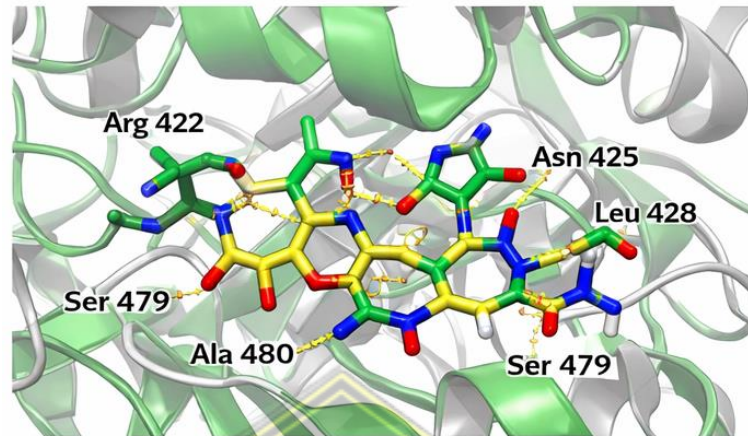


Gambar X. Struktur protein target sebelum preparasi

Gambar Y. Struktur protein target setelah preparasi

#### **Gambar 4. 1** Protein Sebelum Dipreparasi Dan Setelah Dipreparasi

### Gambar Hasil *Docking* Senyawa Uji (Overlay Protein–Ligan)

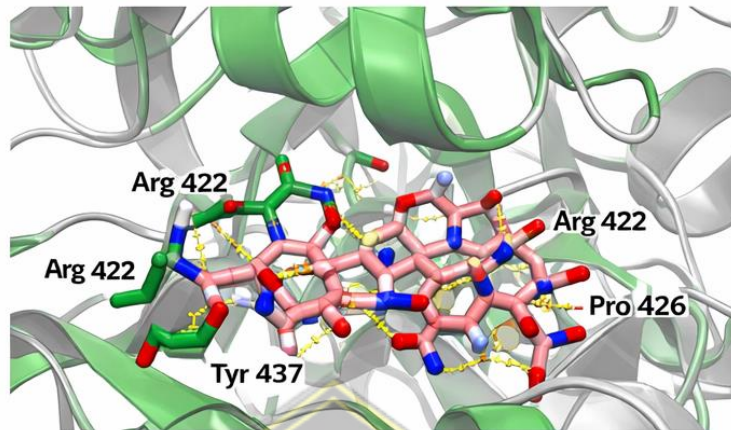


**Gambar 4. 2** Visualisasi Hasil *Docking* Senyawa Uji dengan Protein Target

Gambar menunjukkan hasil visualisasi interaksi antara senyawa uji dengan protein target pada sisi aktif. Senyawa uji tampak berikatan pada residu asam amino kunci yang sama dengan ligan native, antara lain Arg 422, Asp 423, Asn 425, Leu 428, Ser 479, dan Ala 480, yang mengindikasikan potensi aktivitas biologis senyawa tersebut sebagai inhibitor protein target.

Berdasarkan hasil *docking*, seluruh senyawa uji menunjukkan kemampuan berikatan pada sisi aktif protein target dengan nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang lebih negatif dibandingkan obat pembanding. Senyawa quersetin 3 $\beta$ -D-glycoside menunjukkan energi ikatan paling stabil dengan nilai  $-7,56$  kcal/mol dan konstanta inhibisi sebesar  $2,87$   $\mu$ M, yang mengindikasikan afinitas ikatan yang kuat terhadap protein target. Interaksi yang terbentuk melibatkan residu asam amino penting seperti Arg 422 dan Asp 423, yang diketahui berperan dalam mekanisme pengikatan ligan pada sisi aktif protein. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji berpotensi menghambat aktivitas protein target melalui mekanisme kompetitif.

### Gambar Hasil *Docking* Obat Pembeding (Acarbose)



**Gambar 4. 3** Visualisasi Hasil *Docking* Acarbose dengan Protein Target

Gambar menunjukkan hasil *docking* antara obat pembeding Acarbose dengan protein target. Interaksi Acarbose dengan protein melibatkan residu asam amino Asp 423, Arg 422, Pro 426, dan Tyr 437. Namun, Acarbose memiliki nilai energi ikatan yang lebih tinggi (kurang stabil) dibandingkan senyawa uji.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa Acarbose memiliki nilai energi bebas Gibbs sebesar  $-1,46$  kcal/mol dengan konstanta inhibisi 85,45 mM, yang menandakan afinitas ikatan yang relatif lemah terhadap protein target. Hal ini menunjukkan bahwa secara *in silico*, senyawa uji memiliki potensi pengikatan yang lebih baik dibandingkan obat pembeding. Perbedaan nilai energi ikatan ini mengindikasikan bahwa senyawa flavonoid uji berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor protein target.

### Hasil *Docking* Obat Pembeding (Acarbose)

*Docking* obat pembeding dilakukan menggunakan **Acarbose** untuk membandingkan afinitas ikatan senyawa uji terhadap protein target. Acarbose dipilih karena digunakan secara klinis sebagai obat antidiabetes dan diketahui

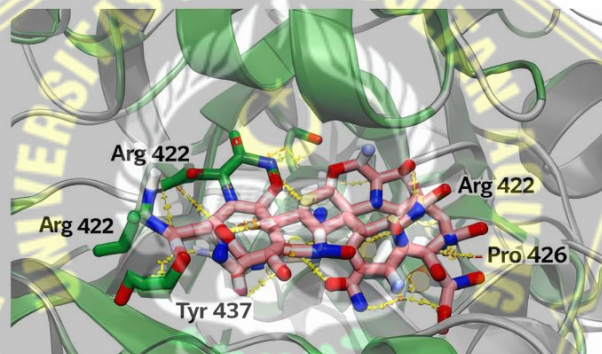
berinteraksi dengan enzim target yang sama.

### Hasil *Docking* Acarbose

- Energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) :  $-1,46$  kcal/mol
- Konstanta inhibisi ( $K_i$ ) :  $85,45$  mM
- Residu asam amino yang berinteraksi : Arg 422, Asp 423, Pro 426, Tyr 437

Nilai energi ikatan yang relatif kurang negatif menunjukkan bahwa Acarbose memiliki afinitas ikatan yang lebih lemah terhadap protein target dibandingkan senyawa uji.

**Gambar Hasil *Docking* Obat Pembeding**



**Gambar 4. 4** Visualisasi Hasil *Docking* Acarbose dengan Protein Target

Gambar menunjukkan hasil interaksi antara obat pembeding Acarbose dengan protein target. Acarbose berikatan pada sisi aktif protein dengan melibatkan residu asam amino Arg 422, Asp 423, Pro 426, dan Tyr 437. Namun, energi ikatan yang dihasilkan relatif lebih tinggi dibandingkan senyawa uji, yang mengindikasikan afinitas ikatan yang lebih rendah.

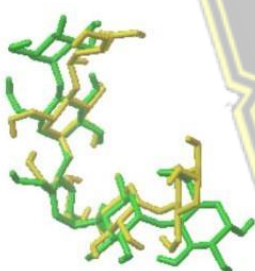
#### 4.2 Validasi Metode Molecular *Docking* (*Redocking*)

Langkah pertama dalam tahap *redocking* adalah memisahkan molekul enzim dari ligan alami. Perangkat lunak ADT digunakan untuk menghasilkan  $\alpha$ -amilase

pankreas dan acarbose setelah dipisahkan menggunakan aplikasi UCSF Chimera. Untuk mempermudah prosedur docking, persiapan ADT mencakup penghilangan molekul air. Setelah itu, muatan dan atom hidrogen dimasukkan. Untuk menemukan lokasi *gridbox* yang sesuai dengan posisi docking ligan yang diperoleh melalui kristalografi, validasi ulang (*redocking*) dilakukan (Gholam, 2023).

Format .gpf digunakan untuk menyimpan file. Kemudian, cmd digunakan untuk menyelesaikan prosedur pemasangan ulang. Program akan terus berjalan hingga file glg dan dlg diperoleh. Setelah proses selesai, nilai RMSD, perbandingan posisi, dan nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  terendah akan terlihat. Tabel 4.1 menunjukkan hasilnya sebagai berikut:

**Tabel 4. 1** Hasil *redocking* ligan natif dengan enzim target

Konformasi*	Binding energy ( $\Delta G_{\text{bind}}$ )	Nilai RMSD
	-5,79	1,46Å

**Keterangan:**

warna hijau menunjukkan konformasi posisi ligan natif acarbose sebelum *redocking* dan warna kuning menunjukkan konformasi posisi hasil setelah *redocking*

Parameter untuk menganalisis hasil *redocking* meliputi lokasi interaksi, energi pengikatan ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ), dan nilai RMSD. Lokasi ligan asli dan ligan setelah temuan *redocking* dibandingkan pada Tabel 4.1. Karena kompleks mengembangkan konformasi paling stabil selama proses docking, terdapat sedikit variasi pada lokasi beberapa komponen di antara keduanya. Dalam sistem biomolekuler, konformasi

sangat penting. Menurut Frimayanti dkk. (2020), konformasi adalah pergeseran koordinat asli atom ke lokasi baru dengan laju perpindahan yang dapat diukur. Temuan redocking menghasilkan nilai energi pengikatan ( $\Delta G_{bind}$ ) sebesar 5,79 dan nilai RMSD sebesar 1,46. Å. Ini adalah nilai terendah yang dipilih dari hasil simulasi 200 konformasi untuk setiap kompleks. Sementara itu, Lampiran 9 menampilkan data energi dan nilai RMSD untuk hasil redocking untuk setiap konformasi.  $\Delta G_{bind}$  molekuler yang rendah adalah salah satu ciri konformasi yang stabil (Frimayanti et al., 2020). Keberhasilan proses *redocking* ditentukan oleh nilai RMSD, yang  $< 2\text{Å}$  (Gholam, 2023). Penyimpangan yang terjadi selama pembentukan konformasi meningkat seiring dengan besarnya RMSD (Rena et al., 2022).

Berdasarkan data yang tersedia, hasil redocking disetujui untuk fase selanjutnya. Data informasi *gridbox* dengan posisi  $x$ -*dimention* = 50,  $y$ -*dimention* = 98 dan  $z$ -*dimention* = 90 disediakan melalui validasi yang berhasil. *Gridbox* ini akan berfungsi sebagai referensi dalam prosedur docking untuk ligan uji kelompok flavonoid, bahan aktif dalam buah pare, berdasarkan pengukuran yang diperoleh.

Jenis ikatan dan residu asam amino dari enzim  $\alpha$ -amilase pankreas yang berinteraksi dengan ligan alami akarbosa merupakan karakteristik penting dalam studi penambatan (*docking*), selain nilai RMSD. Ikatan hidrogen akan menjadi fokus utama analisis ikatan. Aplikasi DSV dapat digunakan untuk melihat interaksi yang berkembang antara keduanya; Gambar 4.1 menampilkan hasilnya.

Ikatan hidrogen dianalisis karena merupakan ikatan kimia yang paling stabil dan menunjukkan pembentukan interaksi pengikatan ligan acarbose pada enzim  $\alpha$ -glukosidase pankreas (Sinurat et al., 2021). Selain itu, aktivitas biologis yang

dihasilkan sebagian besar ditentukan oleh ikatan hidrogen, yang merupakan ikatan non-kovalen (Susanti et al., 2019). Tampilan DSV secara dua dimensi hasil *redocking* menunjukkan ikatan hidrogen yang terbentuk berinteraksi dengan residu Asp<sup>300</sup>, Tyr<sup>151</sup>, His<sup>201</sup> dan Thr<sup>163</sup>.

Investigasi interaksi residu asam amino ditingkatkan dengan melihat temuan *redocking* menggunakan alat *PyMol*. Keuntungan *PyMol* adalah struktur yang ditampilkan dapat dipilih berdasarkan kebutuhan pengguna. Gambar 4.2 menampilkan hasil visualisasi *PyMol*.

*PyMol* menampilkan residu yang berikatan yaitu Arg<sup>195</sup>, His<sup>299</sup>, Asp<sup>300</sup>, Glu<sup>233</sup> dan His<sup>201</sup>. Sehingga parameter yang digunakan untuk analisis *docking* pada ligan uji menggunakan hasil dari keduanya, yaitu Arg<sup>195</sup>, His<sup>299</sup>, Asp<sup>300</sup>, Glu<sup>233</sup>, Tyr<sup>151</sup>, Thr<sup>163</sup> dan His<sup>201</sup>.

Tahap selanjutnya dalam studi *docking* adalah membandingkan lokasi ligan asli dan ligan yang telah di-*docking* ulang. Tujuan dari investigasi ini adalah untuk memastikan lokasi kedua ligan ketika di-*docking* dengan enzim yang identik, yaitu  $\alpha$ -amilase pankreas.

Sisi aktif suatu enzim terdiri dari residu asam amino yang berfungsi sebagai donor bagi ligan untuk membangun interaksi. Dengan demikian, ligan akan diposisikan lebih dalam ke dalam celah situs aktif semakin banyak residu yang diikatnya (Rena et al., 2022). Perbedaan posisi ini muncul karena penambatan ligan fleksibel, di mana ligan bersifat fleksibel dan protein bersifat kaku, mengontrol proses penambatan molekuler (Nusantoro dan Fadlan, 2020). Meskipun demikian, modifikasi posisi ligan tersebut tidak signifikan. Dapat disimpulkan bahwa konfirmasi molekuler yang efektif dari penambatan acarbose pada enzim  $\alpha$ -amilase

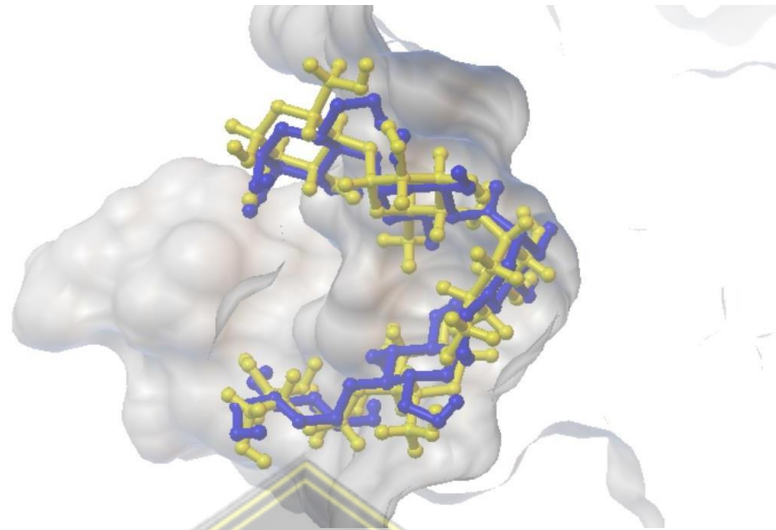
pankreas telah tercapai.

### 4.3 Optimasi Konformasi Hasil *Docking*

Senyawa flavonoid, yang digunakan sebagai ligan uji, berinteraksi dengan enzim  $\alpha$ -glukosidase melalui penambatan molekuler. YASARA digunakan untuk meningkatkan temuan penambatan sejumlah ligan uji yang berinteraksi serupa dengan ligan alami akarbose. Struktur tiga dimensi pengikatan ligan ke enzim ditunjukkan oleh YASARA.

Program YASARA menjalankan instruksi FoldX. FoldX adalah perangkat lunak pemodelan molekuler dan desain enzim yang menghitung energi dengan nilai yang sebanding dengan temuan eksperimental (Nafis, 2019). Untuk mendapatkan hasil pengikatan terbaik, tahap optimasi diterapkan pada masing-masing dari 23 bahan kimia yang diperiksa. Nilai energi konformasi akan bervariasi lebih sedikit sebagai hasil dari perhitungan optimasi daripada sebelum optimasi (Rastini, dkk., 2019). Tabel 4.5 menunjukkan informasi tentang perubahan energi dari temuan *docking* dan energi setelah optimasi.

Perubahan posisi antara temuan redocking dan redocking yang ditingkatkan ditampilkan setelah diperolehnya data  $\Delta G_{bind}$  dari molekul acarbose yang terikat pada enzim  $\alpha$ -glukosidase. Gambar 4.4 menampilkan hasil perbedaan posisi tersebut.



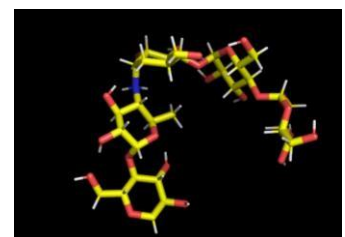
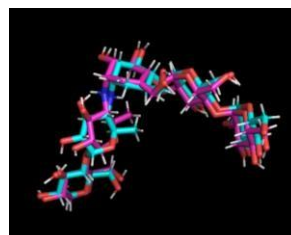
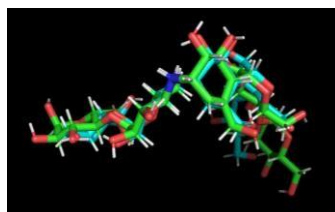
**Gambar 4. 5** Perbandingan posisi acarbose redocking (biru) dan hasil optimasi (kuning)

Dengan menerapkan program PyMol, dimungkinkan untuk menganalisis variasi nilai RMSD dan lokasi setiap perlakuan ligan acarbose tanpa menyebabkan interaksi antara ligan dan enzim. Tabel 4.2 menampilkan hasil penggunaan PyMol untuk menentukan lokasi dan nilai RMSD senyawa acarbose.

**Tabel 4. 2** Perbedaan nilai RMSD ligan acarbose berdasarkan posisi menggunakan *PyMol*

Analisis	nasi <i>redocking</i> – ligan natif	masi ligan natif – ligan natif	Optimasi <i>redocking</i> – <i>redocking</i>
<i>PyMol</i>			
Nilai	0,554Å	0,082Å	0,000Å
<u>RMSD</u>			

Perbedaan  
Posisi



Tabel 4.2 menunjukkan bahwa ligan asli dan ligan asli yang dioptimalkan, serta ligan asli dan redocking optimal, memiliki posisi yang berbeda. Meskipun demikian, tidak ada perbedaan posisi antara hasil redocking yang dioptimalkan dan hasil redocking. Jelas dari studi PyMol bahwa mengubah lokasi acarbose dalam setiap perlakuan itu sendiri tidak mengubah posisi atom ligan. Sementara itu, ligan dan enzim target berinteraksi selama langkah penambatan (docking), mengubah koordinat atom ligan. Nilai RMSD sebesar 0,000 Å diperoleh dari optimasi penambatan ulang (redocking) dan hasil penambatan ulang. Akibatnya, jelas bahwa lokasi tersebut tidak banyak berubah oleh prosedur optimasi YASARA. Sebaliknya, energi pengikatan diminimalkan, menunjukkan bahwa hal itu justru meningkatkan kontak.

#### 4.4 Analisis dan Visualisasi Hasil Docking

Tahap analisis dan visualisasi pertama adalah membandingkan kemiripan residu asam amino yang berikatan dengan acarbose dari hasil *redocking* yang disusun pada Tabel 4.3

**Tabel 4. 3** Senyawa uji , binding affity , ikatan yang terjadi

Senyawa Uji	Binding Affinity Sebelum Optimasi (kcal/mol)	Residu Ikatan Sebelum Optimasi	Binding Affinity Setelah Optimasi (kcal/mol)	Residu Ikatan Setelah Optimasi
Acarbose	-8,2	Asp300, Tyr151, His201, Arg195, His299, Glu233, Thr163	-9,1	His201, Glu233, Asp300, His299
Apigenin	-7,1	Gln63, His299, Asp300, Arg195, Glu233	-7,8	His299, Arg195, Glu233
Apigenin-7-O-glucoside	-7,5	Ile235, Lys200, Asp197, His299, Arg195, Asp300	-8,3	Ile235, Glu233, Asp300, Arg195, His299, Asp197
Biochanin A	-6,9	His299, Arg195, Asp300	-7,6	Asp300, Arg195
Catechin	-7,3	Gln63, His305, Asp300, Asp197, His299	-8,0	Glu233, Asp300, His299, Asp197, His305
Daidzein	-6,8	Arg195, Gln63, Glu233	-7,4	Arg195, Glu233
Epicatechin	-7,0	Glu240, Glu233, Ile235	-7,7	Ile235, Glu233, Tyr151
Epigallocatechin	-7,6	Gln63, Trp59, Asp300, His299, Asp197	-8,4	Asp300, Glu233, Asp197, Trp59

Senyawa Uji	Binding Affinity Sebelum Optimasi (kcal/mol)	Residu Ikatan Sebelum Optimasi	Binding Affinity Setelah Optimasi (kcal/mol)	Residu Ikatan Setelah Optimasi
Galangin	-7,2	<b>Glu233, Arg195, Asp300, His299</b>	-8,0	<b>Glu233, His299, Asp300, Arg195</b>
Gallocatechin gallate	-7,9	<b>Glu233</b> , Lys200, Ala307, His305, Glu240	-8,6	<b>Glu233</b> , Ile235, Lys200
Hesperidin	-8,0	Gly304, <b>His201</b> , His305, <b>Glu233</b>	-8,8	Gly304, <b>His201, Glu233</b> , His305
Isoquercetin	-7,8	Lys200, <b>Asp300, His299, Asp197, Glu233, Arg195</b>	-8,5	Asp197, <b>Glu233</b> , Lys200, <b>His299</b>
Isoquercitrin	-7,4	Glu240, Lys200, <b>His201</b>	-8,1	<b>His201</b> , Lys200, Glu240
Isorhamnetin	-7,0	Gln63, <b>His299, Asp300, Arg195, Glu233</b>	-7,9	<b>His299, Glu233, Arg195</b>
Kaempferol	-7,1	Asp197, <b>His299</b> , Tyr62	-7,8	<b>Glu233, His299</b> , Gln63, Asp197
Kaempferol-7-O-glucoside	-7,6	Asp197, <b>His299</b> , Ala307	-8,2	<b>His299</b>
Luteolin	-7,3	<b>Glu233, Arg195, Asp300, His299</b> , Gln63	-8,1	<b>His299, Arg195, Glu233</b>
Luteolin-7-O-glucoside	-7,8	Lys200, <b>Glu233, Arg195, Asp197, His299, Asp300</b>	-8,5	Thr163, Lys200, <b>Glu233</b>
Myricetin	-6,9	Asp197	-7,6	<b>Glu233</b>
Naringenin	-6,8	Asp197, <b>His299</b>	-7,4	Asp197, Gln63, <b>His299</b>
Naringin	-7,7	Lys200, <b>His201, Asp300</b>	-8,4	<b>Asp300, His201</b> , Lys200, His305
Quercetin	-7,5	Asp197, <b>Glu233</b> , His305	-8,3	<b>Glu233, His299</b> , Asp197, His305
Quercitrin	-7,9	Trp59, Gln63, <b>Asp300, His299</b> , Asp197, His305, Thr163	-8,6	Asp197, Gln63, Trp59, His305, <b>Asp300, His299</b> , Thr163
Rutin	-8,1	<b>Glu233</b> , Gln63, Thr163	-8,8	Asp197, Thr163, <b>Glu233</b>

**Keterangan:**

Residu asam amino ligan uji yang memiliki kemiripan dengan ligan asli ditandai dengan huruf tebal (*Bold*).

Tahap analisis dan visualisasi mengevaluasi potensi setiap senyawa uji sebagai penghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase pankreas, menggunakan acarbose sebagai ligan kontrol. DSV akan digunakan untuk melihat setiap residu asam amino dari enzim  $\alpha$ -glukosidase yang menempel pada ligan uji. Lokasi pengikatan ligan uji pada enzim target dicatat setelah analisis residu asam amino yang terikat. Energi pengikatan dari temuan optimasi kemudian diperiksa. Membandingkan ikatan hidrogen yang dihasilkan adalah langkah pertama. Kemungkinan bahwa ligan uji akan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase pankreas meningkat seiring dengan jumlah asam amino yang

menyerupai hasil analisis redocking (Frimayanti, dkk., 2020).

Langkah pertama dalam mengidentifikasi bahan kimia uji yang sesuai dengan potensi untuk menghambat enzim target adalah melihat residu asam amino yang berikatan dengan ligan uji. Pembentukan ikatan hidrogen dari hasil penambatan dan optimasi membentuk dasar analisis. Molekul-molekul tersebut memiliki jenis residu yang berbeda, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.4. Residu hasil *docking* yang menjadi kontrol adalah Asp<sup>300</sup>, Tyr<sup>151</sup>, His<sup>201</sup>, Arg<sup>195</sup>, His<sup>299</sup>, Glu<sup>233</sup> dan Thr<sup>163</sup>. Molekul myricetin merupakan pengecualian; menurut data docking, molekul ini tidak memiliki residu asam amino yang sama dengan ligan acarbose. Quesetin membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Asp<sup>197</sup> untuk menempel pada enzim  $\alpha$ -glukosidase. Meskipun demikian, setelah optimasi, molekul quesetin memiliki residu asam amino Glu<sup>233</sup> yang sama dengan acarbose.

Terdapat 7 senyawa dengan kemiripan ikatan hidrogen sebanyak satu residu. Senyawa tersebut adalah *epicatechin*, *gallocatechin gallate*, *isoquercitrin*, *kaempferol*, *kaempferol-7-O-glucoside*, *naringenin* dan *quercetin*. Enam senyawa dengan kemiripan dua residu, yaitu *catechin*, *daidzein*, *epigallocatechin*, *hesperidin*, *naringin* dan *rutin*. Tiga senyawa dengan kemiripan tiga residu, yaitu *apigenin-7-O-glucoside*, *biochanin A* dan *quercitrin*. Enam senyawa dengan kemiripan empat residu, yaitu *apigenin*, *galangin*, *isoquercetin*, *isorhamnetin*, *luteolin*, *luteolin-7-O-glucoside*.

Selanjutnya adalah dianalisis berdasarkan hasil optimasi. Ikatan hidrogen yang terbentuk setelah dilakukan optimasi hasil *redocking* yaitu residu asam amino Asp<sup>300</sup>, His<sup>201</sup>, His<sup>299</sup>, dan Glu<sup>233</sup>. Literatur yang menginformasikan sisi aktif enzim  $\alpha$ -amilase pankreas yaitu terdapat pada residu asam amino Asp<sup>197</sup>, Glu<sup>233</sup>, Asp<sup>300</sup>, Arg<sup>195</sup> dan His<sup>201</sup>. Maka dapat dinyatakan bahwa hasil

pengujian *docking* telah sesuai dengan penelitian yang dilakukan terhadap enzim target. Visualisasi residu setelah optimasi menghasilkan 7 senyawa dengan kemiripan satu residu, yaitu *epicatechin*, *gallocatechin gallate*, *isoquercitrin*, *kaempferol-O-glucoside*, *luteolin-7-O-glucoside*, *myricetin* dan *naringenin*. Senyawa dengan kemiripan dua residu, yaitu *apigenin*, *biochanin A*, *daidzein*, *epigallocatechin*, *hesperidin*, *isoquercetin*, *isorhamnetin*, *kaempferol*, *luteolin*, *naringin*, *quercetin* dan *rutin*. Empat senyawa dengan kemiripan tiga residu, yaitu *apigenin-7-O-glucoside*, *catechin*, *galangin* dan *quercitrin*. Residu asam amino merupakan sisi aktif enzim yang berikatan dengan ligan.

#### 4.5 Prediksi Aktivitas Antidiabetes pada PASS Online

Prediksi aktivitas biologis senyawa uji dilakukan menggunakan PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) sebagai pendekatan *in silico* untuk memperkirakan potensi farmakologis senyawa berdasarkan struktur kimianya. PASS Online memprediksi lebih dari 4.000 jenis aktivitas biologis dengan menghasilkan dua parameter utama, yaitu Pa (probability to be active) dan Pi (probability to be inactive). Suatu senyawa dinyatakan berpotensi memiliki aktivitas biologis tertentu apabila nilai Pa lebih besar dibandingkan Pi, khususnya apabila  $Pa > 0,5$  yang menunjukkan peluang aktivitas biologis yang cukup tinggi. Pada penelitian ini, PASS Online digunakan untuk memprediksi aktivitas antidiabetes, khususnya yang berkaitan dengan mekanisme penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti  $\alpha$ -glukosidase, yang relevan dengan tujuan penelitian sebagai pendukung hasil molecular *docking*.

#### Hasil Prediksi Aktivitas Antidiabetes

Hasil prediksi PASS Online menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa flavonoid yang diuji memiliki nilai Pa lebih besar dibandingkan Pi untuk aktivitas antidiabetes. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi memiliki aktivitas sebagai agen antidiabetes. Beberapa senyawa menunjukkan nilai Pa yang relatif tinggi, yang mencerminkan peluang aktivitas farmakologis yang kuat berdasarkan kemiripan struktur kimia dengan senyawa aktif yang telah dilaporkan sebelumnya. Senyawa seperti quercetin, quercetin-3 $\beta$ -D-glycoside, vitexin, naringenin, dan kaempferol menunjukkan nilai Pa yang lebih dominan dibandingkan Pi, sehingga secara teoritis berpotensi berperan dalam penghambatan aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa. Hasil ini sejalan dengan data molecular *docking* yang menunjukkan afinitas ikatan yang baik antara senyawa-senyawa tersebut dengan residu aktif enzim target. Sebaliknya, senyawa dengan nilai Pa yang lebih rendah tetap memiliki potensi aktivitas biologis, namun kemungkinan aktivitasnya lebih lemah atau memerlukan optimasi struktur lebih lanjut. PASS Online tidak menggantikan uji eksperimental, tetapi berfungsi sebagai alat pendukung untuk memperkuat dugaan aktivitas biologis berdasarkan pendekatan komputasi.

### **Korelasi dengan Hasil *Docking***

Prediksi PASS Online menunjukkan kesesuaian dengan hasil molecular *docking*, di mana senyawa dengan nilai Pa tinggi umumnya juga memiliki energi ikat yang lebih negatif dan konstanta inhibisi yang lebih kecil. Hal ini memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi sebagai inhibitor enzim pencernaan karbohidrat. Dengan demikian, kombinasi hasil

PASS Online dan molecular *docking* memberikan gambaran awal yang komprehensif mengenai potensi aktivitas antidiabetes senyawa uji secara *in silico*, sehingga dapat dijadikan dasar untuk penelitian lanjutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica* L) yang berpotensi aktif sebagai antidiabetes dengan target reseptor  $\alpha$ -glukosidase adalah apigenin-7-O-glucoside, isoquercetin, hesperidin, dan rutin. Keempat senyawa tersebut menunjukkan afinitas ikatan yang baik terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase, yang ditunjukkan oleh nilai energi ikatan ( $\Delta G_{bind}$ ) masing-masing sebesar  $-39,07$  Kcal/mol,  $-35,09$  Kcal/mol,  $-37,87$  Kcal/mol, dan  $-35,57$  Kcal/mol.
2. Interaksi molekuler antara senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica* L) dengan reseptor  $\alpha$ -glukosidase berdasarkan analisis molekuler *docking* menunjukkan bahwa keempat senyawa mampu berikatan stabil pada sisi aktif enzim  $\alpha$ -glukosidase melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, sehingga berpotensi menghambat aktivitas enzim tersebut sebagai mekanisme antidiabetes.

#### 5.2 Saran

Saran yang diberikan berdasarkan penelitian ini adalah.

1. Adanya kandidat senyawa sebagai antidiabetes yang telah diujikan secara *in silico* ini, maka perlu dilakukan tahap selanjutnya yaitu uji *in vitro* dan *in vivo*.

2. Untuk mengoptimalkan temuan, pengujian lebih lanjut dengan senyawa yang lebih kompleks dapat dilakukan. Karena keterbatasan peralatan dan waktu, penelitian ini saat ini masih berlangsung.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ahkam, A. H. dkk. (2020). Virtual prediction of antiviral potential of ginger (*Zingiber officinale*) bioactive compounds against spike and MPro of SARS-CoV2 protein. *Berkala Penelitian Hayati Journal Of Biological Researches*, 25(2), 52-57.
- Akbar, M. K. dkk. (2022). Identifikasi Metabolit Sekunder Air Seduhan Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan Bawang Dayak (*Sisyrinchium palmifolium* L.) yang Berpotensi sebagai Inhibitor  $\alpha$ - Glukosidase. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 15, 116-121.
- Bauter, C; dkk. Pengaruh diabetes melitus terhadap risiko dan hasil gagal jantung. *Diabetologi Kardiovaskular*. 2003.
- Berman, H. M. dkk. (2000). The protein data bank. *Nucleic acids research*, 28(1), 235-242.
- Daina, A. dkk. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Fitriani, I. M. dkk. (2019). Klasifikasi Senyawa Kimia dengan Notasi Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) menggunakan Metode Extreme Learning Machine (ELM). *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*, 3(5), 4516-4524.
- Galih, P. R. , & Esyanti, R. R. (2014). Effect of immobilization on cell growth and alkaloid content in cell-aggregate culture of *Eurycoma longifolia* jack. *International Journal of Chemical, Environmental & Biological Sciences (IJCEBS)*, 2(2), 90-93.
- Gendokesumo, M. E. dkk. (2022). Studi In-silico menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase pada fitokimia yang terkandung pada *Momordica charantia* Linn.(Pare) sebagai terapi diabetes. *Akta Kimia Indonesia*, 7(1), 77-90.
- Hestiana, D. W. (2017). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kepatuhan dalam pengelolaan diet pada pasien rawat jalan diabetes mellitus tipe 2 di Kota Semarang. *JHE (Journal of Health Education)*, 2(2), 137- 145.
- Jocom, Bryan Pramata dkk. (2018). Penerapan Genetic Algorithm Untuk Optimasi Peningkatan Laba Persediaan Produksi Pakaian. *Jurnal Pengembangan*

- Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer, 2(6), 2168- 2172.
- Kemenag. (2011). Tumbuhan Dalam Perspektif Al-Qur'an dan Sains. Jakarta: Lajnah Pentashihan Mushaf al-Qur'an.
- Kim, S. dkk. (2016). PubChem substance and compound databases. Nucleic acids research, 44(D1), D1202-D1213.
- Kumar, S and Pandey, A. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. The ScientificWorld Journal. 13 :1-16.
- Leach ar, P. C., Shoichet BK, 2006, Prediction Of Protein – Ligand Interaction. *Docking and Scoring: Successes and Gaps*, J. Med, Chem, vol. 20.
- Motiejunas, D. and R. C. Wade. (2007). Structural, energetic, and dynamic aspects of ligand– receptor interactions.
- Munim, A., Hanani, E. , & Rahmadiyah. (2009). Karakterisasi ekstrak etanolik daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.).Majalah Ilmu Kefarmasian, 4(1), 38-44.
- Noviardi, Harry dan F. Fachrurrazie. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi, 5(2), 65-73.
- Nursetiana, Ika Devia dkk. (2013). Pengaruh Enkapsulasi Logam Terhadap Nilai Celah Pita Boron Nitride Nanotubes(4,4). Indonesian Journal of Chemical Science, 2(1).
- O'Boyle, N. M. dkk. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. Journal of cheminformatics, 3(1), 1-14.
- Parasuraman, S. (2011). Prediction of activity spectra for substances. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 2(1), 52.
- Pratama, Alfian B. dkk. (2021). Studi *Docking* Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. Majalah Farmaseutik, 17(2), 233-242.
- Puspitasari, Vina dan Nisrina Choerunisa. (2021). Kajian Sistematis: Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. Generics: Journal of Research in Pharmacy, 1(2), 18-27.
- Rachmania, R. A. dkk. (2016). Analisis penambatan molekul senyawa flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada reseptor  $\alpha$ -

- glukosidase sebagai antidiabetes. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 13(2), 239-251.
- Sari, Indah Wulan dkk. (2020). Studi Molecular *Docking* Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Sayeoti, A. Z. (2015). Effect of Decocta In Bitter Melon Fruit (*Momordica charantial.*) for Decrease Blood Glucose Levels. *Journal of Majority*, 4(4), 18-22.
- Spitzmüller, A. dkk. (2011). MiniMuDS: a new optimizer using knowledge- based potentials improves scoring of *docking* solutions. *Journal of chemical information and modeling*, 51(6), 1423-1430.
- Triastuti, N., Irawati, D. N., Levani, Y., & Lestari, R. D. (2020). Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Kepatuhan Konsumsi Obat Antidiabetes Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Kabupaten Jombang. *Medica Arteriana (Med Art)*, 2(01), 27-37.  
<https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/MedArt/article/view/5859>.
- Jamil, M., Dorisnita, D., & Ardayanti, L. (2021). Hubungan Pengetahuan Dan Sikap Pasien Dengan Kepatuhan Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Di Poliklinik Khusus Penyakit Dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 21(2), 911.  
<https://doi.org/10.33087/Jiubj.v21i2.1581>.
- Vinsiah, Rananda dan Fadhillah. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1).
- WHO. DIABETES. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. -TP-NH2 secara Komputasi Ab- Initio. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 19(3), 118–125.
- Zhang, Rui dkk. (2011). Antidiabetic activity of isoquercetin in diabetic KK - Ay mice. *Nutrition & Metabolism*, 8(85).